

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CAMPUS DE JABOTICABAL

**“VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E
QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA VALVAR
MITRAL TRATADOS COM METOPROLOL”**

Tamyris Beluque

Médica Veterinária

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CAMPUS DE JABOTICABAL

**“VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E
QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA VALVAR
MITRAL TRATADOS COM METOPROLOL”**

Tamyris Beluque

Orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

Co-orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária. Área: Clínica Médica Veterinária.

2019

B453v Beluque, Tamyris
Variabilidade da frequência cardíaca e qualidade de vida em cães com doença valvar mitral tratados com metoprolol / Tamyris Beluque. -- Jaboticabal, 2019
60 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Marlos Gonçalves Sousa
Coorientador: Aparecido Antonio Camacho

1. Betabloqueadores. 2. Insuficiência cardíaca congestiva. 3. Parassimpático. 4. Sistema nervoso autônomo simpático. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

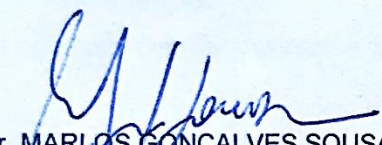
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E QUALIDADE DE VIDA EM
CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL TRATADOS COM METOPROLOL

AUTORA: TAMYRIS BELUQUE

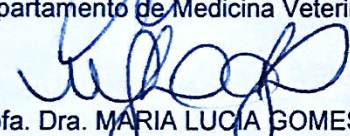
ORIENTADOR: MARLOS GONÇALVES SOUSA

COORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO

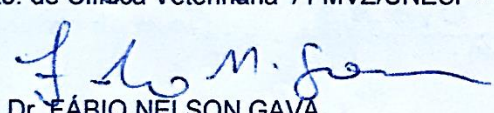
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA
VETERINÁRIA, área: Clínica Médica Veterinária pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. MARLOS GONÇALVES SOUSA
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal do Paraná - Curitiba/PR



Profa. Dra. MARIA LUCIA GOMES LOURENÇO
Depto. de Clínica Veterinária / FMVZ/UNESP - Botucatu/SP



Prof. Dr. FÁBIO NELSON GAVA
Centro Universitário Central Paulista-UNICEP / São Carlos/SP

Jaboticabal, 25 de fevereiro de 2019

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

TAMYRIS BELUQUE – nascida em 16 de junho de 1992, filha de Maria de Fátima da Silva Beluque e José do Carmo Beluque, brasileira e natural de Marília-SP. Iniciou sua graduação em março de 2010 na Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (FMVA) UNESP – campus de Araçatuba-SP, concluindo-a em dezembro de 2014. Entre 2012 e 2013 foi monitora na disciplina de Farmacologia Veterinária sob orientação da Profa. Dra. Valéria Savoya da Silva, e entre 2013 e 2014 desenvolveu projeto de iniciação científica com bolsa PIBIC/CNPq, sob orientação da Profa. Dra. Cárís Maroni Nunes. No período de 2 março de 2015 a 24 de fevereiro 2017 foi residente do Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) UNESP – Campus de Jaboticabal, na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, sob orientação da Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho. Em 2017, ingressou no mestrado na FCAV UNESP, no programa Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária) com ênfase em Cardiologia Veterinária e Clínica Médica de Pequenos Animais sob orientação do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa e co-orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho.

EPÍGRAFE

“Quando você reclama, você se torna vítima. Quando você fala, você está no comando. Portanto mude a situação, abandone a situação ou aceite-a. Todo o resto é loucura.”

Eckhart Tolle

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho aos meus pais, que tanto batalharam para que eu pudesse chegar aonde estou; aos meus amigos, que foram essenciais para que eu permanecesse no caminho que escolhi; aos meus orientadores, que tornaram esse sonho possível; e a todos os colegas veterinários que possam se beneficiar com as informações aqui transmitidas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu o dom da vida e tem me permitido usufruí-la no melhor estado de saúde possível.

Agradeço ao universo por sempre conspirar a meu favor, colocando pessoas e situações na minha vida que me possibilitam crescer cada vez mais e tentar tornar-me sempre um ser humano melhor.

Agradeço aos meus pais, que são meus maiores exemplos na vida, por terem se doado tanto ao longo desses vinte e seis anos para que eu tivesse oportunidades que vocês não tiveram, muito obrigada por sempre me apoiarem, me incentivando em todos esses anos de estudos, obrigada por cada dia da minha vida que vocês concederam, por cada palavra e cada gesto de acalento! Ao meu irmão, Denis, meu muito obrigada por ter me incentivado a cada vez que demonstrava me ver como um exemplo! Vocês são seres incríveis, amo vocês!

Ao meu orientador, Prof Marlos e ao meu co-orientador, Prof Camacho, agradeço por terem aceitado me orientar no mestrado, não sei expressar a honra e o orgulho que sinto ao dizer que fui orientada por vocês, meus maiores exemplos de cardiologistas!

Obrigada, Prof Marlos, por todos os ensinamentos, por ter doado parte do seu tempo para mim, por ter me ajudado tantas vezes mesmo com tantos quilômetros de distância e por ter me auxiliado a fazer a ponte aérea “Jaboticabal-Curitiba” sempre que possível!

Obrigada, Prof Camacho, por todas as vezes que me recebeu em sua sala ou atendeu aos meus telefonemas pedindo ajuda com alguns casos que pareciam tão complicados, me sinto muito grata por ter tido a oportunidade de assistir a todas as suas aulas e ter sido uma das últimas “orientadas”. Muito obrigada por ter aberto uma exceção e me aceitado no mestrado quando o senhor já estava pretendendo se aposentar, essa decisão fez toda a diferença na minha vida. Me sinto muito lisonjeada por ter tido dois orientadores! Sem vocês, essa dissertação não existiria.

Agradeço aos meus colegas de residência por terem me ensinado tanto nesses dois anos nos quais a curva de aprendizado é extremamente íngreme, dois anos em que as emoções permanecem intensas do primeiro ao último dia, obrigada pelo conhecimento profissional compartilhado e também pelos ensinamentos pessoais, todos fazemos a diferença na vida dos seres ao nosso redor. Obrigada às R2 Tati, Mi (que também se tornou minha M2) e Isa, que mesmo atendendo do outro lado do hospital, sempre esteve presente durante o meu mestrado. Obrigada às R1, Bia, Grazi e, minha também vizinha, Fer, com quem dividi tantos momentos bons, uma das pessoas mais especiais que conheci em Jaboticabal.

Agradeço a todos os meus amigos da Cardiologia, aos que passaram por aqui e foram embora e aos que permanecem, devo muito do meu conhecimento a vocês!

Agradeço imensamente ao sagitariano mais fidedigno, Murillo, que foi meu parceiro na residência e também no mestrado, por todos os casos discutidos, por todos os gatos desobstruídos, por todas as vezes em que a residência parecia tão difícil e você sempre me mostrava que podia ser tão leve, por todas as aflições divididas no mestrado; por todos os conselhos e incentivos, que com toda a certeza, foram fundamentais para eu chegar até aqui, afinal, navegar sozinho é possível, mas nada como ter alguém para ajudar com os remos. Muito obrigada, R/M-parça!

Jais e Rapha, nem sei como agradecer por TODAS as dúvidas que vocês esclareceram, não foram, nem de longe, poucas e fáceis! Devo grande parte do que sei hoje a vocês, que dedicaram tanto do seu tempo para me incentivar.

Alejandro, Bruno, Beth, Mi e Vi, obrigada por terem me ajudado assim que entrei no mestrado, inclusive com conselhos valiosos; mesmo com a correria da rotina, se dedicaram tanto a me ensinar. Gostaria de ter tido a presença de vocês por muito mais tempo!

Matheus, agradeço muito pelos conhecimentos transmitidos, pelos conselhos, pela organização e espírito de liderança que nos salvou tanto esse ano!

Obrigada, Roberto, por ter me dado todas as explicações cardiológicas desde a residência e ter me ajudado tanto com a estatística deste trabalho, não teria dado tão certo se não fosse por você.

Bia, convivemos pouco tempo como mestrandas, mas o suficiente para você passar um pouco da sua energia 220 volts para mim! Obrigada por todos os atendimentos em que me ajudou.

Agradeço às minhas amigas da graduação: Elis, Gabi, Naty e Paula, e às minhas queridas apartmates, Be e Lid. Vocês tornaram meus dias muito mais alegres, a faculdade não teria sido tão incrível sem cada uma de vocês!

Agradeço a todas as meninas com as quais já morei em Jaboticabal, como moradoras fixas ou como temporárias: Camila (e Jozinho), Vívian (e Milka), Lara (e Rubi), Natália, Vê, Mayara (e Margot), Laise, Paola (Malu e Vida), Gi, Narian, Pauli, Dani, Pati, Fer e Renatinha! Cada uma de vocês contribuiu um pouco para fazer dessa jornada uma trajetória tão especial!

Agradeço também a todos os colegas do laboratório de Nutrição, que sempre foram maravilhosos e contribuíram para o meu aprendizado durante esse tempo na Cardiologia, cada um de vocês tem um lugar especial no meu coração e na minha memória! Agradeço à Fer, que me convidou para ajudar no seu projeto de doutorado, passamos dias e noites aferindo a pressão dos gatinhos, e isso com certeza contribuiu muito para o meu mestrado e para o meu dia-a-dia na rotina do hospital. A todos os cães e gatos do laboratório: obrigada por ajudarem a me tornar a profissional que sou hoje.

Agradeço às minhas amigas de Jaboticabal, que foram minhas incentivadoras mais assíduas, estiveram presentes em todos os momentos da minha jornada.

Lara, você foi minha homemate por pouco tempo, mas o suficiente para me encantar com seu bom humor matinal diário. Nunca conheci alguém tão feliz quando acorda, meus dias sempre começavam muito mais alegres! Obrigada por todas as conversas, por todo o incentivo, por ter confiado a Rubi aos meus cuidados, por cuidar tão bem do John e torna-lo fit, você é uma pessoa incrível!

Rafa, obrigada por ser sempre luz, por ter estado sempre presente e não ter desistido de mim depois de todas as vezes que me recusei a sair porque sempre tinha alguma tarefa do mestrado para concluir! Agradeço por sempre ter me dado um ânimo de positividade quando eu precisei, por sempre ter deixado qualquer dia mais leve e

mais alegre com a sua risada inconfundível! Você é uma pessoa maravilhosa, que irradia luz por onde passa.

Su, nem sei explicar a conexão que tivemos desde que você chegou para o estágio no final do meu R1, desde a primeira vez que decidimos falar sobre as nossas vidas, não paramos nunca mais, mesmo você sendo aquariana e curitibana. Você foi a responsável por realizar um dos sonhos da minha vida: conhecer as baleias, depois de termos ficado longe por vários meses; e você sempre ouvindo meus áudios intermináveis e me dando conselhos ao longo desse período... E depois de tanta mentalização, você voltou para Jaboticabal como residente da CMPA, e para morarmos sob o mesmo teto! Sou muito grata por ter sua amizade na minha vida, e obrigada por ser a tia do John que canta canções de ninar!

Vê, quando nos conhecemos, você só seria a estagiária que se hospedaria comigo e com a Lara, mas nos tornamos especialistas em terapia de “mesa redonda” e vivemos meses ótimos! Obrigada por ter me ajudado na mudança e inclusive ter se mudado junto comigo, por ter sido minha cobaia na primeira rodovia que dirigi na vida (na viagem com o maior tempo x distância, diga-se de passagem), minha conselheira, por sempre me fazer colocar os pés no chão. Com certeza, desidratei uns 7% quando você foi embora! Não poderia deixar de lembrar da saga “processo seletivo para a residência”, torci mais do que na minha própria prova, e funcionou... Depois de termos planejado tanto, trocado infinitos áudios, mentalizado, com direito à novena da minha avó, você voltou como minha R0 e estamos morando no nosso terceiro endereço de Jaboticabal! Obrigada por existir e por ser a tia que tira o John (e me impede de começar) da dieta!

Aos pupilos que agora compõem a Clínica Médica: Pauli, Vê, Ca, Iza, Ju, Rods e Su, saibam que tenho um carinho enorme por cada um de vocês!

Agradeço a toda a equipe da Unesp por ter contribuído para que o meu mestrado desse certo, especialmente aos funcionários do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, Cirlene, Dalva, Lidiane, Rosana, Du, Izildinha, Lauro, Izilda, Ana do laboratório, Ana da farmácia, Evelin, Ju, Cris, Cacilda, Anésia, Marcinha, Carlos, Edson e Rô, que também é uma vizinha muito querida! Agradeço aos professores Annelise, Áureo, Camacho, Paola, Mirela, que sempre esteve presente

quando precisei de ajuda, Marileda, que foi minha orientadora durante o período de residência e sempre me apoiou, e tantos outros que me auxiliaram em diversos casos desde a residência. Agradeço também a todos os estagiários, residentes e pós-graduandos com quem convivi nesses 4 anos e que tanto contribuíram para a minha formação! Agradeço especialmente aos ex pós-graduandos Pará, que me deu conselhos valiosíssimos desde a minha chegada até o final da residência e Malê, que me ajudou nos casos mais complexos e sempre tinha um abraço para acalmar no final do dia. Obrigada a cada um.

Agradeço a todos os meus pacientes, da Clínica Médica e da Cardiologia, e aos seus tutores, que confiaram seus “bens” mais preciosos aos meus cuidados. Agradeço especialmente à minha primeira paciente da Cardio, que me acompanha desde a residência, Raqueli. Ela foi um dos meus incentivos para decidir seguir na Cardiologia, me ensinou muito, me proporcionou a experiência ímpar de assistir pela primeira vez a uma implantação de marca-passo, e também foi graças a ela que conheci o Prof Marlos, que veio a se tornar meu orientador. Obrigada, Raqueli e Sandra (tutora), pelo vínculo de confiança e amizade que estabelecemos.

