

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Campus de Botucatu

Avaliação cardiorrenal em cães com doença degenerativa valvar crônica mitral,
estágios B1 e B2 (*ACVIM Consensus Statement, 2019*)

Orientada: Daniela Ferreira Santana

Orientadora: Prof^a. Ass. Dr^a. Maria Lucia Gomes Lourenço

Botucatu – SP

2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Campus de Botucatu

Avaliação cardiorrenal em cães com doença degenerativa valvar crônica mitral,
estágios B1 e B2 (*ACVIM Consensus Statement, 2019*)

DANIELA FERREIRA SANTANA

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária, para obtenção do
título de Mestre.

Orientadora: Profa . Ass. Dra . Maria Lucia
Gomes Lourenço

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santana, Daniela Ferreira.

Avaliação cardiorrenal em cães com doença degenerativa valvar crônica mitral, estágios B1 e B2 (ACVIM Consensus Statement, 2019) / Daniela Ferreira Santana. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Maria Lucia Gomes Lourenço

Capes: 50501062

1. Cães - Doenças. 2. Sistema cardiovascular - Doenças. 3. Troponina. 4. Insuficiência renal crônica. 5. Válvula mitral - Doenças. 6. Cardiologia veterinária.

Palavras-chave: Endocardiose; Síndrome cardiorrenal; Troponina I.

Nome do autor: DANIELA FERREIRA SANTANA

Título: Avaliação cardiorrenal em cães com doença degenerativa valvar crônica mitral, estágios B1 e B2 (*ACVIM Consensus Statement, 2019*)

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a Assistente Dr^a . Maria Lucia Gomes Lourenço

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu/SP

Prof^a Associada Dr^a. Regina Kiomi Takahira

Membro Titular

Departamento de Clínica Veterinária Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu/SP

Dr^a Danuta Pulz Doiche

Membro Titular

Médica Veterinária Autônoma

DATA DA DEFESA: 01/07/2020

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais Aída e José de Ribamar, aos meus irmãos Virgínia e Rafael, ao meu sobrinho Davi, aos meus tios Marcone, Venvild e Paula e à minha avó Maria de Lourdes, que sempre foram meu alicerce e me apoiaram para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus por ter abençoado o meu caminho, por ter sido a minha maior e mais pura fonte de força, calma e esperança. Por ter me permitido realizar tantos sonhos: primeiro ser médica veterinária, segundo fazer residência na UNESP Botucatu e agora, concluir o mestrado também nessa mesma instituição. Todas as vezes que me afastei do Senhor e voltei buscando Seu apoio fui não apenas recebida, como também atendida de braços abertos, meu muito obrigada pelo Seu amor imenso e sem limites.

À minha mãe, Aída Maria. Ela que sempre foi e sempre será um exemplo de mulher para mim. Como já lhe disse uma vez: sempre ouvi todos dizerem que eu tenho os seus olhos, mas espero que não seja apenas isso o que eu tenho de você em mim. Saiba que se eu cheguei até aqui foi fruto da sua educação, ensinamentos e sacrifícios. Hoje a senhora se torna mestra junto comigo.

Ao meu pai, José de Ribamar que foi o primeiro a alimentar meu hábito de leitura, o primeiro a me dar um livro e o primeiro a abrir as portas pra esse mundo infinito e mágico que a leitura nos proporciona. Obrigada por sempre incentivar meus estudos e por ter me passado os seus princípios.

Aos meus irmãos Virgínia e Rafael. A vida acabou enviando um para cada canto do país, mas o amor que nos une jamais irá acabar. Obrigada por sempre terem estado ao meu lado, nós somos um trio único e perfeito.

Ao meu tio Marcone que sempre foi e sempre será minha maior fonte de inspiração. A quem eu tanto admiro e em quem tanto me espelho, espero um dia ser um terço do ser humano e profissional que ele é.

À minha madrinha Paula e ao meu padrinho Venvild que desde a minha infância foram verdadeiros pais não só para mim, como para meus irmãos também, que nunca nos negaram apoio ou estímulo, que sempre estiveram ao nosso lado incondicionalmente. Temos uma sorte imensa de termos sido abençoados com tios tão maravilhosos.

À minha avó Maria de Lourdes que sempre foi uma segunda mãe, seja nas broncas pela minha desorganização e péssimos hábitos alimentares, seja nas palavras de apoio, nas orações que me ensinou e na fé que depositou em mim. Amo você, vó.

Ao meu sobrinho Davi. Sempre ouvi dizer que as melhores coisas da vida vêm sem a gente esperar e foi assim com você, que chegou de fininho, mas fazendo jus a

seu nome (Davi: “o amado”, “aquele que é querido”) e enchendo nossa família de alegria e amor. A “teté” aqui te ama tanto!

À minha orientadora Maria Lucia, que me abriu as portas do mundo da cardiologia, que me ensinou tanto desde a residência e que me recebeu no mestrado de braços abertos. Um exemplo de força e dedicação à profissão, que mesmo em meio a tantos momentos difíceis conseguiu dar a volta por cima e seguir em frente. Nada disso seria possível sem sua dedicação, força e paciência.

À Jennifer, minha irmã de alma, que está ao meu lado há mais de 20 anos, que sempre foi minha confidente, minha companheira de peripécias, sonhos e também de estudos. Sua amizade é algo que espero ter pelo resto da minha vida. Você é a minha constante.

À minha amiga Laís que é minha fonte permanente de forças e de palavras de apoio, com quem divido minhas aflições, angústias e também minhas alegrias, que me entende como ninguém. Ter você caminhando ao meu lado torna tudo mais fácil e mais leve.

À Maíttê, Francisco e Luiz, os amores da minha residência. Os melhores “rparças” e amigos que qualquer um poderia ter. Vocês foram os presentes mais bonitos e valiosos que a residência me deu.

À Laura, minha amiga de coração puro e riso fácil, que sempre esteve ao meu lado quando eu precisei, que sempre me incentivou e que às vezes acreditou em mim mais do que eu mesma.

Aos meus amigos Catarina, Danuta, Gustavo, Jeniffer, Heloisa, Victor, Victor Hugo, Wanderlei, todos vocês contribuíram de algum modo na minha caminhada. Todos vocês ajudaram a tornar os dias cinza e difíceis mais coloridos, mais cheios de vida e mais cheios de esperança.

Ao professor Luiz Henrique, o primeiro a abrir as portas da UNESP para mim, que me recebeu tão bem desde o primeiro dia do meu estágio, sendo esse o primeiro passo de uma longa caminhada. O senhor é e sempre será um grande mestre para mim. Espero um dia fazer a diferença na vida de alguém como o senhor fez na minha. Serei eternamente grata.

Ao meu namorado Renan que chegou à minha vida em meio ao caos do final do mestrado, à perda de um cãozinho amado e tantos outros obstáculos, mas que tirou tudo de letra e que me mostrou que o amor é calma, leveza e paz. Obrigada por ter aparecido exatamente quando eu mais precisava.

Aos meus colegas de trabalho Luisa, Samadhi, Gabriel e Felipe por toda compreensão e apoio, por terem entendido todas as vezes que precisei me ausentar ou sair mais cedo devido aos compromissos do mestrado. Sou muito feliz por fazer parte desse time.

Às professoras Regina Takahira e Fabiana de Souza, pelo auxílio na realização dos exames laboratoriais e dosagem de troponina sérica.

Aos meus cães Rex (in memoriam), Meg (in memoriam), Filomena (in memoriam), Thor Henrique, Tunico, Tinoco e Panqueca. Vocês me ensinaram e ainda ensinam tanto, vocês são o motivo do meu primeiro e último sorriso de todos os dias, são a expressão de amor mais puro e incondicional que já experimentei.

A todos os professores, funcionários, residentes, estagiários e colegas do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-UNESP, Campus de Botucatu-SP. Ao grupo de pesquisa em Cardiologia e Neonatologia Veterinária.

Aos animais que participaram deste trabalho e a seus tutores que autorizaram e contribuíram conosco. Obrigada por terem cedido seu tempo e dedicação à realização do mesmo. Nada disso seria possível sem vocês. Meu muito obrigada a todos!

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-UNESP, Campus de Botucatu-SP. Lembro quando ainda adolescente viajava para Botucatu e ia visitar o Campus dessa Faculdade que eu sempre admirei, lembro quando decidi que um dia faria parte dela e lembro-me de quando, quase dez anos depois recebi o resultado da minha aprovação na residência. Posso dizer sem dúvidas que foi o dia mais feliz da minha vida. A UNESP Botucatu virou a minha casa, apesar de não ter me tornado médica veterinária aqui, foi com certeza onde amadureci, cresci, onde me tornei Clínica de Pequenos Animais e onde estou me tornando Cardiologista de Pequenos Animais. Sempre terei um amor e uma gratidão imensuráveis por este lugar.

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

“Não há no mundo exagero mais belo que a gratidão.” (Jean de la Bruyère)

Obrigada a todos!

*“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajosa.
Não se apavore, nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus,
estará com você por onde você andar.”*

(Josué 1:9)

*“Primeiro, pense. Em segundo lugar, acredite.
Terceiro, sonhe. E finalmente, ouse.”*

(Walt Disney)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estatística descritiva dos parâmetros clínicos avaliados nos animais de cada grupo.....	28
Tabela 2 – Estatística descritiva das análises laboratoriais avaliadas nos animais de cada grupo.....	29
Tabela 3 – Estatística descritiva das variáveis ecocardiográficas avaliadas nos animais de cada grupo.....	30
Tabela 4 – Estatística descritiva das variáveis ultrassonográficas avaliadas nos animais de cada grupo	31
Tabela 5 – Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis dos animais do grupo B1.....	37
Tabela 6 – Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis dos animais do grupo B2.....	38
Tabela 7 – Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis dos animais do grupo controle.....	38
Tabela 8 – Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis considerando todos os animais do estudo.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estadiamento da endocardiose valvar mitral segundo ACVIM (2019).....	7
Quadro 2 - Subgrupos das Desordens do eixo cardiovascular-renal segundo o <i>CRS Consensus Group</i> (2015).....	9

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Avaliação de fluxo sanguíneo na artéria renal arqueada para determinação do índice de resistividade (IR)	27
Figura 2- Distribuição amostral segundo a pressão arterial sistólica	32
Figura 3- Distribuição amostral segundo os níveis séricos de SDMA	32
Figura 4- Distribuição amostral segundo os níveis séricos de Troponina (cTNI)	33
Figura 5- Distribuição amostral segundo o NT-proBNP	33
Figura 6- Distribuição amostral segundo a frequência cardíaca	34
Figura 7- Distribuição amostral segundo a relação Ae:Ao	34
Figura 8- Distribuição amostral segundo o diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo (LVIDdN)	35
Figura 9- Distribuição amostral segundo a fração de encurtamento	35
Figura 10- Distribuição amostral segundo o IR na artéria arqueada (rim direito)	36
Figura 11- Distribuição amostral segundo o IR na artéria arqueada (rim esquerdo)	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACVIM – *American College of Veterinary Internal Medicine*

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

AE –Átrio esquerdo

Ae:Ao – Relação átrio esquerdo : aorta

Ck-MB – Creatinoquinase MB

cTnI – Troponina I

cTnT – Troponina T

cTnC – Troponina C

CRS – *Cardiorrenal Syndrome*

DDVM - Doença degenerativa valvar mitral

DRC – Doença Renal Crônica

DVEd – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DVEs – Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

ECG – Eletrocardiograma

ELFA - *Enzyme-Linked Fluorescent Assay*

EVM – Endocardiose valvar mitral

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FS – Fração de encurtamento

GGT – Gama-glutamil transferase

GP Ao – Gradiente de pressão do fluxo aórtico

GP pulm – Gradiente de pressão do fluxo pulmonar

IC – Insuficiência cardíaca

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IR – Índice de resistividade renal

IRA – Injúria renal aguda

PAS – Pressão arterial sistólica

SCR – Síndrome cardiorrenal

sCr – Creatinina sérica

SDMA – Dimetilarginina simétrica

SIVd – Espessura do septo interventricular na diástole

SIVs – Espessura do septo interventricular na sístole

TFG - Taxa de filtração glomerular

V. Ao – Velocidade máxima do fluxo aórtico

VHS – *Vertebral heart size*

V. Pul. – Velocidade máxima do fluxo da artéria pulmonar

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO I	3
1. Introdução	4
2. Revisão de Literatura	6
2.1 Endocardiose Valvar Mitral	6
2.2 Síndrome Cardiorrenal	8
2.3 Biomarcadores	10
2.4 Índice de Resistividade renal	12
3. Objetivos	13
4. Materiais e métodos	13
CAPÍTULO II – Trabalho científico	19
Normas da revista	19
CAPÍTULO III	48
Conclusões gerais	48
Referências	49
Apêndice	57

SANTANA, D. F. **Avaliação cardiorrenal em cães com doença degenerativa valvar crônica mitral, estágios B1 e B2 (ACVIM Consensus Statement, 2019)**. Botucatu, 2019. 60p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A endocardiose valvar mitral (EVM) é a cardiopatia adquirida mais comum em cães, caracterizada pela degeneração valvar levando ao remodelamento cardíaco progressivo. Os sistemas renal e cardiovascular são responsáveis pela manutenção da pressão arterial e do volume sanguíneo. A existência de lesão em um destes levará ao comprometimento secundário do outro disparando a Síndrome Cardiorrenal (SCR). O uso de biomarcadores como troponina I, NT-proBNP, SDMA e ainda a mensuração do índice de resistividade renal (IR) para avaliação destes sistemas pode ser útil na detecção de lesões precoces. O estudo teve como objetivo realizar a avaliação cardiológica e renal por meio de marcadores sanguíneos e análises de imagem em cães com EVM, estágios B1 e B2, atendidos na rotina do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FMVZ, Unesp, Botucatu, SP. Foram avaliados 10 cães portadores de EVM, cinco em estágio B1 e cinco B2, além de cinco cães saudáveis como controle. Foram comparadas as variáveis entre os grupos e sua correlação com o SDMA. Não houve diferença estatística entre os valores do SDMA entre os grupos. Os animais do grupo B2 apresentaram valores mais elevados do IR da artéria arqueada do rim direito ($p < 0,05$). O IR da artéria arqueada demonstrou ser um indicador precoce de lesão renal em cães com EVM estágio B2. O SDMA não se mostrou útil para detecção precoce de SCR em cães com EVM. Os resultados demonstram os aspectos promissores dos exames realizados na detecção precoce da deterioração da função renal, com boas perspectivas para estudos futuros envolvendo dosagens seriadas e incluindo estágios mais avançados da EVM.

Palavras-chave: Endocardiose, troponina I, síndrome cardiorrenal.

SANTANA, D.F. **Cardiorenal assessment in dogs with chronic mitral valve degenerative disease, stages B1 and B2 (ACVIM Consensus Statement, 2019)**. Botucatu 2019. 60p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

ABSTRACT

Mitral valve endocardiosis (EVM) is the most common acquired heart disease in dogs, characterized by valve degeneration leading to progressive cardiac remodeling. The renal and cardiovascular systems are responsible for maintaining blood pressure and blood volume. The existence of a lesion in one of these will lead to secondary impairment of the other, triggering the Cardiorrenal Syndrome (SCR). The use of biomarkers such as troponin I, NT-proBNP, SDMA and also the measurement of the renal resistivity index (IR) to evaluate these systems can be useful in the detection of early lesions. The study aimed to perform cardiac and renal evaluation using blood markers and image analysis in dogs with EVM, stages B1 and B2, seen at the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science - FMVZ, Unesp, Botucatu, SP. Ten dogs with EVM were evaluated, five in stage B1 and five B2, in addition to five healthy dogs as control. The variables between the groups and their correlation with the SDMA were compared. There was no statistical difference between SDMA values between groups. The animals in group B2 showed higher values of RI of the arcuate artery of the right kidney ($p < 0.05$). The arcuate artery IR demonstrated to be an early indicator of kidney injury in dogs with stage B2 EVM. SDMA was not shown to be useful for early detection of SCR in dogs with EVM. The results demonstrate the promising aspects of the tests performed in the early detection of deterioration of renal function, with good prospects for future studies involving serial dosages and including more advanced stages of EVM.

Keywords: Endocardiosis, troponin I, cardiorenal syndrome.

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A endocardiose valvar mitral caracteriza-se por uma degeneração mixomatosa da válvula mitral, a qual ocorre de maneira lenta e progressiva levando ao remodelamento subsequente de átrio e ventrículo esquerdos (BORGARELLI, 2008; LJUNGVALL, 2017).

Outras sinônimas têm sido atribuídas à doença como, doença valvar crônica, doença degenerativa valvar mitral (DDVM), endocardiose valvar mitral (EVM) e, mais recentemente doença mixomatosa valvar mitral. O termo “mixomatoso” descreve uma característica histológica da degeneração que ocorre na enfermidade (LJUNGVALL, 2017).

