

MOACIR LEOMIL NETO

**Avaliação clínica de cães
com cardiomiopatia dilatada idiopática,
submetidos ao tratamento com carvedilol**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Clínica Veterinária

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson

São Paulo

2006

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

M. Katina Storz
BIBLIOTECA VIRGINIE BUFF D'ÁPICE
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
E ZOOTECNIA DA USP
13/12/2005

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.1622
FMVZ

Leomil Neto, Moacir

Avaliação clínica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, submetidos ao tratamento com carvedilol / Moacir Leomil Neto. – São Paulo : M. Leomil Neto, 2006.
120 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, 2006.

Programa de Pós-graduação: Clínica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson.

1. Avaliação clínica. 2. Cardiomiopatia dilatada. 3. Cães. 4. Carvedilol. 5. Classe funcional. I. Título.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"


Comissão de Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação clínica de cães portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com carvedilol.", Protocolo nº 118/2002, sob a responsabilidade da Prof^aDr^a Maria Helena Matiko Akao Larsson, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado pela referida Comissão, em sessão de 17/04/2002.

(We certify that the Research "Clinical evaluation of dogs with dilated cardiomyopathy treated with carvedilol" protocol number 118/2002, under the responsibility of Prof^aDr^a Maria Helena Matiko Akao Larsson, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved in 04/17/2002 meeting.

São Paulo, 17 de abril de 2002


Profª Drª Júlia Maria Matera
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: LEOMIL NETO, Moacir

Título: Avaliação clínica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, submetidos
ao tratamento com carvedilol

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Clínica Veterinária

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Assinatura: _____ Julgamento: _____

Dedico à Fernanda,

que rodou comigo por muitos e muitos quilômetros

viveu comigo esse sonho

me faz parecer sereno mesmo nos momentos angustiantes

valorizou as coisas simples, tornando-as importantes

mantém este coração saudável, permitindo a realização de planos e sonhos

me fez querer casar, me fez querer ter filhos

me fez bem, me faz feliz.

Moacir

À professora Maria Helena Helena Matiko Akao Larsson

**Os animais que migram precisam de um que,
pela sabedoria, liderança e determinação, segue à frente,
guiando os outros no caminho e na busca de um futuro melhor.**

**O meu "futuro", hoje, é melhor pois tenho, e agradeço a DEUS por isso, uma
grande LÍDER para seguir.**

Moacir

AGRADECIMENTOS

Àos meus pais que, mesmo com os altos e baixos da vida, foram os responsáveis pela minha formação.

Aos meus irmãos: Alexandre, Luciana e Henrique que, mesmo com a saudade decorrente da distância, me dão força e energia.

À minha sogra, Dona Vera, meu sogro, Seu Rodrigues e minha cunhadinha, Thais que sempre me receberam em sua casa com tamanha generosidade e carinho, que conseguiram com que me sentisse em casa, e isso foi fundamental para amenizar as dificuldades naturais da realização de um curso de pós-graduação.

Ao Prof. Júlio Balieiro pela análise estatística, mas, principalmente, pela paciência e amizade.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e a todos os seus professores pela oportunidade de realizar o curso de graduação e o de pós-graduação em clínica médica.

A todos os proprietários e seus cães, sem os quais não seria possível a execução deste projeto.

À Elaine Cristina Soares pela idéia e auxílio durante o trabalho, assim como para Guilherme Gonçalves Pereira e Valéria Marinho de Oliveira com quem sempre pude contar; sem vocês esse trabalho jamais seria concluído.

Aos colegas e amigos do Serviço de Cardiologia Ronaldo Jun Yamato, Roberto Carvalho e Pereira, Lílian Caram Petrus, Patrícia Chamas, Mário Marcondes dos Santos, André Luis Fernandes dos Santos e Fernanda Lie Yamaki.

Aos comrades, amigos e professores da PUC Minas campus Poços de Caldas, em particular Prof. Luiz Henrique, Profa. Fabíola, Prof. Flávio, Profa. Lílian, Prof. Domingos pela disposição, a todo o momento, e pela lealdade, a toda prova.

Às secretárias Adelaide e Cida, que convivem comigo desde a graduação, sempre prontas para resolver os inúmeros problemas que nós, pós-graduandos, insistimos em criar.

Aos funcionários do HOVET-USP principalmente ao Toninho e Geraldo pelo bom astral e paciência com os animais e os proprietários.