Agradeço ao meu gato Marie por me ensinar que nunca um gato será bravo o suficiente depois de tê-lo conhecido, mas que no fundo todos têm um coração enorme!

Agradeço pelo meu presente mais lindo de Jaboticabal: John, meu beatle! Tudo começou com um “lar temporário” e hoje eu tenho meu mais fiel companheiro, que sempre está comigo nos dias ótimos e nos dias nem tão ótimos assim, minha vida mudou para sempre com a sua chegada!

Muita gratidão à Jaboticabal, cidade que me proporcionou experiências incríveis, me tornou verdadeiramente médica veterinária, trouxe pessoas extraordinárias para o meu caminho e me fez ser quem sou hoje!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

	Página
Certificado do Comitê de Ética	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	v
CAPÍTULO 1: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
I – Introdução.....	1
II – Revisão de Literatura.....	2
III – Referências.....	11
CAPÍTULO 2: “VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL TRATADOS COM METOPROLOL”	19
I - Introdução.....	21
II - Material e Métodos.....	22
III – Resultados e Discussão	25
IV - Conclusão.....	30
V - Referências.....	31

CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA



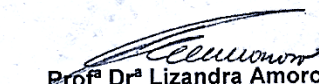
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da qualidade de vida em cães com doença valvar mitral naturalmente adquirida submetidos ao tratamento com metoprolol”, protocolo nº 012225/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marlos Gonçalves de Sousa, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 03 de Agosto de 2017.

Vigência do Projeto	10/08/2017 a 28/02/2019
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	40 Cães
Peso / Idade	Não será restringida faixa etária, peso até 15 Kg
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Rotina do Serviço de Cardiologia Veterinária – FCAV/Unesp Jaboticabal

Jaboticabal, 03 de agosto de 2017.


Profª Drª Lizandra Amoroso
Coordenadora – CEUA

LISTA DE ABREVIATURAS

A: Velocidade do preenchimento ativo do ventrículo esquerdo

ACVIM: Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna

AE: Átrio esquerdo

AE/Ao: Relação átrio esquerdo e aorta

Ao: Aorta

ALT: Alanina aminotransferase

DIVEd: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole

DIVEs: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole

DV: Dorsoventral

DVM: Doença valvar mitral

E: Velocidade do preenchimento passivo do ventrículo esquerdo

ECA: Enzima conversora de angiotensina

ECG: Eletrocardiograma ou eletrocardiografia

E/TRIV: Relação entre a velocidade do preenchimento passivo do ventrículo esquerdo e o tempo de relaxamento isovolumétrico

FA: Fosfatase alcalina

FC: Frequência cardíaca

FEC: Fração de encurtamento

FEJ: Fração de ejeção

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

iECA: Inibidor de enzima conversora de angiotensina

LLD: Laterolateral direita

NN médio: Média da duração dos intervalos RR

PAS: Pressão Arterial Sistólica

pNN>50: Percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms

rMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes

RR: Intervalo entre um complexo QRS e o complexo QRS adjacente

SNA: Sistema nervoso autônomo

SNAS: Sistema Nervoso Autônomo Simpático

SNAP: Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático

SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR

SDANN: Desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada cinco minutos

SDNNIDX: Média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada cinco minutos

SNC: Sistema nervoso central

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TRIV: Tempo de relaxamento isovolumétrico

VD: Ventrodorsal

VE: Ventrículo esquerdo

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

“VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL TRATADOS COM METOPROLOL”

RESUMO - A doença valvar mitral tem alta prevalência em todo o mundo e é a enfermidade cardiovascular mais diagnosticada em cães. A referida enfermidade cardíaca possui caráter progressivo, que frequentemente leva à insuficiência cardíaca congestiva. Por sua vez, a insuficiência cardíaca congestiva é uma síndrome clínica complexa que leva a um baixo débito cardíaco, hipotensão e hipoperfusão tecidual, fazendo com que as demandas de diversos órgãos não sejam devidamente supridas. Com o intuito de ajustar a falha do coração como bomba, o organismo ativa uma série de mecanismos compensatórios que, em curto prazo, normalizam a pressão arterial. Dentre esses mecanismos, se destaca como um dos mais importantes, ativação do sistema nervoso autônomo simpático. Todavia, a ativação desses mecanismos, em longo prazo, resulta em progressão da disfunção ventricular, morte dos cardiomiócitos, desenvolvimento de sinais clínicos e óbito. Quando o débito cardíaco é prejudicado pela falha da função ventricular, a hipotensão relativa estimula os barorreceptores a ativar o sistema nervoso autônomo simpático, conduzindo ao aumento da concentração sérica de noradrenalina na insuficiência cardíaca congestiva. A noradrenalina é uma catecolamina endógena sintetizada pelas células cromafins na medula adrenal, que age em receptores α 1-adrenérgicos, promovendo o aumento da resistência vascular sistêmica, e em receptores β 1-adrenérgicos, exercendo atividade inotrópica e cronotrópica positivas. No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva em seres humanos, a terapia com betabloqueadores é comprovadamente benéfica com aumento na sobrevida em até 66% e visa combater os efeitos deletérios provenientes da ativação crônica do sistema nervoso simpático, uma via importante dos mecanismos compensatórios, porém pesquisas sobre essa classe de fármaco não tem sido objetivadas em cães com doença valvar mitral, quando se sabe que os mecanismos fisiopatológicos são similares.

Palavras-chave: betabloqueadores, insuficiência cardíaca congestiva, parassimpático, sistema nervoso autônomo simpático.

HEART RATE VARIABILITY AND QUALITY OF LIFE IN DOGS WITH MITRAL VALVE DISEASE TREATED WITH METOPROLOL

ABSTRACT – Mitral valve disease has a high prevalence worldwide and is the most diagnosed cardiovascular disease in dogs. The referred cardiac disease presents a progressive character, which often leads to congestive heart failure. In turn, congestive heart failure is a complex clinical syndrome that leads to low cardiac output, hypotension and tissue hypoperfusion, causing the demands of various organs not to be adequately met. In order to adjust heart failure as a pump, the body activates a series of compensatory mechanisms that, in the short term, normalize blood pressure. Among these mechanisms, it stands out as one of the most important, sympathetic autonomic nervous system activation. However, the activation of these mechanisms, in the long term, results in progression of ventricular dysfunction, death of cardiomyocytes, development of clinical signs and death. The main mechanism is the activation of sympathetic autonomic nervous system. When cardiac output is impaired by failure of ventricular function, relative hypotension stimulates baroreceptors to activate the sympathetic autonomic nervous system, leading to increased serum noradrenaline concentration in congestive heart failure. Noradrenaline is an endogenous catecholamine synthesized by chromaffin cells in the adrenal medulla, which acts at α_1 -adrenergic receptors, promoting the increase of systemic vascular resistance, and at β_1 -adrenergic receptors, exerting positive inotropic and chronotropic activity. In the treatment of congestive heart failure in humans, beta-blocker therapy is proven beneficial with an increase in survival of up to 66% and aims to combat the deleterious effects of chronic activation of the sympathetic nervous system, an important route of compensatory mechanisms, but research on this class of drug has not been targeted in dogs with mitral valve disease when it is known that the pathophysiological mechanisms are similar.

Keywords: betablockers, congestive heart failure, parasympathetic, sympathetic autonomic nervous system.

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

I – Introdução

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a enfermidade cardiovascular mais prevalente em cães. Em estudo epidemiológico recente executado em um hospital-escola brasileiro, que avaliou 169 cães acima de sete anos de idade, foi constatada prevalência de 42,6% (Santos et al., 2013). A DMVM é uma enfermidade progressiva que, frequentemente, leva à insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e, conseqüentemente, é uma causa de óbito de extrema importância na espécie canina.

A ICC é uma síndrome clínica complexa que leva a um baixo débito cardíaco, hipotensão e hipoperfusão tecidual, fazendo com que as demandas de diversos órgãos não sejam devidamente supridas. Com o intuito de ajustar a falha do coração como bomba, o organismo ativa uma série de mecanismos que, em curto prazo, normalizam a pressão arterial. Todavia, a ativação desses mecanismos, em longo prazo, resulta em progressão da disfunção ventricular, morte dos cardiomiócitos, desenvolvimento de sinais clínicos e óbito do paciente.

No tratamento da ICC em seres humanos, a terapia com betabloqueadores é comprovadamente benéfica e visa combater os efeitos deletérios provenientes da ativação crônica do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS), uma via importante dos mecanismos compensatórios. Comprovados por grandes ensaios clínicos, os benefícios provenientes dessa classe de fármacos em pacientes humanos são redução no remodelamento global do ventrículo esquerdo (VE), redução de até 38% do risco de hospitalização, diminuição de cerca de 37% no tempo de permanência na internação (Klapholz et al., 2009), melhora acentuada na qualidade de vida e aumento na sobrevida de até 66% (Gheorghiade et al., 2003; Frigerio et al., 2005). Apesar dos benefícios do uso de betabloqueadores em seres humanos com ICC, as pesquisas sobre os benefícios do uso de betabloqueadores em cães com endocardiose, ao contrário do que tem sido visto em humanos, são relativamente escassas, não permitindo conclusões definitivas sobre sua eficácia, portanto objetivou-se avaliar a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e o tratamento com o metoprolol em cães com DMVM em estágio C.

II – REVISÃO DE LITERATURA

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma síndrome clínica complexa que resulta de quaisquer desordens funcionais ou estruturais do coração que prejudiquem a habilidade ventricular de se encher e/ou ejetar sangue, fazendo com que vários tecidos não recebam o devido aporte de oxigênio e eletrólitos (Figuerola et al., 2006). Deste modo, constitui o resultado da interação entre a disfunção miocárdica de base e os mecanismos compensatórios neuro-humorais que são ativados subsequentemente (Triposkiadis et al., 2009).

A insuficiência cardíaca pode ocorrer por insuficiência diastólica, a qual desencadeia congestão venosa pulmonar, com função sistólica normal ou próxima do normal, e resulta da hipertrofia do miocárdio. Esta pode ser primária, como a cardiomiopatia hipertrófica, ou secundária, por sobrecarga de pressão, a exemplo da hipertensão arterial sistêmica, levando à falha no enchimento dos ventrículos (Abbott et al., 2008). A insuficiência cardíaca também pode decorrer de insuficiência sistólica, quando o enchimento ventricular está normal, no entanto o volume de ejeção anterógrado está reduzido. Decorre primariamente da insuficiência do miocárdio, como na cardiomiopatia dilatada ou pode ser secundária à sobrecarga de volume, presente nas insuficiências valvares, como na degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM), principalmente (Francis et al., 2003; Matsubara et al., 2006).

A DMVM é caracterizada por alterações na composição, bem como no alinhamento das fibras de colágeno, nos constituintes celulares e da matriz intercelular da valva, tornando os folhetos espessados e as cordas tendíneas alongadas (Black et al. 2005; Hadian et al. 2007a; Hadian et al. 2007b; Han et al. 2008). A degeneração das valvas tricúspide e mitral concomitantemente é responsável por 32,5% dos casos de degeneração nos cães, enquanto a degeneração apenas da tricúspide corresponde a 1,3% dos casos, e a DMVM isolada representa 62% dos casos (Ettinger, 2006). É amplamente aceito que a DMVM é a enfermidade cardiovascular mais prevalente nos cães (Mattin et al., 2015). Em um recente levantamento epidemiológico brasileiro, realizado com 169 cães acima de sete anos de idade submetidos à avaliação pré-anestésica, foi constatada prevalência de 42,6% (Santos et al., 2013). No Serviço de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário

“Governador Laudo Natel” da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Jaboticabal, a cada 10 cães atendidos, aproximadamente 9 são diagnosticados com DMVM.

A consequência direta da DMVM é a regurgitação através da valva e o que determina o quanto é severa é, em primeira instância, o tamanho do orifício regurgitante e a relação entre as pressões sistólicas do átrio e ventrículo esquerdos. Devido à regurgitação desencadeada pela insuficiência da valva, a pressão no átrio esquerdo aumenta, resultando em dilatação atrial. Por sua vez, o VE, além de ser preenchido na diástole com o sangue oriundo da circulação pulmonar, também recebe a parte que foi regurgitada para o átrio esquerdo (AE) durante a sístole ventricular do ciclo cardíaco anterior, portanto a DMVM promove sobrecarga de volume tanto no AE, como também no VE. Adicionalmente, a sobrecarga de volume no AE gera hipertensão nas veias pulmonares, o que pode acarretar em edema pulmonar (Abbott et al. 2008).

Com a evolução da doença, a capacidade do músculo de se hipertrofiar se esgota e a espessura da parede do ventrículo permanece igual ou diminui ao passo que o volume diastólico do ventrículo esquerdo continua aumentando, o que gera maior estresse na parede do ventrículo, aumenta o trabalho do miocárdio e a demanda de oxigênio, todos estes fatores somados à pós-carga elevada resultam em insuficiência miocárdica, com redução no volume de ejeção e, conseqüentemente, prejuízo do débito cardíaco e da pressão arterial (Francis, 2003; Frigerio et al., 2005; Matsubara, 2006). Ademais, há hipoperfusão do subendocárdio, conduzindo a diversos graus de isquemia (Frigerio et al., 2005).

O organismo inicia um processo de ativação de diversos mecanismos neuro-humorais com o intuito de normalizar o funcionamento cardiovascular na ICC. Dentre tais mecanismos estão a hipertrofia miocárdica, a liberação de endotelinas vasoativas, liberação de peptídeos natriuréticos, liberação de mediadores inflamatórios (interleucinas, fator de necrose tumoral alfa, espécies reativas de oxigênio), ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), além da ativação do sistema nervoso simpático (SNAS) (Strickland et al., 2008).