A EVM frequentemente resulta no desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC), sendo a principal causa desta em cães, comumente levando-os ao óbito (ATKINS, 2009; HEZZELL et. al, 2018). A IC prolongada ou aguda resulta em um déficit na perfusão tecidual e pode induzir lesões isquêmicas em órgãos vitais, incluindo os rins (BORGARELLI, 2010).

As doenças renais e cardiovasculares são altamente prevalentes em cães e gatos geriátricos. Ambos os sistemas estão intimamente envolvidos na regulação do tono vasomotor e balanço hídrico. Em ambos, saúde e doença, a interação entre os dois sistemas é crítica na determinação de pressão e volume sanguíneos (OYAMA, et al., 2017). Uma lesão primária em um desses dois órgãos frequentemente resulta em consequente disfunção secundária no outro (RONCO et. al., 2008; ZANNAD & ROSSIGNOL, 2018).

A síndrome cardiorrenal é amplamente definida como “ocorrência de desordem cardíaca ou renal através da qual, a disfunção aguda ou crônica em um órgão pode levar a uma disfunção aguda ou crônica em outro (RONCO et. al., 2008)”.

Um biomarcador é definido, segundo o *National Institute of Health Biomarkers*, como um marcador biológico utilizado como parâmetro que pode ser medido com precisão, sendo um indicador de um processo normal ou patológico ou uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica (STRIMBU & TAVEL, 2010).

A utilização de biomarcadores cardíacos vem sendo cada vez mais difundida na Medicina Veterinária, tendo como principais intuítos a

diferenciação de estresse respiratório por causa cardíaca ou não cardíaca, além da detecção de cardiopatias em estágio pré-clínico (OYAMA, 2013).

Troponinas são proteínas miofibrilares envolvidas no controle da contração e do relaxamento dos miócitos. A lesão e a desintegração dos sarcômeros cardíacos causam a liberação das troponinas no espaço intersticial (PROSEK & ETTINGER, 2010). O peptídeo natriurético ventricular (BNP) e o peptídeo natriurético atrial (ANP) são hormônios produzidos pelos cardiomiócitos e liberados na circulação sanguínea diante de uma situação de aumento do estresse sob a parede miocárdica (OYAMA, 2013; IWANUCK et. al., 2019). A mensuração sanguínea das concentrações de NT-proBNP (segmento terminal biologicamente inativo do BNP) vem sendo amplamente utilizada não apenas como fator diferenciador entre dispneia de origem cardíaca e não cardíaca, como também para monitoração de pacientes cardiopatas em tratamento (HEZZELL, 2018) e fator de risco prognóstico para o desenvolvimento de ICC (MATTIN, 2019).

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é um biomarcador renal que está intimamente correlacionado com a taxa de filtração glomerular (TFG) em cães (NABITY, 2015) e gatos (BRAFF, 2014), sendo excretado apenas pelos rins após sua degradação. Assim como a creatinina, o SDMA é específico para a função renal e não sofre aumento por outras doenças sistêmicas, incluindo doenças hepáticas e endócrinas. Estudos demonstraram que a elevação do SDMA foi notada anteriormente a da creatinina em animais com doença renal crônica (DRC) (HALL, 2014), estando sua mensuração atualmente inserida nos Guidelines da IRIS (*International Renal Interest Society*), não apenas como fator diagnóstico, como também prognóstico na doença renal crônica, sendo sua avaliação primordial para o correto estadiamento da enfermidade (IRIS, 2016).

Em cães com função renal adequada há uma baixa resistência arterial ao fluxo sanguíneo. A ultrassonografia com Doppler colorido pode prover informações acerca da resistividade vascular pela utilização de cálculos como o índice de resistividade renal (IR). A avaliação do IR pode ser útil fornecendo informações precoces sobre a ocorrência de doenças renais (CHANG, 2010). Em estudo realizado com cães portadores de EVM foi possível concluir que a doença valvar mitral está associada a um aumento no IR renal, variando

conforme o estágio de insuficiência cardíaca que o animal se encontrava (CHETBOUL *et al.*, 2012).

Dessa forma, considerando as definições de Síndrome Cardiorenal, hipotetizamos que pacientes cardiopatas em estágios B2 podem já possuir alterações clínicas laboratoriais e imaginológicas sugestivas de lesão renal, como maiores valores do IR e níveis séricos de SDMA elevados (ainda que dentro dos limites de referência) quando comparados à pacientes do grupo B1.

A sobrevida dos animais domésticos, em especial de cães e gatos tem aumentado gradativamente nos últimos anos, logo a ocorrência de doenças mais comumente relacionadas ao paciente geriátrico vem crescendo, dentre essas destacam-se as cardiopatias e nefropatias, em especial a EVM e a DRC. A síndrome cardiorenal torna-se desse modo cada vez mais comum na rotina clínica. Uma vez que a mesma é deflagrada torna-se difícil controlar sua evolução. Desse modo, a detecção precoce tem vital importância na manutenção da sobrevida dos animais acometidos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Endocardiose Valvar Mitral

A fisiopatologia subjacente da EVM caracteriza-se principalmente pela degeneração mixomatosa da válvula e cordoalhas tendíneas associadas com concomitante envolvimento da valva tricúspide em aproximadamente 30% dos casos (BUCHANAN, 1977; LJUNGVALL, 2017). Alguns autores sugerem que uma degeneração do colágeno geneticamente influenciada possa ser responsável pela degeneração mixomatosa em cães (FOX, 1998). No entanto, estudos recentes tentaram identificar em cães de raças consideradas predispostas (Dachshund e Cavalier King Charles Spaniel) as mesmas mutações genéticas envolvidas no desenvolvimento da endocardiose valvar mitral em seres humanos (nos quais a doença possui caráter familiar) e não obtiveram sucesso (MEURS *et. al.*, 2018).

A distorção da arquitetura valvar levando a uma má coaptação dos folhetos culmina na ocorrência do refluxo valvar mitral durante a sístole ventricular. Com o avançar da doença, o volume sanguíneo ejetado de volta para a cavidade do átrio esquerdo tende a se tornar cada vez maior, fazendo

com que esta câmara sofra alterações em tamanho (na tentativa de comportar maior volume sanguíneo) e em índices pressóricos (consequente à sua sobrecarga) (LJUNGVALL, 2017).

Em 2009 o *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Consensus Statement* introduziu um sistema de estadiamento da EVM sendo o mesmo amplamente adotado, atualmente, tal estadiamento foi revisto e um novo consenso foi adotado (BORGARELLI *et al.*, 2010; KEENE, 2019) (Quadro 1).

Quadro 1: Estadiamento da endocardiose valvar mitral segundo ACVIM (2019).

Estadiamento da Endocardiose Valvar Mitral	
Estágio A	Pacientes com alto risco de desenvolvimento da doença, mas que ainda não possuem alterações estruturáveis identificáveis no coração (p.ex. todo Cavalier King Charles Spaniel sem sopro cardíaco).
Estágio B	Pacientes com doença cardíaca estrutural, mas que não desenvolveram manifestações clínicas de IC. É subdividido em: Estágio B1: Pacientes assintomáticos sem evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco como resultado da doença valvar. Estágio B2: Pacientes assintomáticos com evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco como resultado da doença valvar.
Estágio C	Pacientes com sinais clínicos prévios ou atuais de IC associados à alteração estrutural do coração.
Estágio D	Pacientes com doença cardíaca em estágio final com sinais de IC que são refratários à terapia principal.

A regurgitação primária de pouca intensidade não produz nenhuma mudança aparente nos índices cardíacos de tamanho ou função, o volume sistólico é mantido e o pequeno volume regurgitado é facilmente comportado pelo átrio esquerdo. Com a progressão da lesão valvar, a regurgitação de parte do volume total sistólico do ventrículo esquerdo aumenta, porém, vários

mecanismos compensatórios cardíacos e não cardíacos (p. ex. renal, neurohormonal e vascular) contribuem para manutenção do volume sistólico (NISHIMURA, 2014).

O átrio esquerdo tem um papel importante quando permite que o volume regurgitante seja absorvido pela cavidade atrial, protegendo a vasculatura pulmonar da hipertensão (LJUNGVALL, 2017).

Porém, sabe-se que os mecanismos compensatórios são benéficos nas fases iniciais da doença, no entanto, a ativação crônica do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) em determinado momento acaba contribuindo para o desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca congestiva, aumentando as taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes portadores da EVM (NEWARD et al., 2018).

Conforme exposto, a progressão da enfermidade em si, associada ainda aos fármacos utilizados em sua terapêutica (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina) pode levar ao início da síndrome cardiorrenal.

2.2 Síndrome Cardiorrenal (SCR)

A classificação da SCR humana e o consenso do *Cardiovascular-Renal Axis Disorders Consensus Group* são conceitualmente semelhantes e se sobrepõem em muitos aspectos, pois ambos descrevem o insulto primário, a sequência de eventos e a cronicidade do processo; mas ignoram a fisiopatologia e o manejo terapêutico (ORVALHO & COWGILL, 2017).

A SCR é subdividida em cinco tipos: Tipo 1 (dano agudo na função cardíaca levando a injúria renal, como ocorre em pacientes com ICC aguda); tipo 2 (doença cardíaca crônica levando a injúria renal, como ocorre em pacientes com ICC crônica); tipo 3 (dano agudo à função renal levando a injúria cardíaca, como ocorre em pacientes com Injúria Renal Aguda (IRA); tipo 4 (DRC levando a injúria cardíaca) e finalmente tipo 5 (doença sistêmica que leva à injúria simultânea de ambos os órgãos, coração e rins, como ocorre em pacientes com sepse, hipertensão arterial sistêmica ou amiloidose) (RONCO et al., 2010).

Em 2015, o *Cardiorrenal Syndrome Consensus Group* publicou um consenso acerca da Síndrome Cardiorrenal ou Distúrbios do eixo

cardiovascular-renal, conforme nomeado pelo mesmo – o qual trata da definição, fisiopatologia, diagnóstico e manejo da mesma em cães e gatos. Neste consenso também houve a criação de três subgrupos, nos quais, segundo a fisiopatologia, a enfermidade deve ser classificada (Quadro 2) (POUCHELON et al., 2015).

A detecção precoce do desenvolvimento da SCR é de fundamental importância para a rotina clínica veterinária, fornecendo aos profissionais a possibilidade de intervir precocemente na tentativa de retardar o desenvolvimento da mesma. Com esse intuito, tem-se estudado e investido em pesquisas com biomarcadores.

Biomarcadores são substâncias biológicas específicas para determinado órgão ou tecido que são liberadas de modo proporcional à ocorrência de injúrias ou doenças. Para que um biomarcador seja considerado útil na rotina clínica, este deve prover informações com valor diagnóstico, prognóstico ou que possibilitem um acompanhamento da resposta do paciente ao tratamento instituído (OYAMA, 2013).

Quadro 2: Grupos das Desordens do eixo cardiovascular-renal segundo o *CRS Consensus Group* (2015).

Grupos dos Distúrbios do Eixo Cardiovascular-renal	
CvRDh	Pacientes que sofreram injúria ou disfunção renal secundariamente a um processo primário de doença envolvendo o sistema cardiovascular.
CvRDk	Pacientes que sofreram injúria ou disfunção cardiovascular secundariamente a um processo primário de doença envolvendo os rins.
CvRDo	Pacientes que sofreram lesão ou disfunção cardiovascular e renal secundariamente a um processo primário sistêmico que não envolvia nenhum desses sistemas OU pacientes nos quais as doenças cardiovascular e renal primárias coexistem.

CvRDh: *Cardiovascular-renal disorder – heart*. CvRDk: *Cardiovascular-renal disorder – kidney*. CvRDo: *Cardiovascular-renal disorder – other*.

2.3 Biomarcadores

2.3.1 Troponinas

O complexo de troponina cardíaca é composto por três subunidades: cTnI (elemento inibitório da tropomiosina), cTnT (elemento de ligação da troponina) e cTnC (na qual o cálcio se liga) que ajudam a regular a excitação-contracção e acoplamento das proteínas sarcoméricas (O' BRIEN, 1997; OYAMA, 2013).

A troponina I (cTnI) normalmente está ligada ao filamento de actina através da cTnT, mas em resposta a lesões sarcoméricas, se destaca e é liberado para o citosol e consequentemente para o espaço extracelular. Tanto em humanos quanto em animais essa liberação ocorre em torno de quatro a 12 horas após um dano agudo, apresentando na circulação meia-vida de duas horas, sendo excretada pelos rins. A detecção de altas concentrações de cTnI circulante ou cTnT é visto como um indicador específico de lesão miocárdica e necrose celular (FISHBEIN, 2003; WELLS e SLEEPER, 2008; OYAMA, 2013).

Estudo realizado por Falk et al., (2013) demonstrou que a concentração sérica de cTnI reflete a presença de fibrose intramiocárdica e arterioesclerose em cães com EVM, o que poderia implicar uma abordagem inovadora para o uso de cTnI como preditor de fibrose na doença cardíaca crônica natural.

2.3.2 SDMA

Em estudo realizado por Nabity et al. (2015) a avaliação dos níveis séricos de SDMA, paralelamente à progressão da doença renal demonstrou uma forte correlação com a TFG em cães com doença renal progressiva. Além disso, a SDMA foi capaz de identificar a diminuição da função renal previamente ao aumento da concentração sérica de creatinina (sCr). Em média, a sCr sofreu aumento após perda de 50% da função renal enquanto, o SDMA detectou perdas menores que 30% da mesma.

Uma das principais limitações sCr é a sua dependência da massa muscular, que normalmente diminui (sarcopenia) em animais mais idosos. Isto pode levar à superestimação da função renal em animais com sarcopenia (ORVALHO & COWGILL, 2017). Em estudo realizado por Hall et. al. (2015) foi possível concluir que o SDMA não é afetado pela massa magra.

Sabe-se ainda que em relação a lesões renais iniciais, o aumento da creatinina sérica não reflete a magnitude da piora na taxa de filtração glomerular, uma vez que grandes alterações nesta levam a pequenas

alterações de sCr; evento que se altera na doença renal avançada, onde ocorre o inverso (RELFORD et. al., 2016). Estudo realizado em 2017 por Dahlem et. al. buscou avaliar os valores de SDMA em cães com IRA e DRC e constatou que este biomarcador é eficaz na detecção de ambas, apesar de não poder diferenciá-las.

2.3.3 NT-proBNP

Os peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e ventriculares (BNP) são produzidos pelos cardiomiócitos na forma de pró-hormônios (pro-ANP e pro-BNP), sendo posteriormente clivados em dois segmentos, sendo um deles biologicamente ativo (porção do terminal C) e outro inativo (porção do terminal N biologicamente inativa). Tanto o NT-proBNP quanto o NT-proANP constituem os segmentos inativos, enquanto o ANP e o BNP constituem as moléculas ativas que levarão aos efeitos biológicos finais. O peptídeo natriurético atrial é encontrado nos cardiomiócitos atriais enquanto que o peptídeo natriurético ventricular é encontrado tanto nos cardiomiócitos atriais quanto nos ventriculares, sendo mais frequente no último (BAISAN et al., 2016). Ambos os peptídeos agem contrabalanceando os efeitos da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e em humanos são primariamente utilizados na diferenciação de estresse respiratório por causas cardíacas e não-cardíacas (OYAMA, 2013). Os peptídeos do tipo B são comprovadamente mais estáveis na circulação após sua liberação, sendo, portanto mais utilizados na rotina veterinária (BAISAN et. al., 2016).

Em estudo realizado por Mattin et al. (2019) foi observada uma alta correlação entre os níveis séricos de NT-proBNP e a progressão clínica da EVM em cães no estágio inicial da doença (B), como já havia sido constatado em diversos estudos anteriores (CHETBOUL, 2009; REYNOLDS, 2012; STRUNZ et al., 2017; PARK et al., 2019). Porém também foi observado que os níveis séricos do biomarcador sofrem efeito tempo-dependente, onde foram encontrados valores variados nos mesmos animais conforme o momento em que foram dosados. Tal observação reforça o fato de que sua mensuração deve ser utilizada não apenas em conjunto com outros exames cardiológicos, como também deve ser reavaliada de forma seriada em um mesmo indivíduo ao longo da progressão da doença (MATTIN et al., 2019).