Aos meus cachorros, que não são poucos, Hanna, Kevin, Flora, Pluto, Pretinha, Sheeva e Indy, além claro, da minha companheira de escrivinha, a gata Nicole, que enquanto eu permanecia no computador, ela me olhava, quieta, porém fazendo uma inestimável companhia.

RESUMO

LEOMIL NETO, M. **Avaliação clínica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, submetidos ao tratamento com carvedilol** [Clinical avaliation of dogs with dilated cardiomyopathy (DCM) treated by carvedilol]. 2006. 120 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma doença freqüente na clínica veterinária que acomete, principalmente, a espécie canina, habitualmente os machos, jovens ou adultos-jovem, das raças grandes e gigantes, em especial Doberman e Boxer. A doença caracteriza-se por uma redução na contratilidade e, freqüentemente, por arritmias que resultam na diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco. O tratamento convencionalmente preconizado para cães acometidos pela CMD consiste na prescrição de vasodilatadores, agentes inotrópicos positivos (digitálico), diuréticos, dieta hipossódica e, quando necessário, antiarrítmicos. A ativação do sistema nervoso simpático (SNAS) ocorre em resposta à redução do débito cardíaco e da pressão arterial observados em casos de insuficiência cardíaca. Porém a partir de um certo grau os efeitos hipertensivos, cronotrópicos e inotrópicos positivos do SNAS geram graves alterações cardíacas como a sobrecarga de pressão e volume nos ventrículos, conseqüente isquemia miocárdica, morte de miócitos com deposição de tecido conjuntivo, diminuição da contratilidade cardíaca e nova sobrecarga de pressão e volume. O carvedilol é um β -bloqueador de 3^a geração, não seletivo, que bloqueia igualmente e competitivamente os receptores β_1 , β_2 e α_1 . O carvedilol produz uma evidente vasodilatação periférica, exerce efeitos anti-oxidantes, removendo radicais livres de oxigênio e prevenindo a peroxidação lipídica nas membranas cardíacas, prevenindo a perda de miócitos e a ocorrência de

arritmias e reduzindo a taxa de mortalidade em pacientes humanos. O objetivo do presente estudo foi avaliar clínica, eletrocardiográfica, radiográfica e ecocardiograficamente a evolução de cães com cardiomiopatia dilatada (CMD) tratados com terapia convencional associada ao carvedilol. Para tal foram avaliados 49 cães com CMD divididos em: grupo NT, tratado com terapia convencional, e grupo T, tratado com terapia convencional associada ao carvedilol. Os animais foram submetidos à avaliação clínica e a exames complementares durante o período de um ano. Os resultados demonstraram que a terapia com carvedilol apresentou boa tolerabilidade na dose de 0,3 mg/kg/12-12horas, aumentou a sobrevivência dos cães em 30,9%, não alterou as pressões sistólica e diastólica, reduziu a frequência cardíaca após três semanas de terapia, melhorou significativamente as frações de encurtamento e ejeção após seis meses de tratamento, não promoveu alterações radiográficas e da distância E-septo, diminuiu o índice de letalidade da doença, fato demonstrado pela melhora no escore clínico e na classe funcional dos animais, obtidas após três semanas de terapia com carvedilol.

Palavras-chave: Carvedilol. Cães. Avaliação clínica. Cardiomiopatia dilatada. Classe funcional.

ABSTRACT

LEOMIL NETO, M. **Clinical avaliation of dogs with dilated cardiomyopathy (DCM) treated by carvedilol** [Avaliação clínica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, submetidos ao tratamento com carvedilol]. 2006. 120 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a frequent disease in veterinary clinics which occurs specially in dogs, mostly males, young or young-adults, of big and giant breeds, mainly Dobermans and Boxers. The disease is characterized by a reduction in contractility and, frequently, by arrhythmias resulting in decrease of systolic volume and cardiac output. Commonly prescribed therapy for dogs presenting DCM consists of vasodilators, positive inotropic drugs (digitalics), diuretics, low-sodium diet and, when necessary, anti-arrhythmics. Activation of sympathetic nervous system (SNS) occurs in response to decrease in cardiac output and arterial pressure observed in cases of heart failure. However, after a certain degree, hypotensive, chronotropic and positive inotropic effects of SNS lead to severe heart alterations like pressure and volume overload on ventricles with consequent myocardial ischemia, death of myocytes with connective tissue deposition, decrease in heart contractility, and again pressure and volume overload. Carvedilol is a third generation non-selective β -blocker which blocks equally and competitively β_1 , β_2 and α_1 receptors. Carvedilol produces an evident peripheral vasodilation, exerts anti-oxidative effects, removing free radicals of oxygen and preventing lipidic peroxydation of cardiac membranes, and the loss of myocytes and arrhythmias, as well as reducing mortality rate in human patients. The aim of the present study was to evaluate by physical examination, electrocardiography, radiography, and echocardiography the evolution of dogs with dilated cardiomyopathy (DCM) treated by conventional therapy