Uma das primeiras respostas à queda do débito cardíaco e da pressão arterial é a alteração da função autonômica, promovendo incremento na atividade simpática, enquanto a atividade parassimpática diminui (Triposkiadis, 2009). Quando o débito cardíaco é prejudicado pela falha da função ventricular, a hipotensão relativa estimula os barorreceptores a ativar o sistema nervoso autônomo simpático, conduzindo ao aumento da concentração sérica de noradrenalina (NA) na ICC (Jensen et al., 2014). A NA é uma catecolamina endógena sintetizada pelas células cromafins na medula adrenal, que age em receptores α 1-adrenérgicos, promovendo o aumento da resistência vascular sistêmica, e em receptores β 1-adrenérgicos, exercendo atividade inotrópica e cronotrópica positivas (Cunningham, 2004).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um complexo sistema neuro-humoral compensatório que atua na manutenção da pressão arterial relativamente normal e garante adequada perfusão tecidual quando o débito cardíaco está reduzido (Strickland et al., 2008). A hipoperfusão renal é detectada por barorreceptores renais, levando à liberação de renina (Eiskjaer et al., 1991). Existem outros fatores que podem desencadear a liberação de renina, tais como a detecção de baixas concentrações de sódio na mácula densa e estimulação simpática dos receptores β 1-adrenérgicos no aparato justaglomerular (Strickland et al., 2008). A renina desencadeia uma cascata de reações que irá culminar na formação de angiotensina II, um potente vasoconstritor que eleva a pressão arterial (Strickland et al., 2008). Esta também poderá estimular o SNAS, aumentar a síntese e liberação de aldosterona pelo córtex adrenal e ocasionar liberação do hormônio antidiurético (Rush et al., 2002).

O paciente é beneficiado pela ativação simpática num primeiro momento, pois o aumento do cronotropismo, do inotropismo e do volume sistólico melhoram o débito cardíaco no início, mantendo a perfusão dos órgãos (Rush et al., 2002). A ativação do SRAA estimula a ação vasopressora da angiotensina II e a retenção de sódio e água, que atuam mantendo a homeostase circulatória num primeiro momento (Rush et al., 2002). No entanto, ainda que a retenção hídrica provocada pela aldosterona e pelo hormônio antidiurético (ADH) tenha sido de grande valia para elevar a pressão arterial em primeira instância, com a ativação excessiva do SRAA, é desencadeado o aumento da pressão venosa capilar, contribuindo para a congestão sintomática (Lee

et al., 2008). Além disso, tanto a aldosterona como a angiotensina II podem induzir à produção de colágeno pelos fibroblastos (Frigerio et al., 2005). Enquanto a aldosterona promove fibrose do miocárdio e da musculatura vascular lisa, a angiotensina II estimula a liberação de fatores de crescimento responsáveis pelo remodelamento cardíaco e da vasculatura (Strickland et al., 2008). Com o remodelamento vascular, é observada menor responsividade ao aumento do fluxo sanguíneo, a complacência vascular encontra-se diminuída e ocorre também aumento da pós-carga (Strickland et al., 2008). Certo grau de fibrose é capaz de prevenir maior dilatação do ventrículo esquerdo, entretanto conforme vai ocorrendo intensificação desproporcional da fibrose, as propriedades mecânicas do miocárdio são prejudicadas, levando à disfunção diastólica e sistólica (Frigerio et al., 2005).

Um terceiro mecanismo compensatório para a ICC, que também está presente em indivíduos sob condições normais, foi descoberto há mais de 100 anos, é chamado de Frank-Starling. Tal resposta consiste na melhora da função sistólica do miocárdio em resposta ao aumento na pressão de enchimento ventricular (Katz, 2002; Kobirumaki-Shimozawa et al., 2014). Sabe-se que a relação entre a pré-carga e o débito cardíaco piora com a progressão da ICC (Kobirumaki-Shimozawa et al., 2014), portanto esse mecanismo é capaz de melhorar a contratilidade do miocárdio apenas até certo ponto.

Considerando a fisiopatogenia da ICC, que envolve sobrecarga das câmaras atrioventriculares e fibrose do miocárdio (Frigerio et al., 2005; Strickland et al., 2008), Crosara et al. (2010) objetivaram avaliar a relação dessas alterações com eventos arrítmicos em 40 cães com DMVM e encontraram que há relação entre o aumento do átrio esquerdo e a incidência de arritmias supraventriculares. Não obstante, demonstraram que tais arritmias raramente estão associadas à presença de sinais clínicos, denotando a importância da avaliação da função elétrica do coração em qualquer estágio de ICC em que o paciente se encontre. Neste mesmo estudo, embora as arritmias ventriculares estivessem presentes também em todas as classes, foi observado número maior de arritmias em cães com sinais clínicos, ou seja, a partir do estágio C da ICC.

Em pacientes com DMVM sabe-se que a origem das arritmias é multifatorial, no entanto têm sido propostas causas para justificar a ocorrência das arritmias ventriculares em pacientes com prolapso da valva mitral na medicina humana. Algumas dessas causas são: fibrose do endocárdio, tração das cordoalhas tendíneas pelos folhetos, prolapso dos folhetos provocando estímulo mecânico do endocárdio, dilatação ventricular e estiramento gerando aumento de tensão no miocárdio, o que explica a maior incidência de arritmias ventriculares em estágios mais avançados da DMVM, nos quais há maior sobrecarga de volume e, portanto, maior estiramento da parede ventricular (Crosara et al., 2010). Neste estudo, os dados obtidos com relação às arritmias ventriculares diferiram um pouco do que já se tem descrito na literatura médica, uma vez que não se relacionou a sobrecarga atrial ao maior número de arritmias de origem ventricular em seres humanos. Por fim, também foi demonstrado que cães cuja relação átrio esquerdo/aorta é superior a 1,7 apresentaram mais arritmias supraventriculares, alertando para o risco aumentado de arritmias em paciente com maior severidade da doença.

Grande parte dos cães que haviam apresentado poucas ou nenhuma arritmia durante o exame eletrocardiográfico (ECG) ambulatorial de curta duração revelou taquicardia supraventricular na avaliação do eletrocardiograma de longa duração (holter), denotando que este é o exame mais sensível para diagnosticar arritmias em cães. Adicionalmente, a frequência cardíaca (FC) dos animais foi significativamente maior no ECG do que a medida de FC obtida com o holter, possivelmente devido ao estresse a que os animais são submetidos durante a consulta e que perdura durante a realização do exame. As FC mínima e média apresentaram-se significativamente maiores em pacientes com ICC clínica, em que se encaixam os pacientes do estágio C, levando os autores à conclusão de que há maior ativação do SNAS em casos mais avançados da doença.

A baixa sensibilidade do exame eletrocardiográfico ambulatorial de três minutos para diagnosticar e quantificar arritmias torna necessário o uso do eletrocardiograma ambulatorial de longa duração, preferencialmente, durante 24 horas, ou holter de 24 horas. A avaliação correta do ritmo cardíaco exige uma análise de longa duração, portanto o holter é a ferramenta mais indicada, provendo dados a respeito das arritmias, como quantidade e morfologia, indicando também os momentos em que

ocorreram ao longo das 24 horas de exame. Essas informações permitem que haja correlação dos resultados do exame com os sinais clínicos apresentados pelo paciente de acordo com o período em que o tutor referiu os sinais (NOGUEIRA & CAVALCANTI, 2007). Além de ter grande importância na avaliação da presença de arritmias (Rasmussen et al., 2011), o eletrocardiograma de longa duração também constitui uma excelente ferramenta para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que consiste no intervalo de tempo entre as sístoles, da qual podemos inferir o grau de modulação da frequência cardíaca (FC) pelo sistema nervoso autônomo (Vanderlei et al., 2009). Quanto mais avançada estiver a ICC, menor será a influência parassimpática, e consequentemente, maior será a interferência do SNAS. A análise da variabilidade da FC constitui uma ferramenta muito importante e acessível com vistas à compreensão do quanto o sistema nervoso autônomo influencia nos diversos estágios da ICC (Vanderlei et al., 2009). Há vários métodos para avaliação dos índices de VFC, no entanto dois métodos são mais comumente utilizados, a VFC no domínio do tempo, tendo como base cálculos estatísticos, e a VFC no domínio da frequência, em que as frequências cardíacas são convertidas em potência (KLEIGER et al., 2005; ACHARYA et al., 2006).

Em pacientes saudáveis, é o sistema nervoso autônomo parassimpático que exerce maior influência sobre o sistema cardiovascular, portanto a variabilidade da FC é maior. Já em cardiopatas, principalmente os que apresentam ICC, é o SNAS que predomina, gerando menor variabilidade na FC, já que a FC se mantém elevada na maior parte do tempo (Oliveira et al., 2012; Spier et al., 2004). Em estudo realizado em Boxers com arritmias ventriculares, foi averiguada menor variabilidade da frequência cardíaca nos cães que apresentavam também ICC em relação aos cães sem sinais de ICC (Spier et al., 2004).

Já foi demonstrado que o tônus simpático é um importante gatilho para muitas arritmias (Spier et al., 2004), corroborando a importância do controle do SNAS em pacientes com ICC. Já se sabe, por exemplo, que em seres humanos, a redução da variabilidade da FC é fator preditivo de óbito (Fauchier et al., 2004).

Alguns estudos observaram maior liberação de NA para o fluido miocárdico intersticial em seres humanos e também em cães nos primeiros estágios da DMVM

(Mehta et al., 2000; Mehta et al., 2003). A liberação de catecolaminas no plasma pode aumentar com a ativação dos receptores β 1-adrenérgicos nos cardiomiócitos, fato que contribui ainda mais para a deterioração da função do VE (Mehta et al., 2003). Já foi demonstrado que anormalidades na função barorreflexa estão associadas à ativação do SNAS, que desencadeia depleção cardíaca de NA, sub-regulação e dessensibilização dos receptores β 1 (Strickland et al., 2008). O aumento na liberação de NA pelas terminações adrenérgicas, tal qual a redução em sua receptação, influencia no aumento dos níveis plasmáticos de NA (Strickland et al., 2008). Decorridas 24 a 72 horas após ativação inicial do SNAS, já há sub-regulação dos receptores β 1, dificultando cada vez mais a compensação da contratilidade ventricular reduzida pelo SNAS (Strickland et al., 2008).

Ademais, a ativação crônica do SNAS eleva a sobrecarga de volume no coração através do aumento do retorno venoso, em um quadro no qual o coração já está sobrecarregado. Todo esse excesso de volume e trabalho, aos quais o miocárdio é submetido, aumenta sua necessidade de oxigênio e o deixa mais predisposto às arritmias (Strickland et al., 2008). Adicionalmente, a taquicardia ocasionada pela ativação do SNAS piora a hipoperfusão no tecido cardíaco através da diminuição do tempo de diástole (Frigerio et al., 2005). Diversas pesquisas em seres humanos demonstraram que alto nível de catecolaminas circulantes aumenta o risco de morte súbita e reduz o tempo de sobrevida nos pacientes diagnosticados com ICC (MERIT-HF 1999; Hjalmarson et al., 2000; CIBIS-II 1999; Packer et al., 2001; Packer et al., 1996a; Packer et al., 1996b).

A classe farmacológica inibidora da enzima conversora de angiotensina (ou inibidores da ECA) é uma das mais pesquisadas em estudos do tipo caso-controle, demonstrando eficácia no tratamento de cães com endocardiose e também com CMD. Em cães com DMVM sintomática, a utilização do enalapril, que é um inibidor da ECA, foi capaz de melhorar a qualidade vida e aumentar a sobrevida de cães com DMVM sintomáticos (COVE Group, 1995; IMPROVE Group, 1995; Shimoyama et al., 1995; Hamlin et al., 1996; 1998; Atkins et al., 2007).

A hiperativação adrenérgica como suporte hemodinâmico compensatório foi considerada essencial para a manutenção da homeostase na ICC por diversos anos

(Firmida et al., 2001). Todavia, devido aos grandes estudos realizados na medicina, esta crença vem sendo sobrepujada. (Packer et al., 1996a; Packer et al., 1996b; Hjalmarson et al., 2000; Packer et al., 2001). Em 1999 foi concluído o estudo MERIT-HF, que acompanhou 3991 pessoas com ICC em tratamento com ou sem metoprolol. A partir dos dados obtidos com essa pesquisa, inferiu-se que a utilização do metoprolol, betabloqueador β_1 seletivo, foi responsável por reduzir as chances de morte súbita em 51% e a mortalidade em 66% em relação ao grupo placebo (MERIT-HF 1999). Em outra pesquisa, na qual foram avaliadas 2647 pessoas, foram observados resultados similares (CIBIS-II, 1999). O tratamento com betabloqueadores pode reduzir em até 38% o risco de hospitalização e em 37% o período de internação (Klapholz et al., 2009). Graças a esses grandes ensaios clínicos, os betabloqueadores foram incluídos no protocolo terapêutico da ICC em humanos (Hunt et al., 2005; Swedberg et al., 2005; Adams et al., 2006).