2.4 Índice de Resistividade Renal

A ultrassonografia renal é um valioso método de diagnóstico por imagem na Medicina Veterinária. Porém, uma vez que a avaliação ultrassonográfica realizada pelo modo B tem baixa sensibilidade e especificidade para percepção de ecotextura renal anormal, sua utilidade diagnóstica na ultrassonografia renal acaba se tornando limitada (MURPHY AND TUBLIN, 2000; OSTROWSKA et al., 2016). As medidas de fluxo sanguíneo realizadas pelo método Doppler podem ser úteis para avaliação renal quando as imagens obtidas no modo bidimensional não demonstram alterações (CHANG, 2010).

O IR é um valor sem unidade resultante de um cálculo que expressa a resistência ao fluxo sanguíneo dentro de uma arteríola, o qual pode ser obtido pelo Doppler pulsado (MASTORIKOU, 1996; TIPISCA et al., 2016) e permite avaliação não invasiva da resistência vascular renal (BUDE, 1999, CHETBOUL, 2012). Quando substâncias vasoconstritoras são liberadas, como ocorre após a lesão renal, o fluxo sanguíneo diastólico é reduzido em relação ao fluxo sanguíneo sistólico. Isso resulta em uma diminuição na velocidade diastólica final quando comparada à velocidade sistólica de pico e, portanto, causando uma elevação do IR (MORROW, 1996).

Apesar de haver estudos recentes correlacionando o índice de resistividade renal a uma série de comorbidades (doenças renais, infecciosas, endócrinas...) (TIPISCA et al., 2016; CHEN et al., 2016; FRAZILIO et al., 2018; DONIA et al., 2019) apenas um foi desenvolvido buscando estabelecer a correlação entre doenças cardíacas em cães e alterações no IR (CHETBOUL, 2012), talvez devido ao fato do mesmo ser mais utilizado como indicador de lesões renais agudas, enquanto que a endocardiose correlaciona-se ao desenvolvimento de doença renal crônica (MARTINELLI et al., 2016; DONIA et al., 2019).

A hipótese do presente estudo é de que os exames preditores e de diagnóstico de lesão miocárdica e desenvolvimento de nefropatia são mais elevados em pacientes com estágios mais avançados de EVM, uma vez que segundo a fisiopatologia da doença, à medida que ocorre sua progressão, o mesmo acontece com as lesões renais subsequentes.

3. OBJETIVOS

3.1 Gerais

Investigar a possível ocorrência de lesão renal inicial em cardiopatas assintomáticos, avaliar a influência do estadiamento sobre os biomarcadores renais e cardíacos de cães com EVM estágios B1 e B2 atendidos na rotina do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FMVZ, UNESP, Botucatu, SP.

3.2 Específicos

Este projeto terá como objetivos específicos avaliar a correlação entre a progressão dos marcadores renais e cardíacos, entre os marcadores e o IR renal, avaliar as alterações sobre as variáveis hematológicas e bioquímicas de cães com EVM, estágios B1 e B2 atendidos na rotina do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FMVZ, Unesp, Botucatu, SP e. Visando dessa forma, investigar a possível ocorrência de lesão renal inicial em cardiopatas assintomáticos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local

A pesquisa foi realizada no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Unesp, Campus de Botucatu. Todos os procedimentos experimentais foram realizados após aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu (protocolo nº 0207/2018). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos proprietários.

4.2 Animais

Foram utilizados 10 cães, machos e fêmeas, de idades e raças variadas, portadores de endocardiose valvar mitral, sendo cinco classificados no estágio B1 e cinco no estágio B2 da doença, atendidos na rotina do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Unesp, Campus de Botucatu, SP e em cinco cães saudáveis, no período entre maio de 2018 e dezembro de 2019.

4.3 Critérios de inclusão do estudo

Para inclusão no estudo, os cães deveriam ser de idade superior a seis anos, possuir ritmo cardíaco regular (ritmo sinusal) ou irregular (arritmia sinusal) à ausculta, sopro sistólico de máxima intensidade sobre o foco mitral de auscultação, ser enquadrado após avaliação ecodopplercardiográfica no estágio B1 ou B2 da doença valvar degenerativa de mitral. Em relação aos animais pertencentes ao estágio B1, os mesmos deveriam possuir degeneração da válvula mitral, porém sem remodelamento de átrio e ventrículo esquerdo, com função sistólica ventricular dentro dos parâmetros de referência para a espécie. Já aqueles enquadrados no estágio B2 deveriam possuir remodelamento do átrio esquerdo (AE) com razão $AE/Ao \geq 1,6$, e ventrículo esquerdo (VE) com diâmetro interno do ventrículo esquerdo, normalizado pelo peso $\geq 1,7$, sem histórico prévio de manifestação clínica secundária à insuficiência cardíaca congestiva e sem tratamento prévio anterior. As especificações do critério de inclusão do presente estudo basearam-se na atualização do consenso do ACVIM (KEENE et al., 2019).

Em relação aos pacientes do grupo controle, os mesmos deveriam possuir todos os parâmetros de exame físico (avaliação de mucosas, hidratação, temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória, ausculta cardiopulmonar, palpação abdominal) dentro do considerado normal para a espécie, além de não possuírem alterações patológicas nos exames laboratoriais e de imagem realizados.

4.3 Critérios de exclusão do estudo

Foram excluídos do estudo cães que possuíam qualquer uma das anormalidades seguintes: histórico prévio de edema pulmonar cardiogênico, congestão pulmonar, presença de arritmias ventriculares, supraventriculares ou ambas, qualquer outra cardiopatia exceto EVM; diagnóstico de IRA ou DRC conhecida ou enfermidades sistêmicas que propiciassem seu desenvolvimento.

4.4 Delineamento experimental

Inicialmente os animais foram selecionados mediante ao estadiamento na EVM (KEENE, 2019) sendo este o momento inicial (M0).

4.5 Exame físico

Os animais foram submetidos à exame físico geral, no qual foi realizada avaliação de mucosas, hidratação, palpação de linfonodos periféricos, avaliação de frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, palpação abdominal, aferição de pulso periférico e ausculta cardiopulmonar.

4.6 Colheita de sangue e avaliação laboratorial

- Colheita de material biológico

Foi colhido de cada animal selecionado, aproximadamente 10 mL de sangue, pelo método de venopunção periférica da cefálica, safena ou jugular com o auxílio de seringas descartáveis. O material colhido foi imediatamente dividido em alíquotas e adicionado em dois tubos, um deles contendo EDTA-K2 como anticoagulante para realização de análise hematológica e diagnóstico molecular e o outro em tubo sem anticoagulante, com um gel ativador da coagulação para avaliação bioquímica sérica e dos biomarcadores.

- Urinálise

Foram colhidos 10mL de urina pelo método de cistocentese realizado com os animais em decúbito dorsal, com o auxílio de seringas e agulhas descartáveis após prévia antisepsia do local da punção. Em seguida as amostras foram enviadas para o laboratório clínico, onde foram avaliadas as características físicas, químicas e análise do sedimento das mesmas.

- Perfil Renal e avaliação hepatobiliar

A avaliação do perfil renal foi representada pela quantificação de ureia e creatinina séricas. Já a avaliação hepatobiliar foi representada pela atividade sérica da alanina e aspartatoaminotransferase (ALT e AST respectivamente), gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), proteína total e albumina. Os valores foram obtidos do soro sanguíneo pelo analisador bioquímico automático Cobas Mira Plus® da empresa Roche. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Campus de Botucatu, sob coordenação da Prof. Associada Dr^a. Regina Kiomi Takahira.

- Dosagem de Troponina cardíaca I (cTnI)

As dosagens da Troponina Cardíaca I foram realizadas pelo método imunoenzimático automatizado mini-VIDAS® da empresa Biomeriëux. A técnica utilizada foi a ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay), e o local de dosagem, o Laboratório de Endocrinologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Campus de Botucatu, sob supervisão da Pesquisadora Dra. Fabiana Ferreira de Souza.

- Dosagem de SDMA

A concentração plasmática de SDMA foi medida utilizando o soro dos animais em Analisador Bioquímico Automático Catalyst Dx® Analisador Químico IDEXX.

- Dosagem de NT-proBNP

As amostras utilizadas para dosagem do NT-proBNP foram congeladas e enviadas para análise pelo laboratório IDEXX (Laboratórios IDEXX – São Paulo-SP) e as concentrações séricas do biomarcador foram avaliadas utilizando o Cardiopet pro-BNP teste Segunda Geração.

4.7 Ecodopplercardiograma

O Ecodopplercardiograma foi realizado no Serviço de Cardiologia Veterinária da FMVZ – UNESP – Campus de Botucatu com a utilização de um aparelho de ultrassom (GE® LOGIQ E), com função doppler e transdutor setorial multifrequencial de 3 – 6 MHz, em Modo 2D. Foram mensuradas em diástole: espessura do septo interventricular (SIVd), diâmetro do ventrículo esquerdo (DVEd) e espessura da parede do ventrículo esquerdo (PLVEd). Em sístole, foram analisadas a espessura do septo interventricular (SIVs), diâmetro do ventrículo esquerdo (DVEs) e espessura da parede do ventrículo esquerdo (PLVEs).

Foram mensuradas ainda a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEVE %), diâmetro do átrio esquerdo (AE) em sístole e da aorta (Ao) em diástole, relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao), velocidade do fluxo pulmonar (V.Pul.) e aórtico (V.Ao) e os gradientes de pressão pulmonar (GP. Pul.) e aórtico (GP. Ao). A presença de regurgitação pulmonar e aórtica por mapeamento do fluxo em cores também foi avaliada.

O corte longitudinal paraesternal direito com a aorta foi utilizado como referência para o adequado posicionamento do cursor do modo 2D nas cordoalhas tendíneas, para obtenção dos valores de PLVDd, DVDd, SIVd, DVEd, PLVEd, SIVs, DVES e PLVEs e na base cardíaca para obtenção de AE e Ao. Para o cálculo da FEVE %, foi utilizada a seguinte fórmula: $(VEd - VEs / VEd) \times 10$. Por sua vez, a velocidade pulmonar e a velocidade aórtica foram obtidas pelo posicionamento do volume de amostragem do doppler pulsátil na valva pulmonar e aórtica, respectivamente, utilizando-se corte paraesternal direito oblíquo do ventrículo esquerdo e via de saída ventricular direita (V. Pul.) e corte apical paraesternal esquerdo (V. Ao). Os valores de referência utilizados foram os propostos por Boon (2011) e encontram-se dispostos nos apêndices

4.8 Eletrocardiografia Computadorizada

Foi realizada em aparelho eletrocardiógrafo computadorizado (ECG PC TEB®). Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, em cima de colchão emborrachado para isolamento elétrico, com os membros anteriores e pélvicos paralelos entre si, com eletrodos fixados na região do olécrano nos membros anteriores, e na patela nos membros pélvicos (ETTINGER et al., 2004).

Foram registradas derivações unipolares aumentadas (aVR, aVL, aVF), bipolares (I, II e III) e pré-cordiais (Rv2, V2, V4 e V10) em 50 mm/seg e calibração da milivoltagem em 1 cm=1 mV. Os parâmetros avaliados foram FC, o ritmo cardíaco e valores referentes à duração (Pms) e amplitude (PmV) da onda P, intervalo entre as ondas P e R (PRms), duração do complexo QRS (QRSms), amplitude da onda R (RmV), duração do intervalo entre as ondas Q e T (QTms), determinação do eixo cardíaco e polaridade da onda T.

4.9 Determinação da Pressão Arterial Sistólica

A avaliação da pressão arterial sistólica foi realizada utilizando o Método Doppler. Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, mensurando-se a circunferência do membro torácico do animal, e colocando-se um manguito, com largura correspondente a 40% da circunferência do membro, no terço médio do rádio-ulna (GROSENBAUGH & MUIR, 1998;

ACIERNO et al., 2018). Foi realizado o posicionamento do transdutor sobre a artéria medial em membro torácico, em seguida foi iniciada a insuflação do manguito até que houvesse interrupção do fluxo sanguíneo e consequentemente, do pulso. Lentamente o manguito foi desinflado e a pressão arterial sistólica foi identificada no momento em que houver o retorno da pulsação. Foram realizadas, no mínimo, cinco aferições, sendo descartadas a primeira e a última e realizando-se uma média entre as outras três.

5.0 Índice de resistividade (IR)

Os animais foram submetidos ao exame ultrassonográfico abdominal, com aparelho GE Logic-e, probe linear multifrequencial (8 – 13MHz) em decúbito lateral direito, esquerdo e ventrodorsal. Realizada varredura em modo B para avaliação renal quanto ao tamanho, contornos, ecotextura e ecogenicidade, seguido da avaliação triplex doppler e mensuração do IR (velocidade do fluxo no pico sistólico – velocidade do fluxo no pico diastólico / velocidade do fluxo no pico sistólico) das artérias arqueadas de forma automática pelo sistema do aparelho utilizado; para isso foram realizadas três mensurações de ambos os rins e calculada a média das mesmas.

6.0 Análise Estatística

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, com avaliações descritivas tais como média, desvio padrão, valor mínimo e máximo das variáveis quantitativas. A correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a correlação entre as variáveis e SDMA com significância de 0.05.

CAPÍTULO II

TRABALHO CIENTÍFICO

NORMAS DA REVISTA
Arquivo Brasileiro de Medicina
Veterinária e Zootecnia

<https://www.scielo.br/revistas/abmvz/pinstruc.htm#004>

**Avaliação cardiorrenal em cães com doença degenerativa valvar
crônica mitral, estágios B1 e B2 (ACVIM Consensus Statement)**

Daniela F. Santana^{1*} DVM, Danuta P. Doiche² PhD, Victor R. F. Ribeiro¹
DVM, Angelica Alfonso¹ PhD, Miriam H. Tsunemi ³, Regina K. Takahira¹
PhD, Fabiana F. Souza¹ PhD, Simone B. Chiacchio¹ PhD, Maria Lucia G.
Lourenço¹ *PhD.

¹ São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and
Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil

² Private Practice, Botucatu, São Paulo, Brazil

³ São Paulo State University (Unesp), Institute of Biosciences, Botucatu, São
Paulo, Brazil

*Corresponding author: daniela.santana91@hotmail.com

RESUMO

A endocardiose valvar mitral (EVM) é a cardiopatia adquirida mais comum em cães, sendo caracterizada pela degeneração valvar e remodelamento das câmaras cardíacas. Os sistemas renal e cardiovascular estão intimamente relacionados, sendo responsáveis pela manutenção da pressão arterial e do volume sanguíneo. A existência de lesão em um destes levará ao comprometimento secundário do outro disparando a Síndrome Cardiorrenal (SCr). O uso de biomarcadores como troponina I (cTnI), SDMA, NT-proBNP e ainda a mensuração do índice de resistividade renal (IR) para avaliação destes sistemas pode ser realizado com o intuito de se detectar lesões precoces. Deste modo, o estudo teve como objetivo realizar a avaliação cardiológica, dosagem de níveis séricos de cTnI, SDMA e NT-proBNP, exames laboratoriais e avaliação do IR da artéria arqueada em cães com EVM, estágios B1 e B2 atendidos na rotina do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FMVZ, Unesp, Botucatu, SP. Foram avaliados 10 cães portadores de EVM, cinco classificados no estágio B1 e cinco B2, além de cinco cães saudáveis como controle. Foi realizada a comparação das variáveis entre os grupos, a análise de correlação entre o SDMA e as demais variáveis. Não houve diferença estatística valores do SDMA entre os grupos. Os animais do grupo B2 apresentaram valores mais elevados do IR da artéria arqueada do rim direito ($p < 0,05$). O IR da artéria arqueada demonstrou ser um indicador precoce de lesão renal em cães com EVM estágio B2. O SDMA não se mostrou útil para prever SCR inicial em cães com EVM. Estudos futuros são necessários para avaliação e detecção precoce do desenvolvimento da SCR em cães com EVM, utilizando novos biomarcadores ou pacientes em estágios mais avançados da enfermidade.

Palavras-chave: Endocardiose, troponina I, síndrome cardiorrenal.

INTRODUÇÃO

A endocardiose valvar mitral (EVM) é a cardiopatia adquirida mais comum em cães, caracterizando-se pela degeneração mixomatosa lenta e progressiva da válvula mitral, levando à dilatação de átrio e ventrículo esquerdo (LJUNGVALL, 2017).

As doenças renais e cardiovasculares são altamente prevalentes em cães e gatos, estando ambos os sistemas diretamente relacionados (OYAMA, et al., 2017). A Síndrome cardiorrenal (SCR) consiste em uma “desordem cardíaca ou renal aguda ou crônica na qual a disfunção de um órgão induz uma disfunção aguda ou crônica no outro” (RONCO et al., 2010).

Estudos realizados já comprovaram os benefícios da utilização da SDMA na avaliação da função renal, mais especificamente da taxa de filtração glomerular (TFG) em cães e gatos, sendo estes principalmente a ausência de interferência por outras patologias sistêmicas e ainda sua precocidade na indicação de lesão renal, quando comparada à creatinina, biomarcador mais utilizado até então (BRAFF, 2014; HALL, 2014; NABITY, 2015).