associated to carvedilol. Forty-nine dogs with DCM were divided in two groups: group NT: treated with conventional therapy, and group T: treated with conventional therapy associated to carvedilol. The animals were submitted to clinical and complementary examinations during one year. The results demonstrated that carvedilol therapy presented good tolerability on the dose of 0,3 mg/Kg each 12 hours, prolonged lifetime of the dogs in 30,9%, did not alter systolic or diastolic pressure, reduced heart frequency after three weeks of treatment, significantly enhanced shortening and ejection fractions after six months of treatment, did not promote radiographic or E-septum distance alterations, decreased patients letality, as demonstrated by improvement of clinical score and functional class (heart failure according to NYHA) of the animals, obtained three weeks after the beginning of cavedilol therapy.

Keywords: Carvedilol. Dogs. Clinical evaluation. Dilated cardiomyopathy. Functional class.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	ESCORE CLÍNICO - Principais alterações clínicas observadas em cães com CMD e respectiva pontuação - São Paulo, 2006...	56
Quadro 2	Principais sintomas, achados clínicos e alterações nos exames complementares citados pela literatura, em casos de cães com CMD idiopática. Fontes: 1. Textbook of Veterinary Internal Medicine - Ettinger, S.J. and Feldman E. C.; 2005; 2. Medicina Interna de Pequenos Animais – Nelson, R. W., Couto, N.; 2001; 3. Manual of Canine and Feline Cardiology – Tilley, L.P. e Goodwin J.K.; 2001; 4. Enfermedades Cardiorrespiratorias del Perro y del Gato – Martín, M. e Corcoran, B.; 1999; 5. Afecções Cardiovasculares em Pequenos Animais – Belerenian, G.C., Mucha, C.J. e Camacho, A.A.; 2003) - São Paulo, 2006.....	58
Quadro 3	Distribuição dos animais com cardiomiopatia dilatada, segundo sexo e protocolo terapêutico – São Paulo – 2006	62
Quadro 4	Distribuição dos animais com cardiomiopatia dilatada, segundo caracterização racial e protocolo terapêutico – São Paulo – 2006	63
Quadro 5	Idade média dos animais incluídos nos grupos não tratados e tratados com carvedilol. – São Paulo – 2006	64
Quadro 6	Distribuição do número de animais em relação ao grupo e ao tempo máximo em que se realizou a coleta de dados. São Paulo – 2006	64
Quadro 7	Número de dados (N), média, desvio padrão (DP), coeficiente de variação (CV), valor mínimo e valor máximo das seguintes variáveis: sobrevida dos animais, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), classe funcional segundo NYHA (CF), fração de encurtamento, fração de ejeção, distância E-septo e escore clínico dos animais do grupo não tratado. – São Paulo – 2006 ...	66
Quadro 8	Número de dados (N), média, desvio padrão (DP), coeficiente de variação (CV), valor mínimo e valor máximo das seguintes variáveis: sobrevida dos animais, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), classe funcional segundo NYHA (CF), fração de encurtamento, fração de ejeção, distância E-septo e escore clínico dos animais do grupo tratado. – São Paulo – 2006	67
Quadro 9	Comparação das médias das pressões sistólicas (em mmHg) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	69

Quadro 10	Comparação das médias das pressões diastólicas (em mmHg) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	70
Quadro 11	Comparação das médias e desvios-padrão das frequências cardíacas (em bpm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	72
Quadro 12	Comparação das médias do VHS (Vertebral Heart Size) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	73
Quadro 13	Comparação das médias das frações de encurtamento (f. encurtamento - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	75
Quadro 14	Comparação das médias das frações de ejeção (f. ejeção - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	76
Quadro 15	Comparação das médias e desvios padrão do ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular (distância E-septo - cm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	78
Quadro 16	Comparação das médias e desvios padrão dos escores clínicos entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	80
Quadro 17	Comparação entre os grupos NT e T em relação à evolução clínica dos animais usando como parâmetro a classe funcional proposta, pela New York Heart Association (NYHA) (melhora, inalterado ou piora significam diminuição, não modificação e aumento, respectivamente, da classe funcional no decorrer das avaliações). – São Paulo – 2006	81
Quadro 18	Características dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	99
Quadro 19	Características dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	100
Quadro 20	Características clínicas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	101
Quadro 21	Características clínicas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	103