Os betabloqueadores são capazes de proporcionar uma série de benefícios ao coração, todavia muitos ainda não puderam ser esclarecidos (Trappanese et al., 2015). O uso dessa classe farmacológica além de reverter a toxicidade adrenérgica presente na ICC, desfaz boa parte da sub-regulação dos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 (Heilbrunn et al., 1989). Um estudo recente em cães demonstrou que o uso de betabloqueadores β_1 seletivos fortaleceu a ligação do receptor cardíaco β_3 -adrenérgico ao óxido nítrico, processo este que culminou em proteção do miocárdio contra o estresse oxidativo (Trappanese et al., 2015). Outras pesquisas concluíram que o emprego de doses baixas de carvedilol em cães com DMVM sintomática foi bem tolerado, porém muitos animais mostraram-se incompatíveis com o aumento da dose e desenvolveram sinais clínicos de ICC (Uechi, et al., 2002; Santos et al., 2007; Gordon et al., 2012).

Já foram apontados incontáveis benefícios da utilização do metoprolol em cães com ICC (Sabbah et al., 2000; Nemoto et al., 2002; Zacà et al., 2009; Trappanese et al., 2015), conforme exemplificado a seguir. Em estudo experimental envolvendo cães com ICC induzida desenvolvido por Sabbah e colaboradores (2000), o metoprolol demonstrou importante atenuação da apoptose de cardiomiócitos. Em outra pesquisa (Zacà et al., 2009), a utilização do metoprolol em cães submetidos à embolização coronariana promoveu o aumento fração de ejeção (FEJ) do ventrículo esquerdo (VE)

durante de forma significativa em relação ao grupo placebo, reduzindo também a disfunção sistólica nesses animais, em relação aos grupos placebo e atenolol. Esses resultados demonstram que o metoprolol apresentou eficácia maior que o atenolol em prevenir o remodelamento ventricular em cães com ICC em razão de sua alta lipossolubilidade e habilidade em reestabelecer o tônus vagal no SNC (Zacà et al., 2009).

O metoprolol é um betabloqueador β_1 seletivo, classificado também como betabloqueador de segunda geração (Plumb, 2011). A especificidade para receptores β pode ser atenuada quando utilizado em doses maiores, apresentando afinidade para os receptores β_2 (Plumb, 2011). Os resultados observados no sistema cardiovascular com uso do metoprolol foram inotropismo e cronotropismo negativos (Plumb, 2011). Sua ligação às proteínas é irrisória (5-15% apenas), apresenta meia-vida de eliminação de 1,6 horas na espécie canina e atinge concentrações no líquido cérebro-espinhal de cerca de 78% em relação à concentração plasmática (Plumb, 2011). Atingindo o sistema nervoso central (SNC), reestabelece o tônus vagal e exerce atividade antiarrítmica (Zacà et al., 2009).

A dose inicial de metoprolol preconizada para cães é de 0,2 mg/kg a cada 12 horas, com aumentos graduais a cada 2-3 semanas, podendo atingir até 0,4-6,6 mg/kg a cada 12 horas, caso seja necessário (Rush et al., 2002; Plumb, 2011). Os efeitos adversos mais observados são bradicardia, letargia, fraqueza, hipotensão, diarreia, hipoglicemia e síncope, tendo incidência maior em animais idosos e com ICC (Rush et al., 2002; Plumb, 2011). Em um ensaio clínico, pacientes humanos com sinais clínicos de ICC tratados com metoprolol obtiveram maior variabilidade na FC, indicando ser o uso do betabloqueador benéfico (Tacoy et al; 2007).

Em 2009, um consenso realizado pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (Atkins, 2009) com a finalidade de formular guias para o diagnóstico, classificação e tratamento da DMVM em cães, chegou à conclusão que somente uma pequena parcela de especialistas recomenda o uso de betabloqueadores em animais sintomáticos. Segundo o referido consenso, o baixo índice de prescrição do metoprolol se deve devido à carência de ensaios clínicos que avaliem sua eficácia com eficiência.

Apesar de diversos experimentos terem sido executados em cães com ICC, estudos clínicos que avaliem a eficácia do metoprolol ainda são escassos, bem como dos betabloqueadores em geral. Assim, considerando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa enfermidade, este estudo teve como objetivo avaliar se o emprego do metoprolol pode, tal qual em seres humanos, aumentar a variabilidade da frequência cardíaca, melhorar a qualidade de vida e amenizar a disfunção ventricular em cães portadores da doença cardíaca mais comum para a referida espécie.

III – REFERÊNCIAS

Abbott JA (2008). Acquired valvular disease. In: **manual of canine and feline cardiology**. Larry P. Tilley *et al.* 4 ed, Saunders Elsevier.

Acharya, UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS (2006). Heart rate variability: a review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, Heidelberg, v. 44, n. 12, p. 1031-1051.

Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO (2006). Executive summary: HFSA, comprehensive heart failure practice guidelines. **Journal of Cardiac Failure**, v. 12, p. 10-38, 2006.

Atkins CE, Keene BW, Brown WA *et al* (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, p. 1061-1069.

Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p. 1142-1150.

Black A, French AT, Dukes-McEwan J, Corcoran BM (2005). Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, p. 1408-1414.

Boon, J (2011). In: **Veterinary echocardiography**. 2nd edition, Wiley-Blackwell.

Borgarelli M, Zini E, D'Agnolo G, Tarducci A, Santilli RA, Chiavegato D, Tursi M, Prunotto M, Häggström J (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.6; p.27-34.

Bogucki S, Nowak AN (2015). Short-term heart rate variability (HRV) in healthy dogs. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 18 (2), p.307-312.

Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliott J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 21, p.542-558.

Bristow, MR (2000). β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. **Circulation**, v.101, p. 558-569.

Buchanan JW (2004). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Adv Vet Sci Comp Med J Vet Cardiol**, v.6, p.6-7.

CIBIS-II Investigators and Committees (1999). The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. **Lancet**, v.353, p.9-13.

Consensus Group (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) The CONSENSUS Trial Study Group. **N Engl J Med**, v.316, p.1429-1435.

Corcoran BM, Black A, Anderson H, Dukes-McEwan J (2004). Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, p.198-206.

Cove Group (1995). Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, p. 243-252.

Crosara S, Borgarelli M, Perego M, Häggström J, La Rosa G, Tarducci A, Santilli RA (2010). Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 88. N. 10, p. 386-392.

Cunningham JG (2004). Tratado de fisiologia Veterinária, 3° edição, Guanabara Koogan.

Eiskjaer H, Bagger JP, Danielsen H, Jensen JD, Jespersen B, Thomsen K, Sørensen SS, Pedersen EB (1991). Mechanisms of sodium retention in heart failure: relation to the renin-angiotensin-aldosterone system. **American Journal of Physiology**, 260:F883.

Ekman I, Fagerberg B, Lundman B (2002). Health-related quality of life and sense of coherence among elderly patients with severe chronic heart failure in comparison with healthy controls. **Heart Lung**, v.31, p.94-101.

Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP (1998). Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v.33, p. 1203-1207.

Francis GS, Tang WH (2003). Pathophysiology of congestive heart failure. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 4, p. 14-20.

Freeman LM, Rush JE, Farabaugh AE, Must A (2005). Development and evaluation of a questionnaire for assessing health-related quality of life in dogs with cardiac disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, (11).

Firmida CC, Mesquita ET (2001). O paradoxo do tratamento da ICC com betabloqueadores. Implicação para pacientes hipertensos. **Revista brasileira de hipertensao**, v. 8(4).

Frigerio M, Roubina, E (2005). Drugs for left ventricular remodeling in heartfailure. **American Journal of Cardiology**, v.96, p.10-18.

Garg R, Yusuf S (1995). Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. **Journal of the American Medical Association**, v.273, p.1450-1456.

Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K (2003). Beta-blockers in chronic heart failure. **Circulation**, v. 107, p.1570-1575.

Hadian M, Corcoran B, Bradshaw, J (2007a). A differential scanning calorimetry study of collagen phase transition in myxomatous mitral valves. **Biophysical Journal**, 44^a.

Hadian M, Corcoran BM, Han RI, Grossmann JG, Bradshaw JP (2007b). Collagen organization in canine myxomatous mitral valve disease: An X-ray diffraction study. **Biophysical Journal**, v.93, p.2472-2476.

Hamlin RL, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Daurio CP (1996). Effects of enalapril on exercise tolerance and longevity in dogs with heart failure produced by iatrogenic mitral regurgitation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 10, p. 85-97.

Han RI, Black A, Culshaw GJ, French AT, Else RW, Corcoran BM (2008). Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. **American Journal of Veterinary Research**, v.69, p.763-769.

Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB (1989). Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. **Circulation**, v.79, p.483-490.

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, *et al* (2000). Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). **Journal of the American Medical Association**, v. 283, p. 1295-1302.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, *et al* (2005). Guidelines for the evaluation and management of heart failure: developed in collaboration with the american college of chest physicians and the international society for heart and lung transplantation: endorsed by the heart rhythm society. **Circulation**, v. 112, p. 154-235.

IMPROVE GROUP (1995). Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9 (4), p. 234-242.

Jensen BC, O'Connell TD, Simpson PC (2014). Alpha-1-adrenergic receptors in heart failure: the adaptive arm of the cardiac response to chronic catecholamine stimulation. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 63 (4), p. 291-301.

Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M (2002). Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. **Heart**, v.87, p.234-241.

Katz AM (2002). Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". **Circulation**, v. 106, p. 2986–2992.

Klapholz M (2009). Beta-blocker use for the stages of heart failure. **Mayo Clinic Proceedings**, v.84, p. 718-729.

Kleiger, RE, Stein PK, Bigger JT Jr (2005). Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, Armonk, v. 10, n. 1, p. 88-101.

Kobirumaki-Shimozawa F., Inoue T., Shintani S.A., Oyama K., Terui T., Minamisawa S., Ishiwata S. & Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank–Starling mechanism (2014). **The Journal of Physiological Sciences**, v. 64, p. 221–232.

Kvart C, Häggström J, Pedersen HD, *et al* (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, p.80-88.

Lee CS, Tkacs NC (2008). Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. **AACN Advanced Critical Care**, v.4, p.364-385.

Mann DL (1999). Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. **Circulation**, v. 100, p. 999-1008.

Matsubara LS, Narikawa S, Ferreira ALA, Paiva SAR, Zornoff LM, Matsubara BB. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 86, n. 2.

Mattin MJ, Boswood A, Church DB, López-Alvarez J, McGreevy PD, O'Neill DG, Thomson PC, Brodbelt DC (2015). Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in england. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.29, p.847-854.

Mehta RH, Supiano MA, Oral G, Grossman PM, Petruscha JA, Montgomery DG, Briesmiester KA, Smith MJ, Starling MR (2000). Relation of systemic sympathetic nervous system activation to echocardiographic left ventricular size and performance and its implications in patients with mitral regurgitation. **The American Journal of Cardiology**, v. 86, p. 1193–1197.

Mehta RH, Supiano MA, Oral H, Grossman PM, Montgomery DS, Smith MJ, Starling MR (2003). Compared with control subjects, the systemic sympathetic nervous system is activated in patients with mitral regurgitation. **American Heart Journal**, v.145, p. 1078 –1085.

MERIT-HF Study Group (1999). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). **Lancet**, v. 353, p.2001-2007.

Mucha CJ, Camacho AA (2007). Determinación de la presión. In: Bellereinan G, Mucha CJ, Camacho AA, Grau JM. **Afecciones Cardiovasculares em Pequenos Animales**. 2 ed. Buenos Aires: Inter-médica, pp. 179-183.

Nemoto S, Hamawaki M, De Freitas G, Carabello BA (2002). Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation. **Journal of the American College of Cardiology**, v.40, p.149-154.

Nogueira, RB, Cavalcanti, GA. O (2007). Eletrocardiografia contínua (Holter). In: Muzzi, R. A. L.; Nogueira, R. B. (Ed) **Cardiologia: métodos diagnósticos das afecções cardiovasculares em pequenos animais**, Lavras: UFLA/FAEPE, p. 70-78.

Oliveira MS, Muzzi AL, Araújo RB, Muzzi LA, Ferreira DF, Nogueira R, Silva EF (2012). Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. **Veterinary Record**.

Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD (1999). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.13, p.448-456.

Packer M, Coats AJS, Fowler MB (2001). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v.344, p. 1651-1658.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN (1996a). The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v.334, p.1349-1355.

Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, *et al* (1996b). Double blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE trial. **Circulation**, v. 94, p. 2793-2799.

Pedersen HD, Lorentzen KA, Kristensen BO (1999). Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniels: Epidemiology and prognostic significance for regurgitation. **Veterinary Record**, v.144, p.315-320.

Piccirillo G, Ogawa M, Song J, Chong VJ, Joung B, Han S, Magrì D, Chen LS, Lin SF, Chen PS (2009). Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart. **Heart Rhythm**, v.6 (4), p. 546-552.

Plumb DC (2011). In: **Plumb's veterinary drug handbook**. 7th edition, Wiley-Blackwell.

Rasmussen CE, Vesterholm S, Ludvigsen TP, Haggstrom J, Pedersen HD, Moesgaard SG, Olsen LH (2011). Holter Monitoring in Clinically Healthy Cavalier King Charles Spaniels, Wire-Haired Dachshunds, and Cairn Terriers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p. 460–468.

Redondo JI, Rubio M, Soler G, Serra I, Soler C, Gómez-Villamandos RJ (2007). Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. **Journal of veterinary medicine. A, physiology, pathology, clinical medicine**, v.54, p.470-477.

Rush JL, Freeman LM, Hiler C, Brown DJ (2002). Use of metoprolol in dogs with acquired cardiac disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, V.4 (2).

Sabbah HN, Sharov VG, Gupta RC, Todor A, Singh V, Goldstein S (2000). Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v.36 (5).

Santos WF, Aben Athar CV, Lopes JVR, Dos Santos IOMG, Paiva JP (2013). Prevalência da doença valvar degenerativa crônica de mitral e da bronquite crônica diagnosticadas em avaliação pré-operatória em cães (*Canis familiaris*) atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro no período de março. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 11, n. 2.