A mensuração sérica dos níveis de Troponina I (cTnI) já se provou eficaz como parâmetro preditor de fibrose intramiocárdica (FALK et. al., 2013). Já a dosagem de NT-proBNP (segmento terminal biologicamente inativo do BNP) vem sendo amplamente utilizada não apenas como fator diferenciador entre dispneia de origem cardíaca e não cardíaca, como também para monitoração de pacientes cardiopatas em tratamento (HEZZELL, 2018) e fator de risco prognóstico para o desenvolvimento de ICC (MATTIN, 2019).

A avaliação do índice de resistividade (IR) renal fornece informações acerca da resistividade vascular através da avaliação pelo método Doppler do fluxo sanguíneo em artérias dos rins (arqueadas, interlobares e ou/ renais), sua utilização pode ser útil fornecendo informações precoces sobre a ocorrência de doenças renais (CHANG, 2010). A avaliação do IR já foi realizada em pacientes com as mais diversas enfermidades (doenças renais, infecciosas, endócrinas) (TIPISCA et al, 2016; CHEN et al, 2016; FRAZILIO et al., 2018; DONIA et al., 2019), porém apenas um estudo buscou estabelecer uma

correlação entre doenças cardíacas em cães e alterações no IR (CHETBOUL, 2012).

Sabendo que a ocorrência de cardiopatia pode levar à injúria renal, o objetivo do presente estudo foi avaliar o papel desses exames na detecção precoce da SCR em paciente com EVM, estágios B1 e B2. Hipotetizamos que pacientes com EVM na presença de remodelamento cardíaco (grupo B2) já possuem prejuízo, mesmo que discreto e subclínico, na função renal.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido segundo as normas de bem-estar animal, possuindo aprovação da Comissão de Ética no uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP – FMVZ – Botucatu (protocolo nº0207/2018) e após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido por parte dos tutores. Foram utilizados 10 animais, sendo 10 fêmeas e cinco machos, destes cinco portadores de EVM estágio B1, cinco em estágio B2 além de cinco animais como grupo controle.

Para inclusão no estudo, os cães deveriam sopro sistólico de máxima intensidade sobre o foco mitral de auscultação e ser enquadrado após avaliação ecodopplercardiográfica no estágio B1 ou B2 da EVM, segundo consenso do ACVIM, 2019. Em relação aos animais pertencentes ao estágio B1, os mesmos deveriam possuir degeneração da válvula mitral, porém sem remodelamento de átrio e ventrículo esquerdo, com função sistólica ventricular normal e VHS normal. Já aqueles enquadrados no estágio B2 deveriam possuir remodelamento do átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE), com razão $AE/Ao \geq 1,6$, diâmetro interno do ventrículo esquerdo normalizado pelo peso $\geq 1,7$, sem histórico prévio de manifestação clínica secundária à insuficiência cardíaca congestiva (KEENE et al, 2019).

Foram excluídos do estudo cães que possuíam qualquer uma das anormalidades seguintes: histórico prévio de edema pulmonar cardiogênico, congestão pulmonar, presença de arritmias ventriculares, supraventriculares ou ambas, qualquer outra cardiopatia exceto EVM, histórico de IRA ou DRC conhecida.

Todos os animais foram submetidos à realização de exame físico geral, colheita de sangue. O material colhido foi imediatamente dividido em alíquotas acondicionadas em dois tubos, um deles contendo EDTA-K2 como anticoagulante para realização de análise hematológica e diagnóstica molecular e o outro tubo sem anticoagulante, com um gel ativador da coagulação para avaliação bioquímica sérica, cTnI e SDMA.

Foram colhidos 10 ml de urina pelo método de cistocentese realizado com os animais em decúbito dorsal, com o auxílio de seringas e agulhas descartáveis após prévia antissepsia do local da punção. Em seguida foi realizado o envio das amostras para o laboratório clínico onde foram avaliadas as características físicas, químicas e análise do sedimento das mesmas.

A avaliação da função renal foi representada pela quantificação de ureia e creatinina. Já a avaliação hepatobiliar será representada pela dosagem de alanina e aspartatoaminotransferase (ALT e AST respectivamente), gama glutamiltransferase (GGT) fosfatase alcalina, proteína total e albumina. Os valores foram obtidos do soro sanguíneo pelo analisador bioquímico automático Cobas Mira Plus® da empresa Roche.

A dosagem da troponina cardíaca I foi realizada pelo método imunoenzimático automatizado mini-VIDAS® da empresa Biomeriëux utilizando a técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay).

A concentração plasmática de SDMA foi medida utilizando o soro dos animais através do Analisador Bioquímico Automático Catalyst Dx® Analisador Químico IDEXX.

As amostras a serem utilizadas para dosagem do NT-proBNP foram congeladas e enviadas para serem analisadas pelo laboratório IDEXX (Laboratórios IDEXX – São Paulo-SP) e as concentrações séricas do biomarcador foram avaliadas utilizando o Cardiopet pro-BNP teste.

A avaliação ecodopplercardiográfica foi realizada com a utilização de um aparelho de ultrassom (GE® LOGIQ E), com função doppler e transdutores setoriais multifrequencial de 3 – 6 MHz, em Modo 2D. Foram mensuradas em diástole: espessura do septo interventricular (SIVd), diâmetro do ventrículo esquerdo (DVEd) e espessura da parede do ventrículo esquerdo (PLVEd). Em

sístole, foram analisadas a espessura do septo interventricular (SIVs), diâmetro do ventrículo esquerdo (DVEs) e espessura da parede do ventrículo esquerdo (PLVEs).

Foram mensuradas ainda a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEVE %), diâmetro do átrio esquerdo (AE) em sístole e da aorta (Ao) em diástole, relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao), velocidade do fluxo pulmonar (V.Pul.) e aórtico (V.Ao) e os gradientes de pressão pulmonar (GP. Pul.) e aórtico (GP. Ao). A presença de regurgitação pulmonar e aórtica por mapeamento do fluxo em cores também foi avaliada.

O corte longitudinal paraesternal direito com aorta foi utilizado como referência para o adequado posicionamento do cursor do modo 2D nas cordoalhas tendíneas, para obtenção dos valores de PLVDd, DVDd, SIVd, DVEd, PLVEd, SIVs, DVES e PLVEs e na base cardíaca para obtenção de AE e Ao. A velocidade pulmonar e a velocidade aórtica foram obtidas pelo posicionamento do volume de amostragem do doppler pulsátil na valva pulmonar e aórtica, respectivamente, utilizando-se corte paraesternal direito oblíquo do ventrículo esquerdo e via de saída ventricular direita (V. Pul.) e corte apical paraesternal esquerdo (V. Ao). Os valores de referência utilizados foram os propostos por Boon (2011).

Foi realizado eletrocardiograma utilizando eletrocardiógrafo computadorizado (ECG PC TEB®). Foram registradas derivações unipolares (aVR, aVL, aVF), bipolares (I, II e III) e pré-cordiais (Rv2, V2, V4 e V10) em 50 mm/seg e calibração da milivoltagem em 1 cm=1 mV. Os parâmetros avaliados foram: FC, o ritmo cardíaco e valores referentes à duração (Pms) e amplitude (PmV) da onda P, intervalo entre as ondas P e R (PRms), duração do complexo QRS (QRSms), amplitude da onda R (RmV), duração do intervalo entre as ondas Q e T (QTms), determinação do eixo cardíaco e polaridade da onda T (ETTINGER et al., 2004).

A avaliação da pressão arterial sistólica foi realizada através do Método Doppler. Com os animais posicionados em decúbito lateral direito, mensurou-se a circunferência do membro torácico do animal e colocou-se um manguito, com largura correspondente a 40% da circunferência do membro, no terço

médio do rádio-ulna, conforme Consenso ACVIM, 2018 (ACIERNO et al., 2018).

Os animais foram submetidos ao exame ultrassonográfico para realização da varredura em modo B e Doppler dos rins. Após se analisar a ecotextura, arquitetura, dimensão e vasculatura renal se procedeu a realização do Doppler espectral, a fim de se calcular o IR da artéria renal arqueada (Figura 1), com aparelho GE® LOGIC E, com probe linear multifrequencial de 8 a 13MHz. Foram selecionados espectros de onda de cada artéria renal de ambos os rins, que possuíam três ondas consecutivas de qualidade, sem interferência de artefatos, para calcular o Índice de Resistividade, segundo a fórmula: $RI = \frac{\text{velocidade do fluxo no pico sistólico} - \text{velocidade do fluxo no pico diastólico}}{\text{velocidade do fluxo no pico sistólico}}$.

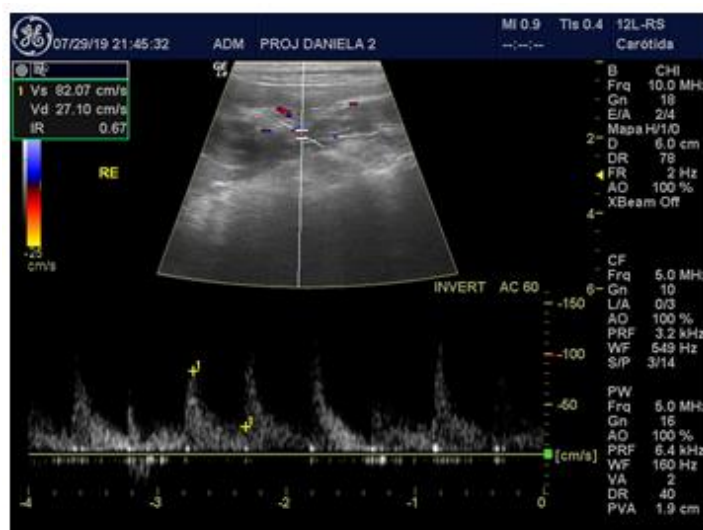


Figura 1 – Avaliação dos fluxos sanguíneos na artéria renal arqueada para determinação do índice de resistividade renal

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, com avaliações descritivas tais como média, desvio padrão, valor mínimo e máximo das variáveis quantitativas. A correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a correlação entre as variáveis e SDMA de todos os grupos, com significância de 0.05.

RESULTADOS

Todos os grupos foram compostos randomicamente por cães sem peso, raça ou sexo previamente definidos, sendo divididos apenas tomando como base o diagnóstico de EVM e a classificação nos estágios B1 ou B2 e na sua ausência, no caso daqueles pertencentes ao grupo controle. A média, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e mediana das variáveis clínicas (Tabelas 1, 2 e 3), laboratoriais (Tabelas 4, 5 e 6), ecocardiográficas (Tabelas 7, 8, 9) e ultrassonográficas (Tabelas 10, 11 e 12) avaliadas, encontram-se dispostas a seguir.

Tabela 1: Estatística descritiva dos parâmetros clínicos avaliados nos animais de cada grupo.

GRUPO B1						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Peso	5	8,92 kg	3,74	4,5kg	8,1 kg	12,6kg
Idade	5	10 anos	3,37	6 anos	8 anos	14 anos
PA	5	147 mmHg	32,69	110 mmHg	140 mmHg	200 mmHg
FC	5	148 bpm	32,32	96 bpm	160 bpm	176bpm
GRUPO B2						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Peso	5	6,94 kg	1,78	4 kg	7,3 kg	8,8 kg
Idade	5	12 anos	1,87	10 anos	11 anos	14 anos
PA	5	142 mmHg	13,03	130 mmHg	140 mmHg	160mmHg
FC	5	124 bpm	12,13	112 bpm	120 bpm	144 bpm
GRUPO CONTROLE						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Peso	5	18,8 kg	13,82	3,2 kg	19,4 kg	37,4 kg
Idade	5	4 anos	2,30	2 anos	4 anos	8 anos
PA *	5	132 mmHg	13,03	110 mmHg	140 mmHg	140mmHg
FC	5	118 bpm	18,92	90 bpm	120 bpm	136 bpm

PA: pressão arterial sistêmica, FC: frequência cardíaca; * p<0,05.

Tabela 2: Estatística descritiva das análises laboratoriais avaliadas nos animais de cada grupo.

GRUPO B1						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
SDMA	5	9,6 µg/dL	2,88	6 µg/dL	9 µg/dL	13 µg/dL
cTnI *	5	0,032 ng/mL	0,035	0,01 ng/mL	0,010 ng/mL	0,090 ng/mL
Pro-BNP	5	250 pmol/L	0	250 pmol/L	250 pmol/L	250 pmol/L
Uréia	5	52 mg/dL	19,32	38 mg/dL	46 mg/dL	86 mg/dL
Creatinina	5	1 mg/dL	0,19	0,92 mg/dL	0,95 mg/dL	1,31 mg/dL
Densidade Urinária	5	1,032	0,010	1,002	1,032	1,046
GRUPO B2						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
SDMA	5	9,6 µg/dL	2,88	5 µg/dL	10 µg/dL	12 µg/dL
cTnI *	5	0,012 ng/mL	0,004	0,01 ng/mL	0,010 ng/mL	0,02 ng/mL
Pro-BNP	5	250 pmol/L	0	250 pmol/L	250 pmol/L	250 pmol/L
Uréia	5	36 mg/dL	16,9	20 mg/dL	32 mg/dL	60 mg/dL
Creatinina	5	0,79 mg/dL	0,11	0,70 mg/dL	0,76 mg/dL	0,98 mg/dL
Densidade Urinária	5	1,033	0,017	1,014	1,030	1,050
GRUPO CONTROLE						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
SDMA	5	8 µg/dL	0,70	7 µg/dL	8 µg/dL	9 µg/dL
cTnI	5	0,010 ng/mL	0	0,010 ng/mL	0,010 ng/mL	0,010 ng/mL
Pro-BNP	5	291 pmol/L	91,67	250 pmol/L	250 pmol/L	455 pmol/L
Uréia	5	32,8 mg/dL	4,65	28 mg/dL	32 mg/dL	39 mg/dL
Creatinina	5	0,98 mg/dL	0,07	0,90 mg/dL	0,97 mg/dL	1,1 mg/dL
Densidade Urinária	5	1,037	0,005	1,03	1,035	1,042

Tabela 3: Estatística descritiva das variáveis ecocardiográficas avaliadas nos animais de cada grupo.

GRUPO B1						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
AE:Ao	5	1,59	0,17	1,43	1,51	1,84
LVIDdN	5	1,29	0,24	1,00	1,43	1,53
FS	5	54,62 %	6,74	43,8 %	56,76	61,45 %
GRUPO B2						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
AE:Ao	5	1,94	0,131	1,81	1,88	2,12
LVIDdN	5	1,79	0,115	1,70	1,78	1,98
FS	5	50,46 %	7,44	41,18 %	49,61	61,74 %
GRUPO CONTROLE						
AE:Ao	5	1,26	0,20	0,93	1,26	1,45
LVIDdN	5	1,29	0,14	1,17	1,20	1,50
FS	5	40,63 %	6,31	32,53 %	43,33	46,81 %

AE:Ao: relação átrio esquerdo aorta; LVIDdN: diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo; FS: fração de encurtamento; * $p < 0,05$.

Tabela 4: Estatística descritiva das variáveis ultrassonográficas avaliadas nos animais de cada grupo.

GRUPO B1						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
IR Rim direito	5	0,65	0,016	0,63	0,650	0,67
IR Rim esquerdo	5	0,63	0,046	0,57	0,64	0,70
GRUPO B2						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
IR Rim direito *	5	0,664	0,040	0,62	0,69	0,70
IR Rim esquerdo	5	0,67	0,025	0,64	0,69	0,70
GRUPO CONTROLE						
Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
IR Rim direito	5	0,63	0,032	0,60	0,63	0,68
IR Rim esquerdo	5	0,61	0,020	0,58	0,61	0,63

IR: índice de resistividade; * $p < 0,05$.

Dentre os cães diagnosticados com EVM, foram avaliados quatro machos e seis fêmeas. Em relação à distribuição racial nos pacientes com EVM participaram do estudo três animais sem raça definida, dois cães das raças Teckel, Yorkshire e Poodle, e um Maltês.

Não houve prevalência entre as raças do grupo controle, sendo um cão de cada uma das seguintes: Maltês, Jack Russel Terrier, Boxer, Flat Coated Retriever e Labrador.

Os animais do grupo B1 tiveram peso médio de 8,92 Kg, enquanto o grupo B2 apresentou peso médio de 6,94 Kg e o grupo controle 18,8 Kg.

O grupo B1 apresentou idade média de 10 anos (mínima de seis, máxima de 14 anos), o grupo B2 teve idade média de cinco anos (mínima de 10, máxima de 14 anos), enquanto o grupo controle apresentou média de quatro anos (mínima de dois e máxima de oito anos).

A avaliação da pressão arterial sistólica (PAS) demonstrou que o grupo B1 apresentou uma média maior em comparação aos demais grupos (Figura 2).

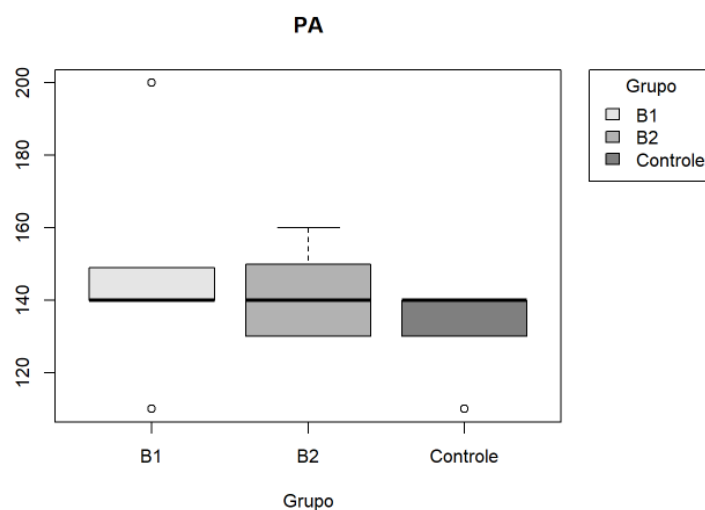


Figura 2: Distribuição amostral segundo a pressão arterial sistólica.

A mensuração dos níveis séricos de SDMA demonstrou que o grupo controle apresentou menor média deste, já nos grupos B1 e B2 o valor médio foi o mesmo. O grupo B1 apresentou uma maior variação nos valores, já no grupo controle a variação foi pequena ($p > 0,05$) (Figura 3).

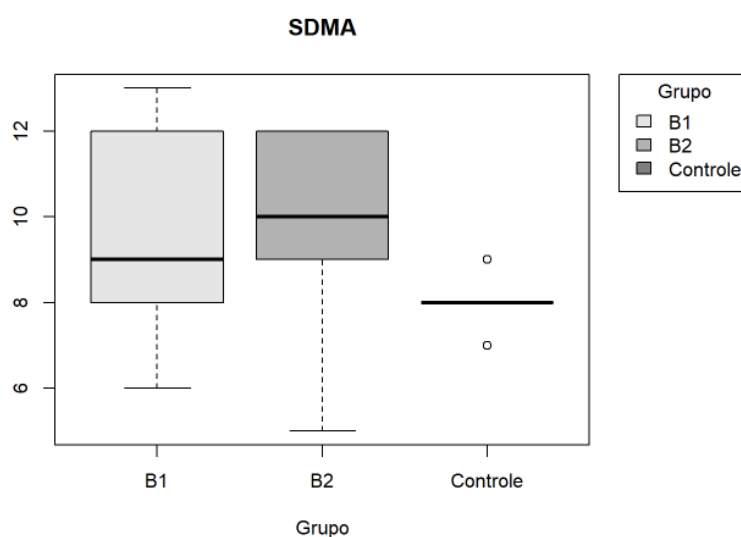


Figura 3: Distribuição amostral segundo os níveis sérios de SDMA.

A avaliação dos níveis séricos de troponina apresentou variação no grupo B1, não apresentando igual resultado nos grupos B2 e controle (Figura

4). O grupo B2 apresentou valores iguais ao limite inferior de detecção da máquina.

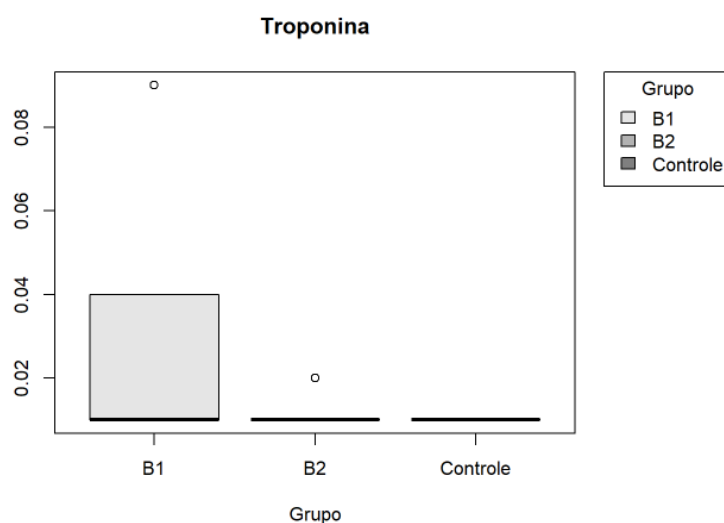


Figura 4: Distribuição amostral segundo os níveis sérios de Troponina (cTNI).

A avaliação dos níveis séricos de NT-proBNP demonstrou o mesmo resultado (250 pmol/L) para 14 dos 15 animais avaliados pelo estudo, apenas um cão, pertencente ao grupo controle, apresentou um valor de 455 pmol/L (Figura 5).

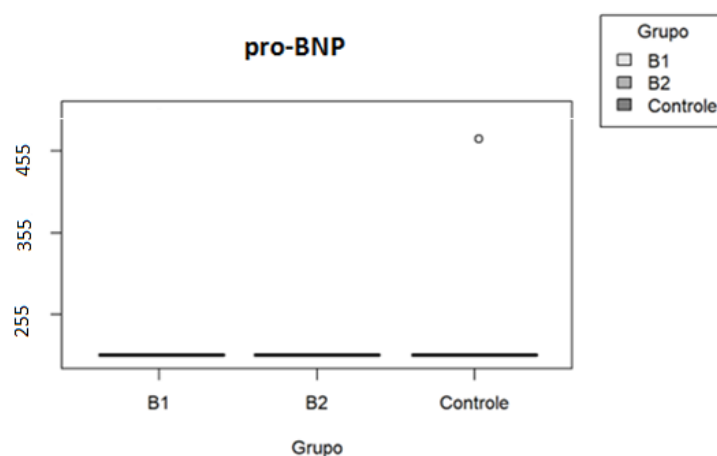


Figura 5: Distribuição amostral segundo o pro-BNP.

Os animais pertencentes ao grupo B1 tiveram maiores valores de frequência cardíaca, assim como maior variação nestes (Figura 6).

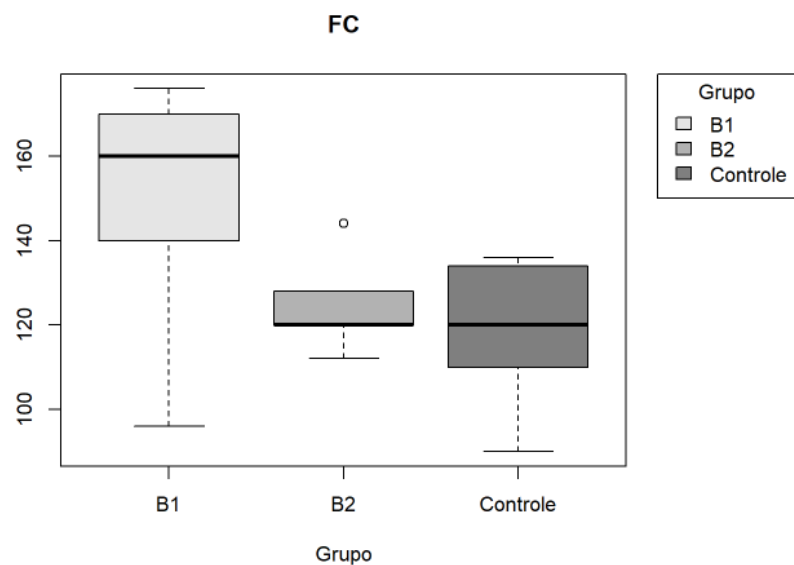


Figura 6: Distribuição amostral segundo a frequência cardíaca.

À avaliação ecocardiográfica, os cães pertencentes ao grupo B2 demonstraram a maior média na relação Ae:Ao (Figura 7), maior diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo (LVIDdN) (Figura 8). O grupo B1 teve maiores valores de fração de encurtamento (FS) (Figura 9).

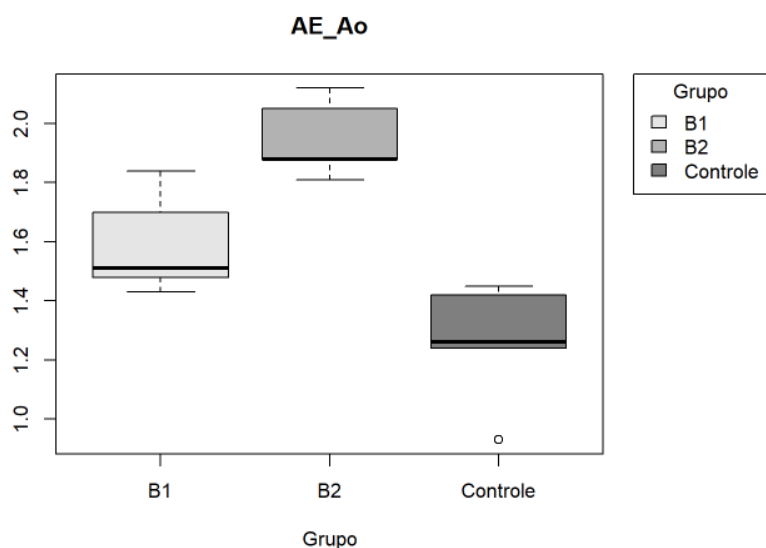


Figura 7: Distribuição amostral segundo a relação AE:Ao.

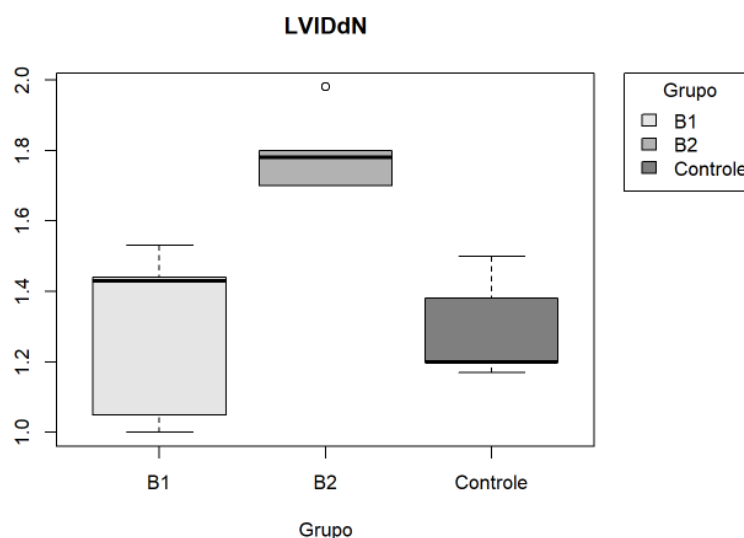


Figura 8: Distribuição amostral segundo o diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo (LVIDdN).

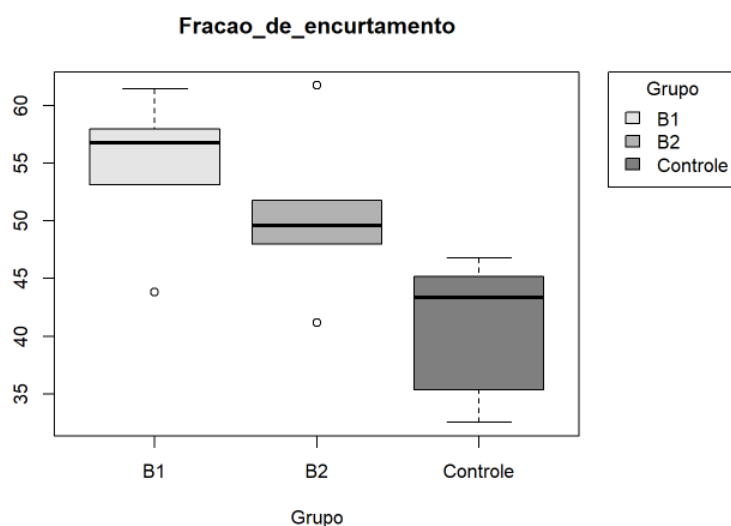


Figura 9: Distribuição amostral segundo a fração de encurtamento (FS).

A avaliação ultrassonográfica renal demonstrou maiores valores do IR na artéria arqueada dentro do grupo B2 em ambos os rins (Figuras 10 e 11). Três animais pertencentes ao grupo B2 apresentaram valores acima do limite de referência no IR em ambos os rins, um animal do grupo B1 apresentou valor elevado no rim esquerdo.

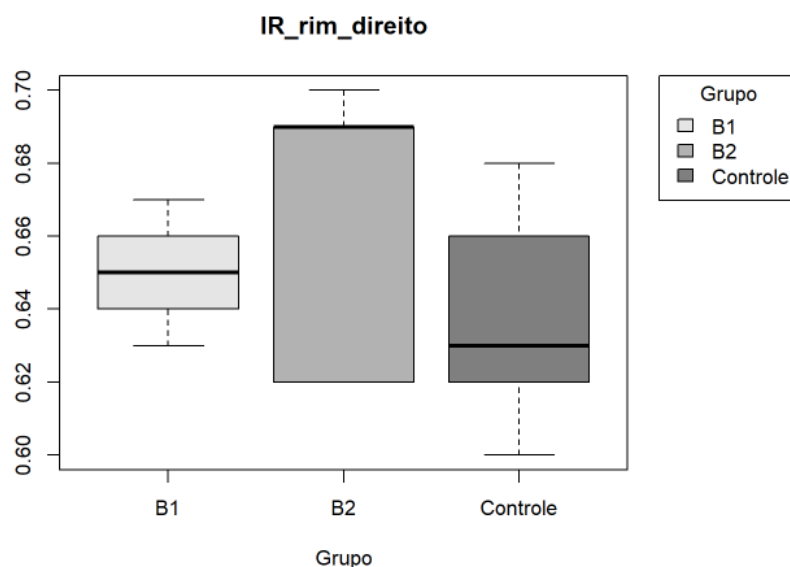


Figura 10: Distribuição amostral segundo o IR na artéria arqueada (rim direito).

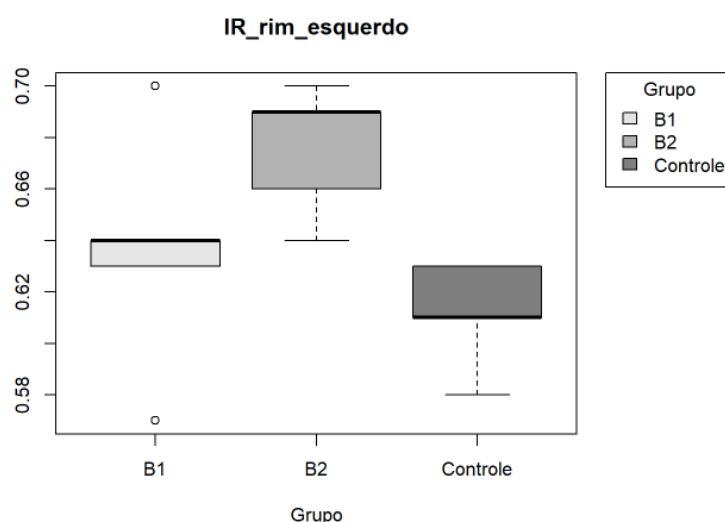


Figura 11: Distribuição amostral segundo o IR na artéria arqueada (rim esquerdo).

Dentro de cada grupo do estudo foi realizada análise de correlação entre o valor do SDMA e das seguintes variáveis: cTnI, pressão arterial sistêmica, relação Ae:Ao, LVIDdN, frequência cardíaca, fração de encurtamento (FS), IR do rim direito e IR do rim esquerdo.

Os animais do grupo B1 apresentaram correlações negativas entre cTnI e SDMA, Ae:Ao e SDMA, LVIDdN e SDMA, IR rim direito e SDMA, IR rim

esquerdo e SDMA, correlações positivas foram encontradas entre pressão arterial e SDMA, frequência cardíaca e SDMA e fração de encurtamento e SDMA (Tabela 5). Nenhuma relação, contudo apresentou-se significativa.

O grupo B2 obteve correlação positiva entre cTnI e SDMA e correlação negativa entre SDMA e as demais variáveis (Tabela 6)

Já o grupo controle apresentou correlação positiva entre pressão arterial e SDMA ($p>0,05$), LVIDdN e SDMA ($p>0,05$), FC e SDMA ($p>0,05$), IR rim esquerdo (RE) e SDMA ($p>0,05$); valores de correlação negativa foram obtidos entre Ae:Ao e SDMA ($p>0,05$), FS e SDMA ($p>0,05$), IR rim direito (RD) e SDMA ($p>0,05$)(Tabela 7).