Santos MM, Mansur AP, Fragata FS, Strunz CMC (2015). Short-term follow-up of exercise training program and beta-blocker treatment on quality of life in dogs with naturally acquired chronic mitral valve disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.48 (10), p.886-894.

Shimoyama H; Sabbah HN; Rosman H, Kono T, Alam M, Goldstein S (1995). Effects of long-term therapy with enalapril on severity of functional mitral regurgitation in dogs with moderate heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 25, p.768-772.

Spier AW, Meurs KM (2004). Assessment of heart rate variability in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.224, n.4.

Steptoe A, Mohabir A, Mahon NG, McKenna, WJ (2000). Health related quality of life and psychological well-being in patients with dilated cardiomyopathy. **Heart**, v.83, p.645-650.

Strickland KN (2008). Pathophysiology and therapy of heart failure. In: **Manual of canine and feline cardiology**. 4° edição, Saunders Elsevier.

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, *et al* (2005). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the european society of cardiology. **European Heart Journal**, v.26, p.1115-1140.

Taçoy G, Balciog̃lu AS, Arslan U, Durakog̃lugil E, Erdem G, Özdemir M, Çengel A (2007). Effect of metoprolol on heart rate variability in symptomatic patients with mitral valve prolapsed. **American Journal of Cardiology**, V.99, P.1568–1570.

Tilley LP (1992). **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger.

Trappanese DM, Liu Y, McCormick RC, *et al* (2015). Chronic β 1-adrenergic blockade enhances myocardial β 3-adrenergic coupling with nitric oxide-cGMP signaling in a canine model of chronic volume overload: new insight into mechanisms of cardiac benefit with selective β 1-blocker therapy. ***Basic Research in Cardiology***, v.110 (1), p. 456.

Tripodskiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J (2009). The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology and clinical implications. ***Journal of the American College of Cardiology***, v. 54 (19), p. 1747-1762.

Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF (2009). Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. ***Revista Brasileira De Cirurgia Cardiovascular***, V.24, P.205–217.

Zacà V, Rastogi S, Mishra S, Wang M, Sharov VG, Gupta RC, Goldstein S, Sabbah HN (2009). Atenolol is inferior to metoprolol in improving left ventricular function and preventing ventricular remodeling in dogs with heart failure. ***Cardiology***, v.112, p.294-302.

CAPÍTULO 2 - VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL TRATADOS COM METOPROLOL

RESUMO - A doença valvar mitral ou degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é progressiva e pode levar à redução do débito cardíaco. A ativação do sistema nervoso autônomo simpático é uma das primeiras tentativas para manter o débito cardíaco, no entanto pode culminar em efeitos deletérios para o sistema cardiovascular. Devido a isso, objetivou-se avaliar se há relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e a qualidade de vida de cães com DMVM em estágio C. Foram avaliados nove cães entre nove e treze anos com DMVM de classe C, seguindo a classificação do *American College of Veterinary Internal Medicine*. Foram realizados exames de triagem, tais como hemograma, perfil bioquímico sérico, aferição da pressão arterial sistólica, radiografias torácicas, eletrocardiograma, ecocardiograma e eletrocardiograma de longa duração (24 horas). Os pacientes foram tratados com enalapril, diuréticos e pimobendan até a estabilização do quadro e, após, receberam metoprolol durante um mês para então serem submetidos aos mesmos exames. Os tutores responderam a questionários sobre a qualidade de vida de seus cães antes e após a terapia com o betabloqueador. O pnn50 apresentou aumento significativo ($P=0,039$) após o tratamento com metoprolol, bem como a FEC ($P=0,02$), a relação AE/Ao ($P=0,006$) e redução significativa do DIVEs ($P=0,002$), indicando maior variabilidade da frequência cardíaca por permitir a prevalência do sistema nervoso autônomo parassimpático e também melhora na diástole e função sistólica. Além disso, 30% dos pacientes apresentaram melhora na qualidade de vida após instituição do metoprolol. Considerando os resultados obtidos é possível inferir que o tratamento com o betabloqueador em cães com doença valvar mitral pode ser considerado uma ferramenta terapêutica a mais na terapia da insuficiência cardíaca congestiva classe C.

Palavras-chave: betabloqueadores, holter, função cardíaca, sistema nervoso autônomo

HEART RATE VARIABILITY AND QUALITY OF LIFE IN DOGS WITH MITRAL VALVE DISEASE UNDERGOING TREATMENT WITH METOPROLOL

ABSTRACT – Mitral valve disease (MVD) or myxomatous mitral valve degeneration is progressive disease that can cause reduction in cardiac output. Activation of the sympathetic autonomic nervous system is one of the first attempts of the organism to maintain cardiac output, however it may result in deleterious effects for the cardiovascular system. The objective of this study was to evaluate if any relationship existed between heart rate variability and quality of life in dogs with stage C MVD. Nine dogs between nine and thirteen years of age were enrolled. All animals were diagnosed with stage C MVD, in accordance with the guidelines published by the American College of Veterinary Internal Medicine. Screening tests, such as complete blood count, serum biochemistry profile, systolic blood pressure, thoracic radiographs, electrocardiogram, echocardiogram and long-term electrocardiogram (24 hours) were performed. The patients were treated with enalapril, diuretics and pimobendan until considered clinically stable. Then, metoprolol was added to therapy. One month later, all animals were re-assessed. Owners responded to questionnaires about the quality of life of their dogs before and after betablocker therapy. The pnn50 presented a significant increase ($P=0.039$) after treatment with metoprolol, as well as FS ($P=0.02$) and LA/Ao ratio ($P=0.006$) and significant decrease in LVIDs ($P=0.002$), indicating higher heart rate variability as indicated by the increased parasympathetic component, as well as an improvement in diastole and systolic function. Also, 30% of patients had improvement in quality of life after metoprolol was initiated. The results suggest that treatment with beta-blocker in dogs with stage C MVD may bring additional benefits to the standard CHF therapy.

Keywords: autonomic nervous system, betablockers, cardiac function, holter.

INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral, também chamada de degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM), é a enfermidade cardiovascular mais prevalente em cães, chegando até 42,6% em animais com mais de sete anos (Santos et al., 2013). A DMVM é uma doença progressiva que, frequentemente, leva à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), resultando em baixo débito cardíaco e hipotensão (Triposkiadis, 2009).

Uma das primeiras respostas à queda do débito cardíaco e da pressão arterial é a alteração da função autonômica, que consiste em aumentar a atividade simpática e reduzir a parassimpática (Triposkiadis, 2009). Quando o débito cardíaco é prejudicado pela inadequada função ventricular, a hipotensão relativa conduz ao aumento da concentração sérica de noradrenalina (NA) (Jensen et al., 2014), que age em receptores α 1-adrenérgicos, promovendo o aumento da resistência vascular sistêmica, assim como em receptores β 1-adrenérgicos, exercendo atividade inotrópica e cronotrópica positivas (Cunningham, 2004).

Num primeiro momento, a ativação do SNAS confere benefícios ao sistema cardiovascular, no entanto, com a cronicidade da ação simpática passam a ser observados diversos efeitos deletérios, como hipoperfusão tecidual, disfunção do ventrículo esquerdo, e maior redução do débito cardíaco (Mehta et al., 2003; Frigerio et al., 2005; Strickland et al., 2008).

Com o intuito de reduzir tais efeitos provocados pelo SNAS no sistema cardiovascular, foram realizadas pesquisas com o uso dos betabloqueadores. No tratamento da ICC em seres humanos, a terapia com betabloqueadores é comprovadamente benéfica e visa combater os efeitos deletérios provenientes da ativação crônica do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS). Os benefícios do tratamento são redução no remodelamento global do ventrículo esquerdo (VE), redução de até 38% do risco de hospitalização, diminuição de cerca de 37% no tempo de permanência na internação (Klapholz et al., 2009), melhora acentuada na qualidade de vida e aumento na sobrevida de até 66% (Gheorghiade et al., 2003; Frigerio et al., 2005). As pesquisas sobre os benefícios do uso de betabloqueadores em cães com endocardiose, ao contrário do que tem sido visto em humanos, são relativamente escassas, não permitindo conclusões definitivas sobre sua eficácia.

A forma mais eficaz de se avaliar o grau de modulação da frequência cardíaca pelo sistema nervoso autônomo (SNA) envolve o estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Esta, por sua vez, é obtida a partir do eletrocardiograma de longa duração (Vanderlei et al., 2009), uma técnica útil também para o diagnóstico de arritmias (Rasmussen et al., 2011). Quanto mais avançada estiver a ICC, menor será a influência parassimpática e, conseqüentemente, maior será a interferência do SNAS. Em seres humanos, a redução da VFC é fator preditivo de óbito (Fauchier et al., 2004). Portanto, a análise da VFC constitui uma ferramenta muito importante e acessível para compreendermos o quanto o SNA influencia nos diversos estágios da ICC (Vanderlei et al., 2009).

Devido às conseqüências que a ativação do SNAS pode causar, objetivou-se, com este estudo, avaliar se o metoprolol, um betabloqueador β_1 seletivo, classificado também como betabloqueador de segunda geração (Plumb, 2011), pode melhorar a qualidade de vida de cães com DMV em estágio C.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras. Foram estudados nove cães com DMVM em estágio C, seguindo a classificação recomendada pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (Atkins et al. 2009). Os cães foram selecionados entre dezembro de 2017 e novembro de 2018 a partir da casuística do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel (HVGLN)”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus de Jaboticabal. Os pacientes foram acompanhados por, pelo menos, dois meses durante a pesquisa, período cujos exames de sangue e cardiológicos foram realizados. Os critérios de exclusão foram falta de disponibilidade do tutor em comparecer aos retornos marcados, ausência de comprometimento do tutor em realizar o tratamento corretamente e enfermidades concomitantes, tais quais distúrbios endócrinos, hepatopatias, nefropatias, neoplasias e doenças infecciosas. Os cães foram avaliados no dia do diagnóstico e início do tratamento (T0), foram reavaliados dez dias após para checar a efetividade da terapia para ICC, 30 dias após (T1) para reavaliação e

início da terapia com metoprolol e 60 dias após o diagnóstico (T2) para checar os resultados do tratamento com o betabloqueador.

Hemograma e Perfil Bioquímico Sérico. O hemograma e o perfil bioquímico (ALT, FA, creatinina, ureia) foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário “GLN” como triagem no primeiro dia do atendimento (T0), a fim de descartar enfermidades concomitantes. Foram repetidos ao longo do estudo de acordo com a necessidade de cada paciente.

Radiografias torácicas. As radiografias torácicas foram obtidas em duas projeções: laterolateral direita (LLD) e ventrodorsal (VD) ou dorsoventral (DV), caso o paciente estivesse dispneico; em T0. Foram realizadas para descartar doenças respiratórias concomitantes, edema pulmonar e avaliar padrão congestivo.

Pressão Arterial Sistólica (PAS). A aferição da PAS foi feita de forma indireta pelo método Doppler (Doppler Flow Detector 812, Oregon, EUA), procurando-se manter o paciente o mais tranquilo possível, conforme recomendado por Mucha & Camacho (2007). As aferições foram realizadas, no mínimo, cinco vezes, registrando-se a média aritmética das mensurações após os dois primeiros valores serem excluídos. A PAS foi aferida em T0, T1 e T2, sempre utilizando o mesmo número de manguito, mesmo membro torácico e decúbito de cada paciente.

Eletrocardiograma (ECG). O ECG de seis derivações (DI, DII, DIII, aVL, aVR e aVF) foi realizado no aparelho computadorizado (Eletrocardiógrafo Digital PC TEB®, São Paulo, Brasil), em T0, T1 e T2. Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e monitorados durante três minutos. Foram avaliados: o ritmo cardíaco predominante, a frequência cardíaca, o eixo elétrico médio, o segmento ST a amplitude das ondas P, Q, R e T e a duração dos intervalos PR e QT conforme as recomendações de Tilley (1992), e a duração da onda P e complexo QRS conforme as recomendações de Wolf et al. (2000).

Ecocardiograma. O exame ecocardiográfico foi realizado em equipamento (MyLabTM30 Gold Cardiovascular, Esaote®, Itália) dotado de transdutores setoriais multifrequenciais, os quais foram selecionados em consonância com o porte do paciente estudado. O ecocardiograma foi realizado em T0, T1, T2 e entre T0 e T1 (dez

dias após o início do tratamento para ICC) com o intuito de checar a resposta do paciente às medicações.

Para avaliação do AE e VE, foram determinadas, de modo consagrado (Boon, 2011), as seguintes variáveis: 1) diâmetro interno do VE em sístole (DIVEs) e em diástole (DIVEd), em eixo transversal, em plano cordal; 2) fração de encurtamento (FEC); 3) fração de ejeção (FEJ), 4) razão entre os diâmetros atrial esquerdo e aórtico (AE/Ao); 5) velocidades máximas do fluxo mitral em diástole inicial (E) e tardia (A); 6) tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV); 7) velocidades anulares da mitral, quantificadas nos ânulos septal e parietal em diástole inicial (E') e tardia (A').

Eletrocardiograma de longa duração (Holter). Para a captação dos sinais foram utilizados eletrodos adesivos aderidos à superfície da pele após realização da tricotomia. Dois eletrodos negativos foram posicionados, um sobre a parede torácica direita e outro na região do manúbrio; outros dois eletrodos positivos foram posicionados, sendo um na parede torácica esquerda e o outro sobre a cartilagem xifoide. Foi aplicada bandagem ao redor do tórax dos cães que, posteriormente, receberam colete para o armazenamento do aparelho gravador digital de três canais (Cardiolight® digital – Cardios Sistemas – São Paulo, Brasil). A partir de então, os animais foram mantidos por 24 horas com o aparelho na casa do tutor, ambiente em que já estava adaptado.