A análise de correlação considerando todos os animais do estudo demonstrou correlação positiva entre PAS e SDMA ($p>0,05$), Ae:Ao e SDMA($p>0,05$), FC e SDMA ($p>0,05$) e FS e SDMA ($p>0,05$); correlações negativas foram observadas entre cTnI e SDMA ($p>0,05$), LVIDdN e SDMA ($p>0,05$), IR rim direito e SDMA($p>0,05$), IR rim esquerdo e SDMA ($p>0,05$) (Tabela 8).

Tabela 5: Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis dos animais do grupo B1.

Variáveis	Normalidade	Coefficiente de correlação de Pearson	Limite Inferior	Limite Superior	Valor p
cTnI	0,028	-0,5366	-0,9630	0,6564	0,3511
PA	0,402	0,3439	-0,7728	0,9407	0,5709
AE:Ao	0,374	-0,5169	-0,9609	0,6717	0,3735
LVIDdN	0,129	-0,8901	-0,9928	-0,0367	0,0430*
FC	0,280	0,2384	-0,8154	0,9259	0,6994
FS	0,501	0,6778	-0,5086	0,9763	0,2086
IR RD	0,967	-0,4939	-0,9585	0,6883	0,3977
IR RE	0,568	-0,4851	-0,9575	0,6943	0,4075

cTnI: Troponina I; PA: pressão arterial sistêmica, AE:Ao: relação átrio esquerdo aorta; LVIDdN: diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; FS: fração de encurtamento; IR RD: índice de resistividade da artéria

arqueada do rim direito; IR RE: índice de resistividade da artéria arqueada do rim esquerdo.

Tabela 6: Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis dos animais do grupo B2.

Variáveis	Normalidade	Coefficiente de correlação de Pearson	Limite Inferior	Limite Superior	Valor p
cTnI	0,000	0,4657	-0,7071	0,9554	0,4293
PA	0,421	-0,7055	-0,9786	0,4682	0,1832
AE:Ao	0,378	-0,4809	-0,9571	0,6972	0,4122
LVIDdN	0,171	-0,8303	-0,9885	0,1942	0,0817
FC	0,492	-0,6180	-0,9709	0,5812	0,2666
FS	0,794	-0,2394	-0,9261	0,8150	0,6981
IR RD	0,032	-0,7136	-0,9793	0,4554	0,1759
IR RE	0,314	-0,6500	-0,9738	0,5446	0,2351

cTnI: Troponina I; PA: pressão arterial sistêmica, AE:Ao: relação átrio esquerdo aorta; LVIDdN: diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; FS: fração de encurtamento; IR RD: índice de resistividade da artéria arqueada do rim direito; IR RE: índice de resistividade da artéria arqueada do rim esquerdo. * $p < 0,05$

Tabela 7: Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis dos animais do grupo controle.

Variáveis	Normalidade	Coefficiente de correlação de Pearson	Limite Inferior	Limite Superior	Valor p
PA	0,021	0,8135	-0,2436	0,9872	0,0939
AE:Ao	0,333	-0,0342	-0,8896	0,8745	0,9565
LVIDdN	0,149	0,0737	-0,8648	0,8976	0,9062
FC	0,553	0,3737	-0,7587	0,9445	0,5355
FS	0,317	-0,5493	-0,9643	0,6461	0,3376
IR RD	0,858	-0,3321	-0,9392	0,7782	0,5851
IR RE	0,236	0,3450	-0,7723	0,9409	0,5696

PA: pressão arterial sistêmica, AE:Ao: relação átrio esquerdo aorta; LVIDdN: diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; FS:

fração de encurtamento; IR RD: índice de resistividade da artéria arqueada do rim direito; IR RE: índice de resistividade da artéria arqueada do rim esquerdo.

Tabela 8: Análise de correlação de Pearson entre SDMA e as demais variáveis considerando todos os animais do estudo.

Variáveis	Normalidade	Coefficiente de correlação de Pearson	Limite Inferior	Limite Superior	Valor p
cTnI	0,000	-0,1818	-0,6350	0,3644	0,5166
PA	0,015	0,1762	-0,3694	0,6314	0,5300
AE:Ao	0,744	0,0872	-0,4449	0,5738	0,7572
LVIDdN	0,752	-0,2323	-0,2323	0,3178	0,4048
FC	0,812	0,1482	0,1482	0,6139	0,5980
FS	0,860	0,2978	0,2978	0,7028	0,2810
IR RD	0,503	-0,3468	-0,3468	0,2013	0,2054
IR RE	0,295	-0,1433	-0,1433	0,3982	0,6104

cTnI: Troponina I; PA: pressão arterial sistêmica, AE:Ao: relação átrio esquerdo aorta; LVIDdN: diâmetro normalizado do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; FS: fração de encurtamento; IR RD: índice de resistividade da artéria arqueada do rim direito; IR RE: índice de resistividade da artéria arqueada do rim esquerdo.

DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou avaliar biomarcadores cardíacos e renais como preditivos da síndrome cardiorenal em cães com EVM estágios B1 e B2.

Os resultados demonstraram uma maior prevalência da doença em cães de pequeno a médio porte e idosos, corroborando com dados já descritos por Buchanan, 1999. No entanto houve uma maior prevalência de fêmeas acometidas, diferente do relatado na literatura que descreve um acometimento 1,5 vezes mais comum em machos (BORGARELLI et al., 2010).

No presente estudo, a avaliação do SDMA demonstrou valores médios iguais nos grupos B1 e B2, sendo os mesmos maiores que a média do grupo controle. No entanto, não houve diferença estatística entre as análises, dados semelhantes aos encontrados por Szczepankiewicz et. al. (2019), os quais

pesquisaram a relação podocina:creatinina urinária como um novo biomarcador precoce de síndrome cardiorrenal em cães com EVM. Os resultados encontrados pelos mesmos demonstraram que a avaliação da relação podocina:creatinina urinária foi mais eficaz em detectar lesão renal inicial quando comparada a outros biomarcadores, como SDMA e cistatina C.

Em relação à avaliação da PAS, o grupo composto por animais do estágio B1 possuiu valor médio de PAS superior àquela observada no grupo de pacientes com estágio mais avançado da EVM, corroborando com a fisiopatogenia da enfermidade descrita pela literatura, a qual afirma que a estimulação dos mecanismos compensatórios por um período prolongado acaba prejudicando o débito cardíaco e aumentando o trabalho miocárdico para vencer uma maior resistência vascular periférica, podendo resultar em sinais de má perfusão (BOSWOOD, 2017). Dessa forma era esperado que animais do grupo B2 apresentassem valores médios menores da PAS, visto que os mesmos estão submetidos à ativação dos mecanismos compensatórios há mais tempo.

O grupo detentor da maior média da relação Ae:Ao foi aquele composto por animais em uma fase mais avançada da doença em relação ao grupo B1, no qual ainda não há dilatação atrial, segundo as normas do ACVIM, 2019.

Foi encontrada correlação negativa entre a relação Ae:Ao e os valores de SDMA nos grupos B1 ($p>0,05$) e B2 ($p>0,05$), dados estes concordantes com a evolução da enfermidade e a relação Ae:Ao, descritos por Boon (2011), que afirma que à medida que a dilatação atrial progride a relação Ae:Ao pode não mais refletir com acurácia o aumento atrial, visto que o raio da aorta pode estar diminuído em virtude da redução do fluxo sanguíneo através dele (BOON, 2011). Estudos recentes têm ainda evidenciado que o uso de medidas lineares, como as utilizadas neste estudo (Figura 11), que visam prever o aumento atrial podem subestimar a estratificação de risco de cães com EVM (TOALDO, 2018) e embora a relação Ae:Ao tenha se provado eficaz como parâmetro preditivo de óbito nessa doença (BORGARELLI, 2008), a abordagem volumétrica de mensuração do AE parece ser mais eficaz em prever a mortalidade (TOALDO, 2018).

Como esperado, foi notado um aumento no valor do LVIDdN no grupo de estágio mais avançado da doença, conforme classificação da doença publicada no *ACVIM Consensus Statement* (2019), onde quanto mais avançada a classe do paciente, maior o valor do seu LVIDdN. Já no que diz respeito à avaliação da correlação entre o LVIDdN e o SDMA os resultados encontrados diferiram do esperado, uma vez que tanto no grupo B1 ($p < 0,05$), quanto no B2 ($p > 0,05$) houve correlação negativa entre estas variáveis.

Houve uma inversão na correlação entre a fração de encurtamento (FS) quando comparada ao SDMA nos animais doentes, uma vez que naqueles B1 houve correlação positiva e no B2 correlação negativa ($p > 0,05$), sendo tais resultados concordantes com os descritos por Boon (2011) que descreve a queda dos valores de FS até taxas normais proporcionalmente à evolução da EVM e da disfunção miocárdica.

Em relação às dosagens de cTnI, o grupo B1 apresentou valores médios maiores ($p < 0,05$) que os animais do grupo B2 ($p < 0,001$), discordando do relatado por Hori et. al. (2020) que compararam os níveis séricos deste biomarcador em cães com EVM estágio B1, B2 e ainda em cães controle, no qual foi observada diferença significativa entre os grupos de animais doentes, sendo aqueles de estágios mais avançados portadores de valores mais elevados de cTnI. Ainda no estudo realizado por Hori et. al. (2020), não houve diferença significativa entre o grupo B1 e o controle, demonstrando que a dosagem isolada da cTnI não deve ser usada como diagnóstico de EVM.

Ruau et. al. (2015) avaliaram índices de variabilidade biológica nas dosagens de NT-proBNP e troponina de cães com EVM em estágio inicial e avançado, comparando-os com animais saudáveis. Não houve diferença estatística entre o índice de variabilidade recíproca e os valores de referência para mudança entre os cães saudáveis e doentes, demonstrando que em todos os grupos a variabilidade biológica da cTnI ocorre de modo semelhante. Através dos resultados do estudo, puderam concluir ainda que seria necessária uma variação de 112% na concentração sérica de cTnI para que tal mudança fosse considerada como sugestiva de alteração no estado clínico do paciente, reforçando a importância de dosagens seriadas.

A mensuração dos níveis de NT-proBNP demonstrou o mesmo valor para 14 dos 15 animais deste estudo. Tal evento pode ser explicado, pois o resultado observado em todos os pacientes (250 pmol/L) é o menor valor a ser detectado pela metodologia utilizada no estudo (Cardiopet pro-BNP teste, Segunda Geração, IDEXX), portanto dentro da amostra avaliada pode haver animais com resultados iguais ou menores que 250pmol/L.

Sabe-se ainda que diversos estudos já foram realizados buscando avaliar a variabilidade biológica do NT-proBNP não apenas em animais cardiopatas, como também em animais saudáveis. Winter et. al. (2016) realizaram a dosagem de NT-proBNP em 28 cães com EVM e em 10 cães saudáveis, as coletas e mensurações foram realizadas de hora em hora, diariamente e semanalmente, e foi possível concluir que tanto os cães doentes, quanto os saudáveis possuíam uma variabilidade biológica inerente no biomarcador estudado. Em estudo realizado por Kellihaan et. al. (2009), 53 cães saudáveis foram avaliados semanalmente no intuito de analisar não apenas a variabilidade biológica do NT-proBNP, como também realizar um comparativo entre os valores obtidos em amostras de soro e de plasma. Foi observada uma variação individual considerável nos resultados obtidos, havendo diferenças maiores que 500 pmol/L em uma ou mais das amostras avaliadas do mesmo indivíduo. Tais estudos reforçam a importância de realizar mensurações seriadas deste biomarcador, considerando a variabilidade individual dos mesmos.

Em nosso estudo os cães em estágio B2 de EVM apresentaram diferença estatística relevante ($p < 0,05$) nos valores médios do IR da artéria arqueada no rim direito, mas não do esquerdo. Tal diferença encontrada entre os rins pode ser secundária ao pequeno tamanho da amostra, porém em um estudo realizado por Tipisca et. al. (2016), o qual avaliava o IR em gatos saudáveis e doentes, foram encontradas diferenças significativas entre os rins direito e esquerdo de gatos saudáveis. Os autores atribuíram tal achado ao viés introduzido pelo ultrassonografista ou pela presença de danos renais não demonstrados clinicamente, ultrassonograficamente ou em exames laboratoriais. Acreditamos ainda que as diferenças na técnica utilizada, posicionamento e acesso possam ter influenciado tais resultados, uma vez que

o posicionamento anatômico difere de um rim para outro, sendo necessárias alterações nestes métodos de avaliação. Houve uma fraca correlação negativa ($p>0,05$) entre a avaliação do IR de ambos os rins e os níveis de SDMA. Além da influência do número reduzido da amostra, também devemos considerar que foram avaliados somente cardiopatas em estágios iniciais da doença. A inclusão de pacientes estadiados em classes mais avançadas poderia fornecer os resultados esperados.

Considerando a fisiopatogenia da SCR, o SDMA pode não ser o biomarcador mais indicado para sua detecção precoce, pois o mesmo avalia a filtração glomerular e a SCR provavelmente acomete os rins em nível vascular primariamente, talvez por isso o IR se mostrou mais sensível na detecção de lesão renal.

Nosso estudo possui limitações. O número de animais avaliados certamente foi pequeno, podendo ter influenciado a ausência de diferença estatística na maioria dos dados avaliados. Ainda, a mensuração dos biomarcadores foi realizada uma única vez, e não de forma seriada, fato que permitiria avaliar as alterações intra e interamostrais, e ainda comparar os valores de um biomarcador de lesão cardíaca (troponina I e/ou NTpro-BNP) e de lesão renal (SDMA) ao longo do desenvolvimento da doença, entretanto os resultados podem ser utilizados como dados preliminares das relações entre os diferentes biomarcadores e a possibilidade de se prever precocemente a evolução para a síndrome cardiorrenal em cães acometidos com Doença degenerativa valvar mitral. Mais estudos são necessários a fim de possibilitar o diagnóstico precoce de tal enfermidade, visto que a sobrevida dos animais acometidos está diretamente relacionada ao estágio em que a doença renal se encontra no momento em que é iniciado o tratamento do paciente.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados, nossas conclusões gerais são que a avaliação do IR da artéria arqueada demonstrou ser um indicador precoce de lesão renal em cães com EVM estágio B2. O SDMA não se mostrou um biomarcador útil para detectar SCr em estágio inicial em animais com EVM classes B1 e B2 no presente estudo.

Conflitos de interesses: Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOON J. Acquired valvular disease, In: BOON, J. Veterinary Ecocardiography. 2th ed. John Wiley & Sons. Iowa: Blackwell Publishing. p.351-397. 2011.

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R.A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M.; BELLINO, C.; LA ROSA, G.; ZANATTA, R.; HAGGSTROM, J.; TARDUCCI, A. Survival characteristics and prognostic variables in canine mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.22, p.120– 128. 2008.

BORGARELLI M, HÄGGSTRÖM J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice*, v. 40, p.651–663. 2010.

BOSWOOD A. Heart failure, In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier. p.2876-2894. 2017.

CHANG, Y. J.; CHAN I. P.; CHENG F. P.; WANG, W. S.; LIU, C. P.; LIN, S. L. Relationship between age, plasma renin activity, and renal resistive index in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 51, p. 335-337. 2010.

CHEN H., LIEN Y. & HUANG H. Association of Renal Resistive Index, Renal Pulsatility Index, Systemic Hypertension, and Albuminuria with Survival in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Int. J. of Endocrinol.* 2016:1-7. 2016.

CHETBOUL V.; GOUNI V.; CONCORDET D. et al. 2012. Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 26:101-108.

FALK, T. et al. Cardiac Troponin-I Concentration, Myocardial Arteriosclerosis and Fibrosis in Dogs with Congestive Heart Failure because of Myxomatous

Mitral Valve Disease. In: Journal of Veterinary Internal Medicine. v.27, p.500–506.2013.

FRAZILIO F.O.; BORGES F.A.; DE SOUZA A.I. et. al. Biomarkers and renal arterial resistive index in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. 2018. Parasit. Res. 117 (issue 11):3399-405. 2018.

HALL J.A.; YERRAMILLI M.; OBARE E. et. al. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. J. Vet. Intern. Med. 29:808-14. 2015.

HEZZELL, M.J.; BLOCK, C. L.; LAUGHLIN, D. S.; OYAMA, M. A. Effect of prespecified therapy escalation on plasma NT-proBNP concentrations in dogs with stable congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. Journal of Veterinary Internal Medicine. v.32, p. 1509-1516. 2018.

HORI Y.; YGUCHI M.; HIRAKAWA A. et. al. Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity indogs with naturally occurring mitral valve disease. J. Am. Vet. Med. A. 256: 340-348. 2020

KEENE B.W.; ATKINS C.E.; BONAGURA J.D. et. al. ACVIM Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. J. Vet. Inter. Med. 1-14. 2019.

KELLIHAN H.B.; OYAMA M.A.; REYNOLDS C.A. & STEPIEN R.L. Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. J. Vet. Cardiol. 11:S93e7. 2009.

LJUNGVALL I. & HÄGGSTROM J. Adult-Onset Valvular Heart Disease. In: Ettinger S.J., Feldman E. C. & Côté E. (Eds) Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat. 8th ed.Philadelphia: Elsevier. p. 3033-3070. 2017.

MATTIN M.J.; BRODBELT D.C.; CHURCH D.B. & BOSWOOD A. Factors associated with disease progression in dogs with presumed preclinical

degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *J. Vet. Intern. Med.* 33:445-54. 2019.

OYAMA M.A.; VADEN S.L.; ATKINS, C. Heart Disease and Kidney Disease. In: Ettinger S.J., Feldman E. C. & Côté. E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat.* 8th ed. Philadelphia:Elsevier. p. 5253-5258. 2017.

RONCO C.; MCCULLOUGH P.; ANKER S.D. et. al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur. Heart J.* 31:703–711.2010.

RUAUX C.; SCOLLAN K.; SUCHODOLSKI J.S. et. al. Biologic variability in NT-proBNP and cardiac troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. *Vet. Cl. Pat.* 44/3: 420-430. 2015.

SZCZEPANKIEWICZ B.; PASLAWSKA U.; PASLAWSKI R. et. al. The urine podocin/creatinine ratio as a novel biomarker. *J. Physiol. Pharmacol.* 70,2: 229-238. 2019.

TIPISCA V.; MURINO C.; CORTESE L. et. al. Resistive index for kidney evaluation in normal and diseased cats. *J. Fel. Med. and Surg.* 18(6):1-5. 2016.

WINTER R.L., SAUNDERS A.B., GORDON S.G et al. Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *J. Vet. Cardiol.* 19:124–131. 2016.

CAPÍTULO III

CONCLUSÕES GERAIS

Diante dos resultados, nossas conclusões gerais são que a avaliação do índice de resistividade renal da artéria arqueada demonstrou ser um indicador precoce de lesão renal em cães com EVM estágio B2. Os animais do grupo B2 não apresentaram valores mais elevados de cTnI, conforme era esperado, demonstrando que uma única mensuração deste biomarcador não pode ser tida como diagnóstico de cardiopatia em cães. O SDMA não se mostrou um biomarcador útil para prever Síndrome Cardiorrenal em estágio inicial em animais com EVM classes B1 e B2 no presente estudo. A realização de estudos utilizando uma amostra maior, como também incluindo animais pertencentes às classes mais avançadas da EVM pode fornecer resultados diferentes, assim como a realização da mensuração seriada dos biomarcadores avaliados e do IR, possibilitando avaliar a comparação e evolução destes ao longo do curso da doença.

REFERÊNCIAS

ACIERNO, M. J.; BROWN, J.; COLEMAN, A. E.; JEPSON, R. E.; PAPICH, M.; STEPIEN, R. L.; SYME, H. M. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 32, p.1803–1822. 2018.

ATKINS, C.; BONAGURA, J. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p.1142–1150. 2009.

BAISAN, R. A.; DE ROSA, A.; DI LORIA, A.; VULPE, V., PIANTEDOSI D.; Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat – a review. **Human & Veterinary Medicine International. Journal of the Bioflux Society**, v. 8, issue 1, p.50-58. 2016.

BOON J. Acquired Valvular Disease. In: BOON, J. **Veterinary Ecocardiography**. 2th ed. John Wiley & Sons. Iowa: Blackwell Publishing, 2011. 351-97.

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R.A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M.; BELLINO, C.; LA ROSA, G.; ZANATTA, R.; HAGGSTROM, J.; TARDUCCI, A. Survival characteristics and prognostic variables in canine mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.120– 128. 2008.

BORGARELLI M, HÄGGSTRÖM J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 40, p.651–663. 2010.

BOSWOOD, A. Heart Failure. In: Ettinger SJ; Feldman EC. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.p.2876-2894.

BRAFF, J., et al. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**,v. 28, p. 1699–1701. 2014.

BUCHANAN, J.W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine**, v. 21, p.75-106. 1977.

BUCHANAN, J. Prevalence of cardiovascular disorders. Fox P, Sisson D, Moise N. **Canine and feline cardiology**. ed 2.WB Saunders: Philadelphia;1999:457–470.

BUDE, R.O.; RUBIN, J.M. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. **Radiology**, v. 211, p. 411–417. 1999.

CAMARGO, L.C.P; LARSSON, M.H.M.A. Valvulopatias Adquiridas. In: JERICÓ, M.M.; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. v.1.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 1162-1179.

CHANG, Y. J.; CHAN I. P.; CHENG F. P.; WANG, W. S.; LIU, C. P.; LIN, S. L. Relationship between age, plasma renin activity, and renal resistive index in dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 51, p. 335-337. 2010.

CHEN, H., LIEN, Y.; HUANG, H. Association of Renal Resistive Index, Renal Pulsatility Index, Systemic Hypertension, and Albuminuria with Survival in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. **International Journal of Endocrinology**, v.2016, p 1-7. 2016.

CHETBOUL, V.; SERRES, F.; TISSIER, R.; LEFEBVRE, H.P.; SAMPEDRANO, C.C.; GOUNI, V.; POUIOL, L.; HAWA, G.; POUCHOLON, J. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p. 984-994. 2009

CHETBOUL, V.; GOUNI, V.; CONCORDET, D., et al. Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p.101-108. 2012.

DAHLEM, D.P.; NEIGER R, SCHWEIGHAUSER A, et al. Plasma symmetric dimethylarginine concentration in dogs with acute kidney injury and chronic

kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, p. 799–804. 2017.

DONIA, M. A.; GOMAA, N. A.; ABDELMEGEID, M.; NASSIF, M.N. Biomarkers versus duplex ultrasonography for early detection of acute kidney injury in dogs: an experimental study. **Slovenian Veterinary Research**, v. 56 (Suppl 22), p.179–86. 2019.

FALK, T. et al. Cardiac Troponin-I Concentration, Myocardial Arteriosclerosis and Fibrosis in Dogs with Congestive Heart Failure because of Myxomatous Mitral Valve Disease. In: **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.27, p.500–506.2013.

FISHBEIN MC, WANG T, MATIJASEVIC M, et al. Myocardial tissue troponins T and I. An immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia. **Cardiovascular Pathology**, v.12, p.65–71. 2003.

FRAZILIO, F.O.; BORGES, F.A.; DE SOUZA, A.I.; PALUMBO, M. I. P.; RAMOS, C. A. N.; FREIRE, D. H.; GALVÃO, A. L. B.; FREITAS, M. G.; BARBOSA, F.B. Biomarkers and renal arterial resistive index in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. **Parasitology Research**, v. 117, issue 11, p. 3399-3405. 2018.

GOLDMAN, B.U. et al. Implications of troponin testing in clinical medicine. **Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine**, v. 2, p.75-84. 2001.

HALL, J. A., et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, p.1676–1683. 2014.

HALL, J.A.; YERRAMILLI M.; OBARE E.; et al. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 808-14. 2015.

HARA, M.; YAMAGATA K.; TOMINO, Y.; SAITO, A. et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes:

establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. **Diabetologia**. 2012; 55: 2913-2919

HEZZELL, M.J.; BLOCK, C. L.; LAUGHLIN, D. S.; OYAMA, M. A. Effect of prespecified therapy escalation on plasma NT-proBNP concentrations in dogs with stable congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.32, p. 1509-1516. 2018.

HORI, Y.; YGUCHI, M.; HIRAKAWA, A. et al. Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity indogs with naturally occurring mitral valve disease. **J Am Vet Med A** 2020; 256: 340-348.

KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. D. *et al.* ACVIM Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, p. 1-14. 2019

LEWANDROWSKI, K.; CHEN A.; JANUZZI J. Cardiac markers for myocardial infarction. A brief review. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 118 (Suppl 9), p. S93–S99.2012.

LJUNGVALL, I.; HÄGGSTROM, J. Adult-Onset Valvular Heart Disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat**. 8th ed.Philadelphia: Elsevier, 2017.p.3033-3070.

MASTORIKOU, I.; ROBBINS, M.E.C.; BYWATERS, T. Resistance and pulsatilityDoppler indices: how accurately do they reflect changes in renal vascularresistance. **Brasilian Journal of Radiology**, v.66, p.577-580. 1993.

MARTINELLI, E.; LOCATELLI, S.; BASSIS, S.; CROSARA, S.; PALTRINIERI, P.; SCARPA, P.; SPALLA, I.; ZANABONI, A.M.; QUINTAVALLA, C.; BRAMBILLA, P. Preliminary investigation of cardiovascular-renal disorders in dogs with chronic mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 1612-1618. 2016.

MATTIN, M. J.; BOSWOOD, A.; CHURCH, D. B.; BRODBELT, D. C. Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, p. 432-444. 2019.

MEURS, K.M.; FRIEDENBERG S.G.; WILLIAMS, B.; KEENE, B.W.; ATKINS, C.E.; ADIN D.; AONA B.; DEFRANCESCO, T.; TOU S.; MACKAY T. Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. **The Veterinary Journal**, v. 232, p. 16–19. 2018.

MORROW, K. L. et al. Comparison of the Resistive Index to Clinical Parameters in Dogs with Renal Disease. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 37, No. 3, p 193-199. 1996.

MURPHY M.E.; TUBLIN, M.E. Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 19, p. 303-314. 2000.

NABITY, M. B.; LEES, et al. 2015. SDMA assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p.1036–1044. 2015.

NEWHARD, D.K.; JUNG, S.; WINTER, R. L.; DURAN, S. H. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sacubitril/valsartan (Entresto) in dogs with cardiomegaly secondary to myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.32, p.1-9. 2018

NISHIMURA R.A.; OTTO C.M.;BONOWR.O.; et al. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Thoracic and Cardiovascular Surger**. v. 141, p.132. 2014.

ORVALHO, J.S.; COWGILL, L.D. Cardiorenal Syndrome Diagnosis and Management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47: 1083–1102. 2017.

OSTROWSKA, J.; KIEŁBOWICZ, Z.; ZALESKA-DOROBISZ, U.; ATAMANIUK, W.; PIETSCH-FULBISZEWSKA, A.; KINDA, W. Resistive Index (RI) Obtained in Renal Interlobar Arteries of Normal Dogs and Cats by Means of Doppler Ultrasonography. **Pakistan Veterinary Journal**, v.36(1), p. 45-48. 2016.

OYAMA, M.A. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. **Veterinary Clinics of Small Animal**, v.43, p.1261-1272. 2013.

OYAMA, M. A.; VADEN, S.L.; ATKINS, C. Heart Disease and Kidney Disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.p.5253-5258.

PARK, J.; PARK, J.; SEO, K.; SONG, K. Correlation between NT-proBNP and lipase levels according to the severity of chronic mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Science**. Jul;20(4):e43.

POUCHELON, J.L.; ATKINS, C.E.; BUSSADORI, C., et. al. Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. **Journal of Small Animal Practice**. v. 56, p. 537–552. 2015.

PROSEK, R.; ETTINGER S.J. Biomarkers of Cardiovascular Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**. St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders, pp. 1187-1195. 2010.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS C. Symmetric dimethylarginine – improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of Small Animals**. v. 46, p. 941-960. 2016.

REYNOLDS, C.A.; BROWN, D.C.; RUSH, J.E.; FOX, P. R.; NGUYENBA, T. P.; LEHMKUHL, .LB.; GORDON, S.G.; KELLIHAN, H.B.; STEPIEN, R.L.; LEFBOM, B. K.; MEIER, C. K.; OYAMA, M. A. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.1a, p.193-202. 2012.

RONCO, C.; HAPPIO, M.; HOUSE, A.A, et al. Cardiorenal syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, p.1527–1539. 2008

RONCO, C.; MCCULLOUGH, P.; ANKER, S.D.; ANAND, I.; ASPROMONTE, N.; BAGSHAW, S.M.; BELLOMO, R.; BERL, T.; BOBEK, I.; CRUZ, D.N.; DALIENTO, L.; DAVENPORT, A.; HAAPIO, M.; HILLEGE, H.; HOUSE, A. A.; KATZ, N.; MAISEL, A.; MANKAD, S.; ZANCO, P.; MEBAZAA, A.; PALAZZUOLI, A.; RONCO, F.; SHAW, A.; SHEINFELD, G.; SONI, S.; VESCOVO, G.; ZAMPERETTI, N.; PONIKOWSKI, P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. **European Heart Journal**, v.31, p. 703-711. 2010.

RUAUX, C.; SCOLLAN, K.; SUCHODOLSKI, J.S.; STEINER, J.M.; SISSON, D.D. Biologiv variability in NT-proBNP and cardiac troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. **Vet CI Pat** 2015; 44/3: 420-430.

SCHRIER, R.W. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? **Nature Clinical Practice Nephrology**, v.3 (12), p 637. 2007

SILVA, M.C.P.D.V.S. **Estudo sobre a incidência de azotemia em canídeos com insuficiência cardíaca por doença degenerativa mixomatosa mitral**. Lisboa, 2013. 83 p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

STRUNZ, C.M.C.; MARCONDES-SANTOS, M.; TAKADA, J. Y.; FRAGATA F. S.; MANSUR, A.P. Quality of Life Score as a Predictor of Death in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2017. 108(4),p. 347-353.

SZCZEPANKIEWICZ B.; PASLAWSKA, U.; PASLAWSKI, R.; GEBAROWSKI, T.; ZASADA, W.; MICHALEK, M.; NOSZCZYK-NOWAK, A. the urine podocin/creatinine ratio as a novel biomarker. **J Ph Ph**. 2019; 70,2: 229-238.

TIPISCA, V.; MURINO, C.; CORTESE, L.; MENNONNA, G.; AULETTA, L.; VULPE, A.; MEOMARTINO, L. Resistive index for kidney evaluation in normal and diseased cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18(6), p.1-5. 2016.

WELLS, S. M.; SLEEPER, M. Cardiac troponins. **Journal of Veterinary Emergency Critical Care**, v. 18(3), p. 235-245. 2008.

WINTER, R.L.; SAUNDERS, A.B.; GORDON, S.G.; BUCH, J.S.; MILLER, M.W. Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. **J Vet Cardiol**. 2016; 19:124–131.