A análise do ciclo cardíaco foi executada tanto pelo *software* (Cardio Manager® S540 – Cardios Sistemas – São Paulo, Brasil) quanto manualmente. Foi utilizada a VFC no domínio do tempo. Foram avaliados o desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN), o desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada cinco minutos (SDANN), a média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada cinco minutos (SDNNIDX), a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes (rMSSD), a percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (pNN>50) e a média da duração dos intervalos RR (NN médio). O eletrocardiograma de longa duração foi realizado em T1 e T2, uma vez que a maioria dos tutores não tinham disponibilidade para realizar este exame no primeiro dia do atendimento e retornar com o aparelho no dia seguinte.

Avaliação da qualidade de vida. Os questionários FETCH (*Functional Evaluation of Cardiac Health*) (Freeman et al., 2005) para avaliação da qualidade de vida continham 17 questões que eram respondidas pelos tutores antes do início do tratamento com metoprolol (T1) e após um mês de tratamento (T2) (anexo1).

Protocolo terapêutico. Descartadas as enfermidades concomitantes, foi introduzida a terapia para ICC com maleato de enalapril 0,5 mg/kg uma vez ao dia, furosemida 1-2 mg/kg duas vezes ao dia e espironolactona 2 mg/kg uma vez ao dia. Para os pacientes que já estavam sendo tratados com as medicações citadas, apenas foram ajustadas as doses. Os cães que apresentaram disfunção sistólica na avaliação ecocardiográfica tiveram acrescentado à terapia citada o pimobendan 0,25 – 0,35 mg/kg duas vezes ao dia. As doses das medicações variaram de acordo com as particularidades de cada paciente, especialmente conforme o grau de congestão venosa e disfunção sistólica. Esses pacientes foram acompanhados por, pelo menos, um mês com o tratamento convencional para ICC, conforme descrito. Após esse período, foi acrescentado o metoprolol na dose de 0,2 mg/kg duas vezes ao dia.

Análise Estatística. Os dados obtidos foram tabulados e, na sequência, submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Quando constatada distribuição gaussiana, foram calculadas as médias e desvios padrão e empregou-se o teste T de Student pareado ou ANOVA para medidas repetidas para comparação entre diferentes momentos de avaliação (instável, basal e 1 mês) no mesmo paciente e teste de comparação múltipla de Tukey para determinar os grupos que diferem. Foi utilizado teste Qui-quadrado para análise do questionário antes e ao final do tratamento, bem como as demais variáveis com distribuição não gaussiana. Em todas as análises estatísticas considerou-se $P < 0,05$ como significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa R.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados oito cães entre nove e treze anos com DMVM em estágio C, segundo a classificação proposta pelo consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (Atkins et al. 2009). Dentre os sinais clínicos apresentados

pelos pacientes havia tosse, cansaço fácil, cianose, dispneia e, em um único paciente com grave redução do débito cardíaco, síncope. Todos os cães eram de pequeno porte (< 13 kg), sendo 4 machos e 4 fêmeas. As raças estudadas incluíram Cavalier King Charles Spaniel (1), Fox Paulistinha (1), Maltês (1), Pinscher (1), Poodle (2), Yorkshire (1), além de um cão sem raça definida.

Nenhum dos pacientes apresentou alterações hematológicas ou bioquímicas. No entanto, na avaliação radiográfica alguns pacientes apresentaram padrão compatível com bronquite crônica. Tais cães foram estabilizados quanto ao quadro respiratório antes de iniciarem a terapia com o betabloqueador. Nenhum paciente apresentou alteração significativa ($P = 0,437$) na PAS ao longo do tratamento (tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros de pressão arterial sistólica (PAS) e eletrocardiográficos de três minutos de cães em estágio C da DMVM no momento do diagnóstico (T0), um mês após a terapia convencional para ICC (T1) e um mês após a terapia com metoprolol (T2).

PARÂMETRO	T0	T1	T2	P
PAS (mmHg)	144 ± 28,11	133,57 ± 12,81	138,57 ± 6,26	0,437
FC máx (bpm)	145,14 ± 22,85	135,85 ± 35,12	138,42 ± 36,38	0,608
P (ms)	47,14 ± 7,94	49,42 ± 8,48	50,57 ± 10,26	0,307
PR (ms)	92,42 ± 15,08	94,28 ± 17,72	90,85 ± 20,44	0,54
QRS (ms)	56,14 ± 7,53	56,28 ± 7,52	57,14 ± 6,01	0,84
QT (ms)	194,42 ± 19,20	194,42 ± 14,63	200,85 ± 17,18	0,35
P (mV)	0,36 ± 0,08	0,35 ± 0,12	0,33 ± 0,13	0,77
R (mV)	2,01 ± 0,56	2,31 ± 0,99	2,17 ± 0,91	0,2
T (mV)	0,24 ± 0,18	0,34 ± 0,22	0,31 ± 0,32	0,47
EIXO (°)	59,00 ± 10,72	65,57 ± 11,14	59,57 ± 16,13	0,5

T0: primeiro atendimento; T1: estáveis, antes do metoprolol; T2: após o metoprolol; FC máx: frequência cardíaca máxima. Valores acompanhados por letras minúsculas iguais na mesma linha não diferem entre si.

Tabela 1. Parâmetros de pressão arterial sistólica (PAS) e eletrocardiográficos de três minutos de cães em estágio C da DMVM no momento do diagnóstico (T0), um mês após a terapia convencional para ICC (T1) e um mês após a terapia com metoprolol (T2).

PARÂMETRO	T0	T1	T2	P
PAS (mmHg)	144 ± 28,11	133,57 ± 12,81	138,57 ± 6,26	0,437
FC máx (bpm)	145,14 ± 22,85	135,85 ± 35,12	138,42 ± 36,38	0,608
P (ms)	47,14 ± 7,94	49,42 ± 8,48	50,57 ± 10,26	0,307
PR (ms)	92,42 ± 15,08	94,28 ± 17,72	90,85 ± 20,44	0,54
QRS (ms)	56,14 ± 7,53	56,28 ± 7,52	57,14 ± 6,01	0,84
QT (ms)	194,42 ± 19,20	194,42 ± 14,63	200,85 ± 17,18	0,35
P (mV)	0,36 ± 0,08	0,35 ± 0,12	0,33 ± 0,13	0,77

R (mV)	2,01 ± 0,56	2,31 ± 0,99	2,17 ± 0,91	0,2
T (mV)	0,24 ± 0,18	0,34 ± 0,22	0,31 ± 0,32	0,47
EIXO (°)	59,00 ± 10,72	65,57 ± 11,14	59,57 ± 16,13	0,5

T0: primeiro atendimento; T1: estáveis, antes do metoprolol; T2: após o metoprolol; FC máx: frequência cardíaca máxima. Valores acompanhados por letras minúsculas iguais na mesma linha não diferem entre si.

Todos os pacientes apresentaram aumento de duração da onda P e do complexo QRS de acordo com os valores de referência sugeridos por Wolf et al. (2000). Não houve alteração significativa nos tempos de duração, nem nos valores de amplitude dos traçados eletrocardiográficos em T1 e T2 (Tabelas 1 e 2).

Tabela 2. Parâmetros eletrocardiográficos de três minutos e arritmias apresentadas durante o eletrocardiograma de longa duração de cães em estágio C da DMVM um mês após a terapia convencional para ICC (T1) e um mês após a terapia com metoprolol (T2).

PARÂMETRO	T1				T2				P
	Mín	Mediana	Média	Máx	Mín	Mediana	Média	Máx	
Q (mV)	0	0,05	0,12	0,57	0	0,1	0,159	0,7	0,186
ST (mV)	0	0	0,019	0,13	0	0	0,074	0,23	0,145
ASV	0	1	2,57	11	0	2	6	29	0,296
AV	0	1	182,14	1264	0	0	299,57	1186	0,946

ASV: arritmias supraventriculares; AV: arritmias ventriculares

Tabela 3. Parâmetros de eletrocardiograma de longa duração (holter 24 horas) de cães em estágio C da DMVM um mês após a terapia convencional para ICC (T1) e um mês após a terapia com metoprolol (T2).

PARÂMETRO	T1	T2	P
FC mín	46,28 ± 10,95	44,42 ± 10,69	0,52
FC média	107,57 ± 13,27	96,71 ± 15,39	0,06
FC máx	244,33 ± 8,86	246,66 ± 4,08	0,55
NN's	134097,9 ± 29407,27	126858,6 ± 26521,30	0,568
NN médio (ms)	602,71 ± 90,31	675,42 ± 132,07	0,056
SDNN (ms)	207,42 ± 91,58	258,85 ± 108,71	0,118
SDANN (ms)	139,14 ± 48,27	128,42 ± 37,27	0,51
SDNNIDX (ms)	157,14 ± 88,76	216,57 ± 106,64	0,076
NNN's	131305,3 ± 32654,79	126208,4 ± 26555,13	0,718
RMSSD (ms)	104,00 ± 51,90	138,14 ± 39,80	0,308

pNN50 (%)	43,28 ± 20,87 ^b	56,63 ± 14,60 ^a	0,039
T1: estáveis, antes do metoprolol; T2: após o metoprolol; FC mín: frequência cardíaca mínima; FC média: frequência cardíaca média; FC máx: frequência cardíaca máxima; NN médio: média dos intervalos RR; pNN50: porcentagem de intervalos NN sucessivos diferindo mais do que 50 ms; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR; SDANN: Desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada cinco minutos; SDNNIDX: Média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada cinco minutos; rMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes. Valores acompanhados por letras minúsculas iguais na mesma linha não diferem entre si.			

A média do pNN50 antes da terapia com metoprolol (tabela 3) foi semelhante à média obtida por Oliveira et al. (2012) (41.94±20.23) em cães com DMVM em estágio C e D. Esse valor também foi significativamente menor do que a média do grupo controle e a média dos pacientes com DMVM sem ICC avaliados por Oliveira et al. (2012), mostrando que os cardiopatas que apresentam ICC têm menor influência do SNAP (Oliveira et al., 2012). A média do pNN50 do presente estudo após a terapia com o metoprolol (Tabela 2) se aproximou do valor encontrado no grupo controle (62.14±9.77) do estudo citado (Oliveira et al. 2012), assim como do valor encontrado no grupo controle em outro estudo (63.26±16.36) (Bogucki; Noszczyk-Nowak, 2015).

Oliveira et al. (2012) sugeriram que o pNN50 é uma excelente variável para estudar a VFC em cães com ICC, pois o p valor do pNN50 foi o menor dentre todos os parâmetros de holter avaliados, dado semelhante ao encontrado no presente estudo, em que o pNN50 também apresentou o menor valor para o p, sendo a única variável estatisticamente significativa (P=0.039), como demonstrado na Figura 1.

Os parâmetros da VFC que são obtidos através da diferença entre intervalos RR consecutivos, como no caso do pNN50, refletem uma predominância da ação vagal (Task Force, 1996; Sztajzel, 2004; Zacché et al., 2017). Pode-se, por conseguinte, inferir que o aumento no pNN50 após a terapia com metoprolol indica maior VFC, ou seja, maior benefício na atuação do SNAP semelhante a um paciente não cardiopata, já que o SNAP é o que mais influencia a regulação autonômica em cães sob condições normais (Noszczyk-Nowak, 2015; Oliveira et al. 2012). O NN médio mostrou uma tendência a aumentar após o tratamento com betabloqueador (tabela 3), apesar de não ter sido significativo (P=0.056; T1=602.71±90.31;

T2=675.42±132.07), a relação foi bem próxima, reforçando a conclusão de maior ação do SNAP.

Em pacientes saudáveis, é o sistema nervoso autônomo parassimpático que exerce maior influência sobre o sistema cardiovascular, portanto a variabilidade da FC é maior, já em cardiopatas, principalmente os que apresentam ICC, é o SNAS que predomina, gerando menor variabilidade na FC, uma vez que a FC mantém-se elevada na maior parte do tempo (Oliveira et al., 2012; Spier et al., 2004). O tratamento com o betabloqueador permitiu que os pacientes apresentassem VFC semelhante à de pacientes saudáveis (Oliveira et al., 2012; Bogucki; Noszczyk-Nowak, 2015), dado que não foi observado quando esses pacientes receberam apenas tratamento com inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA), diuréticos e inodilatador.

Em relação ao ritmo cardíaco, dois pacientes apresentaram ritmo sinusal durante o ECG ambulatorial de 3 minutos, os demais apresentaram arritmia sinusal.

Não houve mudança no ritmo após a terapia com o metoprolol à avaliação ambulatorial, mesmo nos pacientes que apresentaram ritmo sinusal, provavelmente porque o estresse por estarem em um ambiente hospitalar não permitiu que a arritmia sinusal prevalecesse. Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores da FC mínima ($P=0.52$; T1=46.28±10.95; T2=44.42±10.69) e máxima ($P=0.55$; T1=244.33±8.86; T2= 246.66±4.08) antes (T1) e após a terapia com o metoprolol (T2) à avaliação eletrocardiográfica de longa duração (holter 24 horas). Os valores para FC média também não diferiram estatisticamente (T1=107.57±13.27; T2=96.71±15.39; $P=0.06$), porém observou-se uma tendência à redução da FC média com a administração do betabloqueador (tabela 3). Essa diminuição pode indicar uma melhora no quadro congestivo do paciente, pois sugere menor influência do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS), uma vez que já foi demonstrado que quanto maior a severidade da ICC, maior a FC média (Rasmussen et al., 2012).