ZANNAD, F., ROSSIGNOL, P. Cardiorenal Syndrome Revisited. **Circulation**, v. 138, p. 929–944. 2018

**APÊNDICE A – Tabela de Referências das medidas obtidas pelo modo M
(mm) para cães, segundo o peso.**

Peso (kg)	SIVd	DIVEd	PLVEd	SIVSs	DIVES	PLVES	Aorta	AE
0,5	4,44-6,78	2,97-5,6	3,49-5,42	6,75-9,36	4,60-5,1	6,14-2,55	8,49-11,51	8,92-12,82
0,9	4,69-6,93	3,57-5,95	3,70-5,54	7,11-9,61	0,07-2,01	6,44-8,74	9,18-12,04	9,54-13,27
1,4	4,90-7,05	7,40-9,76	3,87-5,64	7,42-9,82	2,59-4,64	6,69-8,91	9,76-12,49	10,07-13,64
1,8	5,08-7,16	10,13-12,45	4,02-5,73	7,69-10,00	4,48-6,51	6,91-9,05	10,27-12,9	10,54-13,98
2,3	5,25-7,26	12,24-14,54	4,16-5,81	7,94-10,18	5,94-7,95	7,12-9,19	10,75-13,26	10,97-14,29
2,7	5,41-7,36	13,97-16,24	4,29-5,89	8,17-10,34	7,14-9,13	7,31-9,32	11,19-13,61	11,37-14,59
3,2	5,56-7,45	15,43-17,68	4,41-5,96	8,39-10,49	8,16-10,12	7,49-9,44	11,61-13,93	11,74-14,86
3,6	5,70-7,53	16,70-18,93	4,53-6,03	8,60-10,64	9,04-10,98	7,67-9,55	12,01-14,25	12,10-15,13
4,1	5,84-7,62	17,83-20,02	4,64-6,10	8,80-10,78	9,82-11,74	7,83-9,66	12,39-14,54	12,45-15,38
4,5	5,97-7,70	18,83-21,00	4,75-6,17	8,99-10,92	10,52-12,42	7,99-9,77	12,76-14,83	12,78-15,63
5,0	6,09-7,77	19,74-21,89	4,85-6,23	9,18-11,05	11,15-13,03	8,14-9,87	13,11-15,11	13,10-15,86
5,9	6,33-7,92	21,34-23,44	5,05-6,35	9,53-11,30	12,27-14,10	8,44-10,07	13,79-15,64	13,72-16,32
6,4	6,45-8,00	22,05-24,12	5,14-6,41	9,70-11,43	12,6-14,57	8,58-10,17	14,12-15,89	14,01-16,54
6,8	6,56-8,07	22,71-24,76	5,24-6,47	9,87-11,55	13,22-15,01	8,71-10,26	14,44-16,14	14,29-16,75
7,3	6,67-8,14	23,33-25,36	5,33-6,53	10,03-11,66	13,65-15,42	8,85-10,35	14,76-16,39	14,57-16,97
7,7	6,78-8,20	23,91-25,92	5,41-6,59	10,19-11,78	14,06-15,81	8,98-10,44	15,06-16,63	14,85-17,17
8,2	6,88-8,27	24,46-26,44	5,50-6,64	10,34-11,89	14,44-16,17	9,11-10,53	15,36-16,86	15,11-17,38
8,6	6,98-8,34	24,98-26,94	5,58-6,70	10,50-12,00	14,80-16,51	9,23-10,62	15,66-17,09	15,37-17,58
9,1	7,08-8,40	25,47-27,41	5,67-6,75	10,65-12,11	15,15-16,84	9,35-10,71	15,78-17,49	15,63-17,78
9,5	7,18-8,47	25,95-27,86	5,75-6,80	10,79-12,22	15,47-17,15	9,47-10,79	16,23-17,54	15,88-17,97
10,0	7,28-8,53	26,39-28,29	5,83-6,86	10,93-12,33	15,79-17,44	9,59-10,88	16,51-17,76	16,13-18,16
10,5	7,37-8,60	26,82-28,70	5,90-6,91	11,07-12,44	16,09-17,72	9,71-10,96	16,79-17,97	16,37-18,36
10,9	7,47-8,66	27,23-29,09	5,98-6,96	11,21-12,54	16,37-17,99	9,82-11,05	17,06-18,19	16,61-18,54
11,4	7,56-8,72	27,63-29,46	6,05-7,01	11,35-12,65	16,65-18,25	9,93-11,13	17,33-18,39	16,84-18,73
11,8	7,65-8,78	28,01-29,82	6,13-7,06	11,48-12,75	16,91-18,49	10,04-11,21	17,60-18,60	17,07-18,92

Peso (kg)	SIVd	DIVEd	PLVEd	SIVSs	DIVEs	PLVEs	Aorta	AE
12,3	7,73-8,85	28,37-30,16	6,20-7,12	11,61-12,85	17,17-18,73	10,15-11,29	17,86-18,81	17,30-19,10
12,7	7,82-8,91	28,73-30,50	6,27-7,17	11,74-12,95	12,42-18,96	10,25-11,37	18,12-19,01	17,52-19,29
13,2	7,90-8,97	29,07-30,82	6,34-7,22	11,87-13,05	17,65-19,18	10,35-11,45	18,37-19,21	17,74-19,47
13,6	7,99-9,03	29,40-31,13	6,41-7,27	11,99-13,16	17,88-19-39	10,46-11,53	18,62-19,40	17,95-19,65
14,1	8,07-9,09	29,71-31,43	6,47-7,32	12,12-13,26	18,10-19,60	10,56-11,61	18,87-19,60	18,16-19,83
14,5	8,15-9,15	30,02-31,72	6,54-7,37	12,24-13,36	18,32-19,80	10,66-11,69	19,12-19,79	18,37-20,01
15,0	8,23-9,21	30,32-32,00	6,60-7,42	12,36-13,46	18,53-19,99	10,75-11,77	19,37-19,98	18,57-20,19
15,5	8,30-9,27	30,61-32,27	6,67-7,47	12,47-13,55	18,73-20,18	10,85-11,85	19,61-20,17	18,77-20,37
15,9	8,38-9,34	30,89-32,54	6,73-7,52	12,59-13,65	18,93-20,36	10,94-11,93	19,85-20,36	18,97-20,54
16,4	8,45-9,40	31,16-32,79	6,79-7,57	12,70-13,75	19,12-20,54	11,03-12,01	20,09-20,54	19,17-20,72
16,8	8,53-9,46	31,43-33,04	6,85-7,62	12,81-13,85	19,30-20,71	11,12-12,09	20,32-20,72	19,36-20,90
17,3	8,60-9,52	31,69-33,29	6,91-7,97	12,92-13,95	19,48-20,88	11,21-12,17	20,55-20,91	19,55-21,07
17,7	8,67-9,58	31,94-33,52	6,96-7,73	13,03-14,05	19,66-21,04	11,30-12,25	20,79-21,09	19,73-21,25
18,2	8,74-9,64	32,19-33,75	7,02-7,78	13,14-14,15	19,83-21,20	11,38-12,33	21,01-21,26	19,91-21,43
18,6	8,81-9,71	32,43-33,98	7,08-7,83	13,24-14,24	21,00-21,35	11,47-12,41	21,24-21,44	20,09-21,60
19,1	8,87-9,77	32,66-34,20	7,13-7,88	13,34-14,34	20,16-21,51	11,55-12,49	21,46-21,62	20,27-21,78
19,5	8,94-9,83	32,89-34,42	7,18-7,93	13,45-14,44	20,32-21,65	11,63-12,57	21,63-21,85	20,44-21,95
20,0	9,00-9,89	33,11-34,63	7,24-7,98	13,55-14,54	20,48-21,80	11,71-12,65	21,81-22,07	20,62-22,13
20,5	9,06-9,96	33,33-34,83	7,29-8,04	13,64-14,64	20,63-21,94	11,79-12,73	21,98-22,29	20,78-22,31
20,9	9,13-10,02	33,54-35,03	7,34-8,09	13,74-14,73	20,77-22,08	11,87-12,81	22,15-22,51	20,95-22,48
21,4	9,19-10,08	33,75-35,23	7,39-8,14	13,84-14,83	30,92-22,22	11,95-12,89	22,32-22,72	21,12-22,66
21,8	9,25-10,15	33,95-35,43	7,44-8,20	13,93-14,93	21,06-22,35	12,02-12,97	22,49-22,94	21,28-22,83
22,3	9,31-10,21	34,15-35,62	7,48-8,25	14,02-15,03	21,20-22,48	12,09-13,05	22,65-23,15	21,44-23,01
22,7	9,36-10,27	34,34-35,80	7,53-8,30	14,11-15,13	21,33-22,61	12,17-13,13	22,82-23,37	21,60-23,18
23,2	9,42-10,34	34,53-35,98	7,58-8,35	14,20-15,23	21,47-22,73	12,24-13,21	22,98-23,58	21,75-23,36
23,6	9,47-10,40	34,73-36,16	7,62-8,41	14,29-15,33	21,60-22,86	12,31-13,29	23,15-23,79	21,91-23,53
24,1	9,53-10,47	34,90-36,34	7,67-8,46	14,38-15,42	21,72-22,98	12,38-13,37	23,31-24,00	22,06-23,71
24,5	9,58-10,53	35,08-36,51	7,71-8,51	14,47-15,52	21,85-23,10	12,45-13,45	23,47-24,20	22,21-23,88
25,0	9,64-10,60	35,25-36,68	7,75-8,57	14,55-15,62	21,97-23,22	12,52-13,54	23,63-24,41	22,63-24,05

Peso (kg)	SIVd	DIVEd	PLVEd	SIVSs	DIVEs	PLVEs	Aorta	AE
25,5	9,69-10,66	35,42-36,85	7,80-8,62	14,64-15,72	22,09-23,33	12,58-13,62	23,79-24,61	22,50-24,23
25,9	9,74-10,73	35,59-37,02	7,84-8,68	14,72-15,82	22,20-23,45	12,65-13,70	23,95-24,82	22,65-24,40
26,4	9,79-10,79	35,76-37,18	7,88-8,73	14,80-15,92	22,32-23,56	12,71-13,78	24,11-25,02	22,79-24,57
26,8	9,84-10,85	35,92-37,34	7,92-8,78	14,88-16,01	22,43-23,67	12,78-13,86	24,26-25,22	22,93-24,75
27,3	9,89-10,92	36,08-37,50	7,96-8,84	14,96-16,11	22,54-23,78	12,84-13,94	24,42-25,42	23,07-24,92
27,7	9,94-10,98	36,26-37,65	8,00-8,89	15,04-16,21	22,65-23,89	12,90-14,02	25,57-25,62	23,21-25,09
28,2	9,99-11,05	36,39-37,81	8,04-8,94	15,12-16,31	22,75-24,00	12,97-14,10	24,73-25,82	23,35-25,26
28,6	10,03-11,11	36,54-37,96	8,08-9,00	15,20-16,40	22,86-24,10	13,03-14,18	24,88-26,01	23,49-25,43
29,1	10,08-11,18	36,68-38,11	8,12-9,05	15,28-16,50	22,96-24,20	13,09-14,26	25,03-26,21	23,62-25,60
29,5	10,13-11,24	36,83-38,26	8,15-9,11	15,35-16,60	23,06-24,31	13,15-14,34	25,19-26,40	23,76-25,77
30,0	10,17-11,31	36,97-38,40	8,19-9,16	15,43-16,70	23,16-24,41	13,21-14,42	25,34-26,60	23,89-25,94
30,5	10,22-11,37	37,11-38,55	8,23-9,21	15,50-16,79	23,25-24,51	13,27-14,50	25,49-26,79	24,03-26,11
30,9	10,26-11,44	27,25-38,68	8,27-9,27	15,58-16,89	23,35-24,61	13,33-14,58	25,64-26,98	24,16-26,28
31,4	10,31-11,50	37,38-38,83	8,30-9,32	15,65-16,99	23,44-24,70	13,38-14,66	25,78-27,17	24,29-26,45
31,8	10,35-11,57	37,51-38,97	8,34-9,37	15,73-17,08	23,53-24,80	13,44-14,74	25,93-27,36	24,42-26,62
32,3	10,39-11,63	37,64-39,10	8,37-9,43	15,80-17,18	23,62-24,90	13,50-14,82	26,08-27,55	24,55-26,78
32,7	10,44-11,70	37,77-39,24	8,41-9,48	15,87-17,27	23,71-24,99	13,56-14,90	26,23-27,74	24,67-26,95
33,2	10,48-11,76	37,89-39,38	8,44-9,53	15,94-17,37	23,79-25,09	13,61-14,97	26,37-27,93	24,80-27,12
33,6	10,52-11,82	38,02-39,51	8,48-9,58	16,01-17,46	23,88-25,18	13,67-15,05	26,52-28,11	24,93-27,28
34,1	10,57-11,89	38,14-39,64	8,51-9,64	16,08-17,56	23,96-25,27	13,72-15,13	26,66-28,30	25,05-27,45
34,5	10,61-11,95	38,26-39,77	8,55-9,69	16,16-17,65	24,04-25,36	13,78-15,21	26,80-28,48	25,18-27,61
35,0	10,65-12,02	38,38-39,90	8,58-9,74	16,22-17,75	24,12-25,45	18,83-15,29	26,95-28,67	25,30-27,78
35,5	10,69-12,08	38,49-40,03	8,61-9,80	16,29-17,84	24,20-25,54	13,89-15,37	27,09-28,85	25,42-27,94
35,9	10,73-12,14	38,60-40,15	8,65-9,85	16,36-17,94	24,28-25,63	13,94-15,44	27,23-29,03	25,55-28,10
36,4	10,77-12,21	38,72-40,28	8,68-9,90	16,43-18,03	24,36-25,72	14,00-15,52	27,37-29,21	25,67-28,27
36,8	10,81-12,27	38,83-40,40	8,71-9,95	16,50-18,12	24,43-25,81	14,05-15,60	27,51-29,39	25,79-28,43
37,3	10,85-12,33	38,94-40,52	8,75-10,00	16,57-18,22	24,51-25,89	14,10-15,67	27,66-29,57	25,91-28,59

Peso (kg)	SIVd	DIVEd	PLVEd	SIVSs	DIVEs	PLVEs	Aorta	AE
37,7	10,89-12,39	39,04-40,65	8,78-10,06	16,63-18,31	24,58-25,98	14,15-15,75	27,79-29,75	25,91-28,59
38,2	10,93-12,46	39,15-40,77	8,81-10,11	16,70-18,40	24,65-26,06	14,21-15,83	27,93-29,93	26,15-28,91
38,6	10,97-12,52	39,25-40,89	8,84-10,16	16,77-18,49	24,72-26,15	14,26-15,90	28,07-30,11	26,27-29,07
39,1	11,01-12,58	39,35-41,00	8,88-10,21	16,83-18,58	24,79-26,23	14,31-15,98	28,21-30,29	26,38-29,23
39,5	11,05-12,64	39,45-41,12	8,91-10,26	16,90-18,68	24,86-26,31	14,36-16,06	28,35-30,46	26,50-29,39
40,0	11,09-12,70	39,55-41,24	8,94-10,31	16,96-18,77	24,92-26,40	14,41-16,13	28,49-30,64	26,62-29,55
40,5	11,12-12,77	39,65-41,35	8,97-10,36	17,03-18,86	24,99-26,48	14,46-16,21	28,62-30,81	26,73-29,71
40,9	11,16-12,83	39,75-41,47	9,00-10,41	17,09-18,95	25,06-26,56	14,51-16,28	28,76-30,99	26,85-29,86
41,4	11,20-12,89	39,84-41,58	9,03-10,46	17,16-19,04	25,12-26,64	14,56-16,36	28,89-31,16	26,97-30,02
41,8	11,24-12,95	39,93-41,69	9,06-10,52	17,22-19,13	25,18-26,72	14,61-16,43	29,03-31,34	27,08-30,18
42,3	11,28-13,01	40,03-41,80	9,09-10,57	27,29-19,22	25,24-26,80	14,66-16,51	29,16-31,51	27,13-30,33
42,7	11,31-13,07	40,12-41,92	9,13-10,62	17,35-19,31	25,31-26,88	14,71-16,58	29,30-31,68	27,31-30,49
43,2	11,35-13,13	40,21-42,02	9,16-10,67	17,41-19,40	25,37-26,95	14,76-16,65	29,43-31,85	27,42-30,64
43,6	11,39-13,19	40,29-42,13	9,19-10,72	17,48-19,49	25,43-27,03	14,81-16,73	29,56-32,02	27,53-30,80
44,1	11,42-13,25	40,38-42,24	9,22-10,77	17,54-19,58	25,48-27,11	14,86-16,80	29,70-32,19	27,65-30,95
44,5	11,46-13,31	40,47-42,35	9,25-10,82	17,60-19,67	25,54-27,18	14,91-16,88	29,83-32,36	27,76-31,11
45,0	11,50-13,38	40,55-42,46	9,28-10,87	17,66-19,76	25,60-27,26	19,96-16,95	29,96-32,53	27,87-31,26
45,5	11,53-13,43	40,64-42,56	9,31-10,92	17,73-19,85	25,65-27,33	15,01-17,02	30,09-32,70	27,98-31,41
45,9	11,57-13,49	40,72-42,67	9,34-10,96	17,79-19,93	25,71-27,41	15,06-17,09	30,22-32,87	28,09-31,56
46,4	11,60-13,55	40,80-42,77	9,36-11,01	17,85-20,02	25,76-27,48	15,10-17,17	30,35-33,03	28,20-31,72
46,8	11,64-13,61	40,88-42,87	9,39-11,06	17,91-20,11	25,82-27,56	15,15-17,24	30,48-33,20	28,31-31,87
47,3	11,68-13,67	40,96-42,98	9,42-11,11	17,97-20,20	25,87-27,63	15,20-17,31	30,61-33,37	28,42-32,02
47,7	11,71-13,73	41,04-43,08	9,45-11,16	18,03-20,28	25,92-27,70	15,25-17,38	30,74-33,53	28,53-32,17
48,2	11,75-13,79	41,12-43,18	9,48-11,21	18,09-20,37	25,97-27,77	15,29-17,46	30,87-33,70	28,64-32,32
48,6	11,78-13,85	41,19-43,28	9,51-11,26	18,15-20,46	26,02-27,85	15,34-17,53	31,00-33,86	28,74-32,47
49,1	11,82-13,91	41,27-43,38	9,54-11,31	18,21-20,54	26,08-27,92	15,39-17,60	31,12-34,03	28,85-32,62
49,5	11,85-13,97	41,34-43,48	9,57-11,35	18,27-20,63	26,12-27,99	15,43-17,67	31,25-34,19	28,96-32,77
50,0	11,89-14,03	41,42-43,58	9,60-11,40	18,33-20,72	26,17-28,06	15,48-17,74	31,38-34,35	29,07-32,92