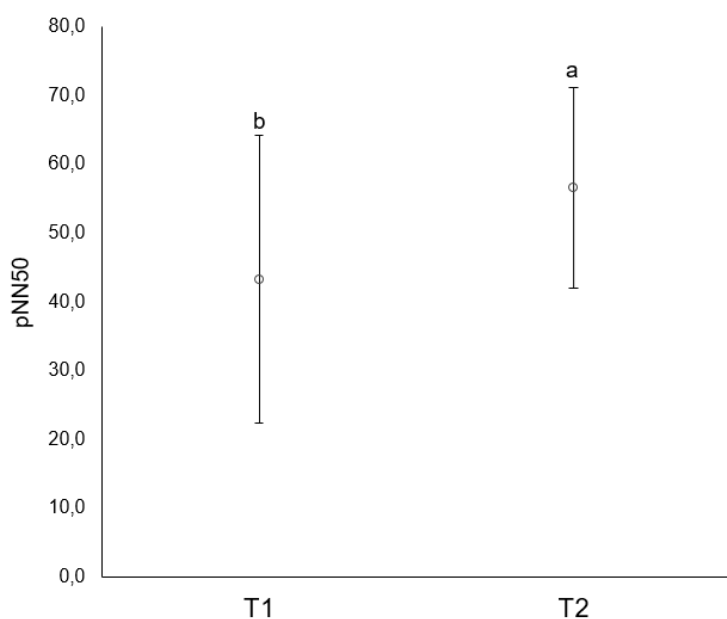


Figura 1. Gráfico de médias e desvio padrão do pNN50 de cães em estágio C da DMVM antes (T1) e 1 mês após a terapia com metoprolol (T2).

Quatro pacientes apresentaram complexos ventriculares prematuros no primeiro eletrocardiograma de longa duração e quatro apresentaram complexos supraventriculares prematuros, sendo que apenas três apresentaram ambos os complexos concomitantemente. Todas as arritmias apresentadas encontravam-se isoladas. Um mês após a terapia com o metoprolol, ao contrário do esperado, não houve redução das arritmias, e todos os pacientes passaram a apresentar complexos supraventriculares prematuros, embora a média tenha sido menor.

Acredita-se que o aumento das arritmias ventriculares, ainda que não significativo, tenha ocorrido em resposta à evolução natural da doença, uma vez que o prolapso valvar estimulando mecanicamente o endocárdio, a tração exercida pelos folhetos nas cordoalhas tendíneas e o estiramento da parede ventricular são mecanismos que podem desencadear as arritmias ventriculares (Crosara et al., 2010).

Isso explicaria também o fato de se ter observado maior número de arritmias ventriculares do que supraventriculares (tabela 2), dado observado também por Navarrete (2013), que encontrou predomínio de arritmias ventriculares em relação às supraventriculares em cães com DMVM em estágios pré-clínicos da ICC.

Tabela 4. Parâmetros ecocardiográficos de cães em estágio C da DMVM no momento do diagnóstico (T0), um mês após a terapia convencional para ICC (T1) e um mês após a terapia com metoprolol (T2).

PARÂMETRO	T0	T1	T2	P
FEC (%)	47,57 ± 8,10 ^b	51,42 ± 5,41 ^{ab}	54,14 ± 6,14 ^a	0,02
FEJ (%)	80,38 ± 8,05 ^b	83,38 ± 7,21 ^{ab}	85,37 ± 4,21 ^a	0,0008
TRIV (ms)	31,85 ± 8,07	31,66 ± 9,00	39,50 ± 6,94	0,27
E (m/s)	1,09 ± 0,22 ^a	0,93 ± 0,18 ^b	1,03 ± 0,20 ^{ab}	0,02
E/TRIV	0,03 ± 0,009	0,02 ± 0,012	0,02 ± 0,010	0,12
E' Septal	0,07 ± 0,03	0,08 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,826
E'/TRIV Septal	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,435
E' Parietal	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,817
E'/TRIV Parietal	0,002 ± 0,0005	0,002 ± 0,0012	0,002 ± 0,0010	0,64
AE	23,08 ± 5,15	22,82 ± 4,30	23,68 ± 3,84	0,41
Ao	12,12 ± 1,65	13,03 ± 2,05	11,95 ± 1,12	0,43
AE/Ao	1,87 ± 0,27 ^a	1,71 ± 0,25 ^b	1,87 ± 0,19 ^a	0,006
DIVEd	33,74 ± 6,55	32,67 ± 6,88	32,80 ± 5,67	0,538
DIVES	16,40 ± 3,25 ^a	15,84 ± 3,29 ^{ab}	15,38 ± 3,23 ^b	0,002

T0: primeiro atendimento; T1: estáveis, antes do metoprolol; T2: após o metoprolol; FEC: fração de encurtamento; FEJ: fração de ejeção; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E: velocidade de enchimento passivo do ventrículo esquerdo; E': velocidade do movimento passivo do miocárdio do ventrículo esquerdo durante a diástole; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; DIVES: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole. Valores acompanhados por letras minúsculas iguais na mesma linha não diferem entre si.

No presente estudo, não houve diferença significativa entre os valores do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) em T0 (31.85±8.07), T1 (31.66±9.00) e T2 (39.50±6.94), conforme apresentados na tabela 3, porém a variação entre as médias antes (T1) e durante o tratamento com metoprolol (T2) é notável (figura 2), enquanto que entre T0 e T1 a média praticamente não mudou. O aumento no TRIV pode indicar melhora no quadro congestivo após a instituição do betabloqueador, já que o aumento na pressão de enchimento do VE, comum na ICC por DMVM (Guyton; Lindsey, 1959; Ohno et al., 1994; Schoeber et al. 2010) culmina em diminuição do TRIV (Schoeber et al., 2010). Esse dado contrapõe o resultado obtido por Zacá et al. (2009), em que os cães tratados com metoprolol apresentaram redução no TRIV, o que não é esperado.

É possível que ocorra variação individual devido à interferência que algumas variáveis podem ocasionar no TRIV, tais como a pré-carga, pós-carga, FC e idade

(Myreng; Smiseth, 1990; Ohno et al., 1994), fato que pode explicar não ter havido diferença estatística entre os valores de TRIV, pois as variáveis citadas alteravam de paciente para paciente. Ainda assim, houve interferência no TRIV apenas pela terapia com o metoprolol, sugerindo que o fármaco pode ter influenciado no prolongamento da diástole, otimizando o relaxamento do miocárdio. Possivelmente, um tempo maior de tratamento poderia mostrar aumento significativo no TRIV.

Os valores da velocidade da onda E mitral diferiram estatisticamente ($P = 0.02$) entre o primeiro atendimento (1.09 ± 0.22^a) e um mês após o tratamento para ICC (0.93 ± 0.18^b), indicando que houve redução da pressão de enchimento do VE (Myreng; Smiseth, 1990; Ohno et al., 1994; Schoeber et al., 2010) um mês após o início do tratamento. Tal resultado era esperado, uma vez que esses pacientes receberam terapia diurética, causando redução de pré-carga (figura 3).

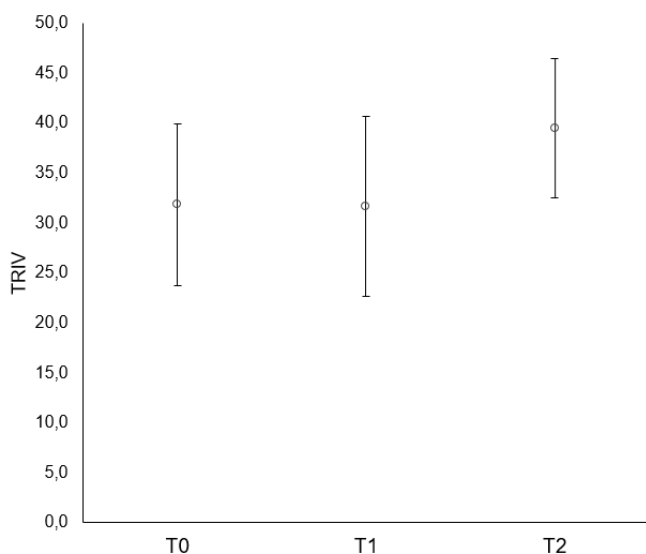


Figura 2. Gráfico de médias e desvio padrão do TRIV de cães em estágio C da DMVM antes da estabilização da ICC (T0), antes do início da terapia com metoprolol (T1) e 1 mês após a terapia com metoprolol (T2).

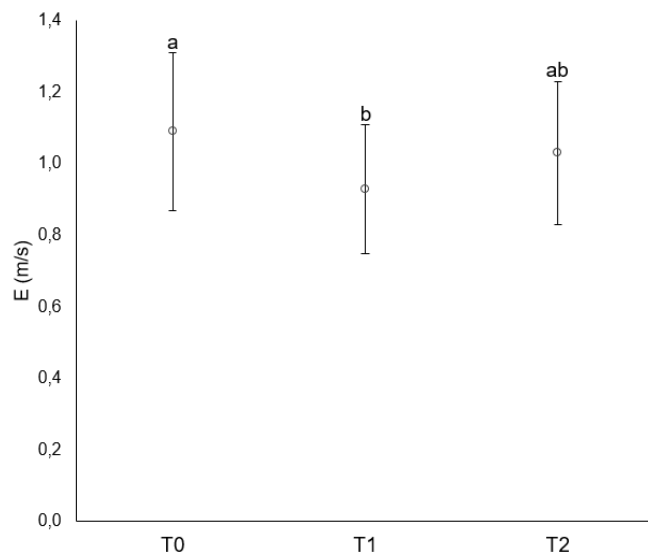


Figura 3. Gráfico de médias e desvio padrão da velocidade da onda E de cães em estágio C da DMVM antes da estabilização da ICC (T0), antes do início da terapia com metoprolol (T1) e 1 mês após a terapia com metoprolol (T2).

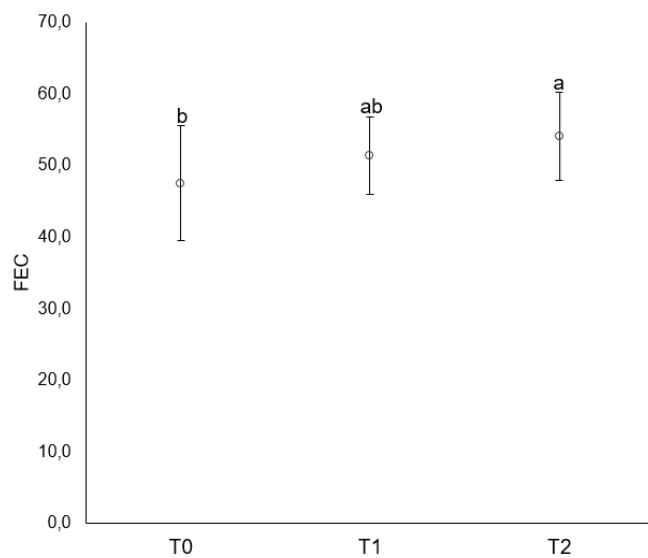


Figura 4. Gráfico de médias e desvio padrão da FEC de cães em estágio C da DMVM antes da estabilização da ICC (T0), antes do início da terapia com metoprolol (T1) e 1 mês após a terapia com metoprolol (T2).

A fração de encurtamento (FEC) estava aumentada em todos os pacientes em T0, o que indica envolvimento do mecanismo de Frank-Starling, que consiste no aumento do potencial sistólico proporcional ao aumento do preenchimento ventricular (Morita et al., 2002; Kobirumaki-Shimozawa et al., 2014), já que todos apresentavam aumento da pré-carga no momento do diagnóstico. A FEC aumentou significativamente (figura 4) após a terapia com o metoprolol ($P=0,02$; $T1=51,42\pm5,41^{ab}$; $T2=54,14\pm6,14^a$), provavelmente também pela ação do mecanismo de Frank-Starling, ainda que não tenha ocorrido alteração significativa nos valores do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd) ($P=0,53$; $T1=32,67\pm6,88$; $T2=32,80\pm5,67$) entre os tempos de tratamento, ou seja, na pré-carga. Destarte, acredita-se que a potencialização do Frank-Starling seja atribuída ao aumento do tempo de diástole, permitindo, assim, maior estiramento das fibras miocárdicas e, conseqüentemente, maior força de contração durante a sístole.

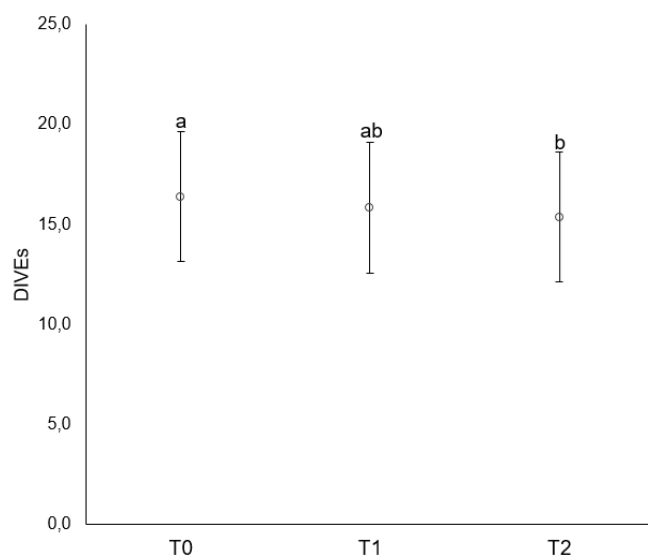


Figura 5. Gráfico de médias e desvio padrão do DIVEs de cães em estágio C da DMVM antes da estabilização da ICC (T0), antes do início da terapia com metoprolol (T1) e 1 mês após a terapia com metoprolol (T2).

Houve também redução do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs) de forma significativa (figura 5) em T2 em relação a T0 ($P=0,002$; $T0=16,40\pm3,25^a$; $T1=15,84\pm3,29^{ab}$; $T2=15,38\pm3,23^b$), mostrando que, não houve comprometimento da função sistólica, como era esperado por se tratar de um agente

inotrópico negativo. Dado semelhante foi observado também em outros estudos (Morita et al., 2002; Zaca et al., 2009).

Outro aspecto positivo observado após a terapia com o metoprolol foi o aumento significativo da fração de ejeção (FEJ), como demonstrado na figura 6, dado observado também em outros estudos que avaliaram cães tratados com metoprolol (Morita et al., 2002; Zacá et al., 2009), demonstrando melhora em mais um parâmetro de avaliação da função sistólica e indicando também que o betabloqueador pode ter inibido o remodelamento global do ventrículo esquerdo (Morita et al., 2002).

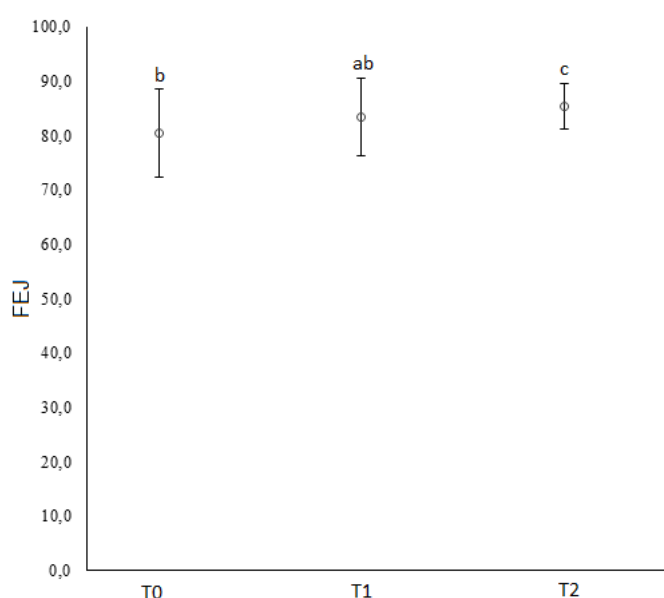


Figura 6. Gráfico de médias e desvio padrão da FEJ de cães em estágio C da DMVM antes da estabilização da ICC (T0), antes do início da terapia com metoprolol (T1) e 1 mês após a terapia com metoprolol (T2).

Outrossim, observou-se diferença estatisticamente significativa (figura 7) entre a relação do diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro da aorta (AE/Ao) antes e após cada tratamento ($P=0,006$; $T0=1,87\pm0,27^a$; $T1=1,71\pm0,25^b$; $T2=1,87\pm0,19^a$), sendo que o valor da relação AE/Ao após o metoprolol voltou a ser bem próximo do valor inicial. É esperado que haja redução da relação AE/Ao após o uso de vasodilatador pelo aumento do diâmetro da aorta, e redução do AE pelo uso de diuréticos, no entanto houve aumento dessa relação após o uso do metoprolol, fazendo com que os valores fossem semelhantes aos iniciais. Todavia, não houve diferença estatística nos

valores do AE ($P=0,41$) e da Ao ($P=0,43$) isoladamente, portanto não é possível afirmar que os medicamentos interferiram nos diâmetros.

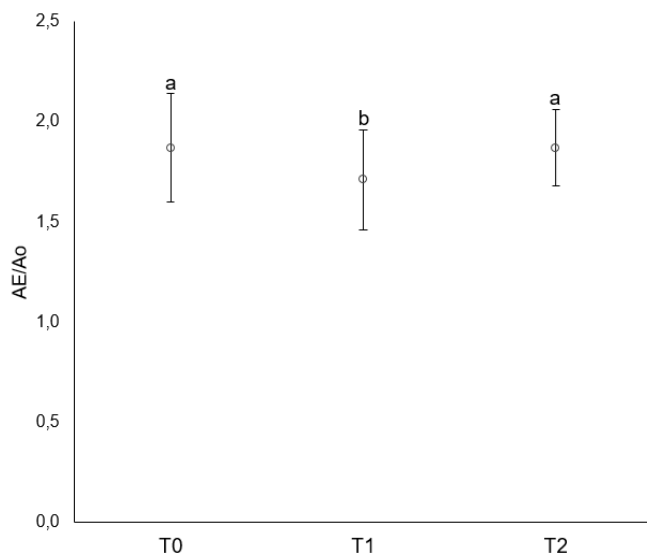


Figura 7. Gráfico de médias e desvio padrão da relação AE/Ao de cães em estágio C da DMVM antes da estabilização da ICC (T0), antes do início da terapia com metoprolol (T1) e 1 mês após a terapia com metoprolol (T2).

Quanto ao questionário FETCH (*Functional EvaluaTion of Cardiac Health*) (Freeman et al., 2005), os tutores responderam sobre avaliação da qualidade de vida dos cães que participaram do experimento antes e após o tratamento com o metoprolol (anexo 1). O resultado foi variável, com 37,5% apontando para melhora significativa na qualidade de vida um mês após a administração do betabloqueador ($P=0.0004$; $P=0.007$; $P=0.006$). Dentre os itens avaliados pelos tutores, alguns que apresentaram melhora em mais 60% foram tosse, ofegância, cansaço, dificuldades para dormir e irritação ao ser tocado. Dos cães que demonstraram melhora à avaliação do questionário, 66% apresentaram redução da FC média e aumento do pNN50 e do NN médio, indicando maior prevalência do SNAP nesses pacientes. Estudos prévios em humanos (Gheorghiade et al., 2003; Frigerio et al., 2005) mostraram também melhora na qualidade de vida dos cardiopatas tratados com metoprolol, sugerindo que os pacientes com DMVM classe C possam ter benefícios na qualidade de vida quando tratados com betabloqueador.

Conclusão

O tratamento com o metoprolol foi benéfico aos pacientes por aumentar a ação do sistema nervoso autônomo parassimpático e, conseqüentemente, a variabilidade da frequência cardíaca, melhorando também a função cardíaca. Ademais, houve melhora na qualidade de vida em 37,5% dos pacientes após serem tratados com o referido betabloqueador. Considerando os resultados obtidos, o tratamento com metoprolol parece ser adjuvante na terapia padrão da insuficiência cardíaca congestiva nos cães em estágio C da doença valvar mitral, podendo contribuir para melhora na qualidade de vida. Mais estudos são necessários para elucidar os benefícios do tratamento com o metoprolol nessa classe de cardiopatas.

Anexo 1. Questionário FETCH para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em cães cardiopatas (Freeman et al., 2005).

Quanto a doença cardíaca do seu cão impactou no conforto e sociabilidade dele nos últimos 7 dias, por:

1. Tornar a respiração dificultosa?
2. Fazer seu cão tossir?
3. Tornar a respiração do seu cão ofegante?
4. Tornar seu cão cansado, fatigado ou com pouca energia?

Se o cão está sob restrição forçada ao exercício, o proprietário é orientado a responder à pergunta 6 e pular a 5. Se o animal não estiver sob restrição forçada, o proprietário é orientado a responder à pergunta 5 e pular a 6.

5. Dificultar os passatempos recreacionais (brincar no quintal, brincar com a bolinha, etc)?
6. Limitar as atividades favoritas do seu cão devido à restrição de atividade física?
7. Fazer seu cão sentar ou deitar durante as caminhadas?
8. Tornar pequenas caminhadas pela casa ou subir as escadas dificultoso?
9. Causar episódios de colapso ou desmaio?
10. Tornar-se difícil para seu cão estar confortável?
11. Tornar-se difícil para seu cão dormir bem à noite?
12. Fazer seu cão comer menos que o normal?
13. Alterar os tipos de comida que seu cão está disposto a comer?
14. Aumentar o número de acidentes urinários pela casa?
15. Fazer seu cão vomitar?
16. Limitar as habilidades do seu cão em passar o tempo com a família (não consegue subir as escadas para encontrá-los, não consegue subir na cama para sonecas com vocês, etc)
17. Tornar seu cão irritado ou indisposto em ser tocado?
18. Tornar seu cão menos energético e radiante?

Referências

Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *J Vet Intern Med*, v.23, p. 1142-1150.

Bogucki S.Z. & Noszczyk-Nowak A. Short-term heart rate variability (HRV) in healthy dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences* Vol. 18, No. 2 (2015), 307–312.

Boon J. In: *Veterinary echocardiography*. 2nd edition, Wiley-Blackwell, 2011.

Cunningham J.G. *Tratado de fisiologia Veterinária*, 3º edição, Guanabara Koogan, 2004

Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J.P. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Col Cardiol*, v.33, p. 1203-1207, 1998.

Freeman L.M, Rush J.E., Farabaugh A.E. & Must A. Development and evaluation of a questionnaire for assessing health-related quality of life in dogs with cardiac disease. *JAVMA*, v. 226, (11), 2005

Frigerio M. & Roubina E. Drugs for left ventricular remodeling in heartfailure. *Am J Cardiol*, v.96, p.10-18, 2005.

Gheorghiade M., Colucci W.S. & Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation*, v. 107, p.1570-1575, 2003.

Guyton A.C & Lindsey A.W. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema in dogs. *Circ Res* 1959; 1:649–657.

Jensen B.C, O'connell T.D & Simpson, P.C. Alpha-1-adrenergic receptors in heart failure: the adaptive arm of the cardiac response to chronic catecholamine stimulation. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 63 (4), p. 291-301, 2014.

Klapholz, M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. Mayo Clin Proc, v.84, p. 718-729, 2009.

Kobirumaki-Shimozawa F., Inoue T., Shintani S.A., Oyama K., Terui T., Minamisawa S., Ishiwata S. & Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank–Starling mechanism.. J Physiol Sci (2014) 64:221–232.

Mehta RH, Supiano MA, Oral H, Grossman PM, Montgomery DS, Smith MJ, Starling MR (2003). Compared with control subjects, the systemic sympathetic nervous system is activated in patients with mitral regurgitation. **American Heart Journal**, v.145, p. 1078 –1085.

Morita H., Suzuki G., Mishima T., Chaudhry P.A., Anagnostopoulos P.V., Tanhehco E.J., Sharov V.G., Goldstein S. & Sabbah H.N. Effects of long-term monotherapy with metoprolol CR/XL on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with chronic heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 2002; 16: 443–449.

Mucha C.J. & Camacho A.A. Determinación de la presión. In: Bellereinan G, Mucha CJ, Camacho AA, Grau JM. Afecciones Cardiovasculares em Pequenos Animales. 2 ed. Buenos Aires: Inter-médica, p. 179-183, 2007.

Myreng Y. & Smiseth O.A. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. Circulation 1990; v. 81 p. 260–266.

Navarrete, R. A. Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral. 2013. 70f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2013.

Ohno M., Cheng C. P. & Little W.C. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. Circulation 1994; v. 89, p. 2241–2250.

Oliveira M.S., Muzzi R.A.L., Araújo R.B., Muzzi L.A.L., Ferreira D.F., Nogueira R., Silva E.F. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. Veterinary Record 2012

Plumb D.C. In: Plumb's veterinary drug handbook. 7th edition, Wiley-Blackwell, 2011.

Rasmussen C.E., Falk T., Zois N.E., Moesgaard S.G., Häggström J., Pedersen H.D., Ablad B., Nilsen H.Y. & Olsen L.H. Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. J Vet Intern Med 2012; 26:76–84.

Rasmussen CE, Vesterholm S, Ludvigsen TP, Haggstrom J, Pedersen HD, Moesgaard SG, Olsen LH (2011). Holter Monitoring in Clinically Healthy Cavalier King Charles Spaniels, Wire-Haired Dachshunds, and Cairn Terriers. Journal of Veterinary Internal Medicine, v.25, p. 460–468.

Santos W.F., Aben Athar C.V., Lopes J.V.R., Santos I.O.M.G. & Paiva J.P. Prevalência da doença valvar degenerativa crônica de mitral e da bronquite crônica diagnosticadas em avaliação pré-operatória em cães (*Canis familiaris*) atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro no período de março. v. 11, n. 2, 2013.

Schober K.E., Hart T.M., Stern J.A., Li X., Samii V.F., Zekas L.J., Scansen B.A. & Bonagura J.D. Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography. J Vet Intern Med 2010;24:1358–1368.

Spier A.W. & Meurs K.M. Assessment of heart rate variability in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Vet Med Ass, v.224, n.4, 2004.

Strickland KN (2008). Pathophysiology and therapy of heart failure. In: **Manual of canine and feline cardiology**. 4° edição, Saunders Elsevier

Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Medical Weekly, v.134, p.514-522, 2004.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability - Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996;93:1043–1065.

Tilley L.P. Essentials of canine and feline electrocardiography. 3. ed. Philadelphia: Lea &Febiger, 1992.

Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G., Skoularigis J., Louridas G. & Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology and clinical implications. J Am Col of Cardiol, v. 54 (19), p. 1747-1762, 2009.

Vanderlei L.C., Pastre C.M., Hoshi R.A., Carvalho T.D. & Godoy M.F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. Rev Bras Cirurg Cardiovasc, V.24, P.205–217, 2009.

Wolf, R., Camacho A.A., Souza, R.C.A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.52, n.6, 2000.

Zacà V., Rastogi S., Mishra S., Wang M., Sharov V.G., Gupta R.C., Goldstein S. & Sabbah H.N. Atenolol is inferior to metoprolol in improving left ventricular function and preventing ventricular remodeling in dogs with heart failure. Cardiology, v.112, p.294-302, 2009.

Zacché E, Assumpção T.C.A, Corsini T.B. & Camacho A.A.. Time domain heart rate variability in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Ciência Rural, Santa Maria, v.47: 05, e20160740, 2017.