Quadro 22	Características eletrocardiográficas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	105
Quadro 23	Características eletrocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	107
Quadro 24	Características ecocardiográficas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo – 2006 ...	109
Quadro 25	Características ecocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	111
Quadro 26	Características ecocardiográficas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo – 2006 ...	113
Quadro 27	Características ecocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	115
Quadro 28	Características ecocardiográficas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo – 2006 ...	117
Quadro 29	Características ecocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo – 2006	119

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Comparação das médias das pressões sistólicas entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	69
Gráfico 2	Comparação das médias das pressões diastólicas entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	70
Gráfico 3	Comparação das médias e desvios-padrão das frequências cardíacas (bpm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	72
Gráfico 4	Comparação das médias das frações de encurtamento (f. encurtamento - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	75
Gráfico 5	Comparação das médias das frações de ejeção (f. ejeção - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	76
Gráfico 6	Comparação das médias do ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular (distância E-septo - cm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	78
Gráfico 7	Comparação das médias e desvios padrão dos escores clínicos entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	porcentagem
®	marca registrada
AE	átrio esquerdo
ALT	alanina aminotransferase
α	alfa
AST	aspartato aminotransferase
Ao	aorta
Ao/AE	relação aorta átrio esquerdo
β	beta
bpm	batimentos por minuto
CF	classe funcional segundo New York Heart Association
cm	centímetros
CMD	cardiomiopatia dilatada
cm/s	centímetros por segundo
DCM	dilated cardiomyopath
E	onda E
E/A	relação E/A
ECA	enzima conversora de angiotensina
Em	onda E da valva mitral
E-septo	distância E-septo
FA	fosfatase alcalina
FC	freqüência cardíaca
f. ejeção	fração de ejeção
f. encurtamento	fração de encurtamento
grupo T	grupo de animais tratados com carvedilol
grupo NT	grupo de animais não tratados com carvedilol
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
HOVET	Hospital Veterinário
kg	kilogramas
kV	kilovolt
mA	miliamper

mg	miligrama
Mhz	megahertz
mmHg	milímetros de mercúrio
m/s	metros por segundo
ml	mililitros
mm/s	milímetro por segundo
ms	milissegundos
mV	milivolt
ng	nanogramas
NDN	nada digno de nota
O ₂	oxoigênio
P	onda P
p	nível de significância estatística
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PPVEd	espessura da parede posterior ventrículo esquerdo em diástole
PPVEs	espessura da parede posterior ventrículo esquerdo em sístole
PR	intervalo PR
QRS	complexo QRS
QT	segmento QT
QTd	dispersão do segmento QT
s	segundos
SDR	sem definição racial
SIVd	espessura do septo interventricular em diástole
SIVs	espessura do septo interventricular em sístole
SNAS	sistema nervoso autônomo simpático
SNAP	sistema nervoso autônomo parassimpático
ST	segmento ST
T	onda T
USP	Universidade de São Paulo
VE	ventrículo esquerdo
VHS	<i>vertebral heart size</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1	CARDIOMIOPATIA DILATADA	23
2.2	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO SIMPÁTICO	28
2.3	B-BLOQUEADORES	30
3	OBJETIVO	41
4	MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1	LABORATÓRIOS	42
4.2	ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS	42
4.3	ANAMNESE E EXAME FÍSICO	43
4.4	EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO	44
4.5	EXAME RADIOGRÁFICO	45
4.6	EXAME ECOCARDIOGRÁFICO EM REPOUSO	47
4.7	AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	53
4.8	EXAMES LABORATORIAIS	54
4.9	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS ANIMAIS (ESCORE CLÍNICO)	55
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
5	RESULTADOS	61
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS	61
5.2	ANÁLISE DA QUALITATIVA GERAL DOS DADOS	65
5.3	ANÁLISE DA SOBREVIDA DOS ANIMAIS	65
5.4	PRESSÕES ARTERIAIS SISTÓLICA E DIASTÓLICA	68
5.5	FREQÜÊNCIA CARDÍACA	71
5.6	EXAME RADIOGRÁFICO (<i>VERTEBRAL HEART SIZE - VHS</i>)	73
5.7	FRAÇÃO DE ENCURTAMENTO E FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO	74
5.8	PONTO MÁXIMO DO MOVIMENTO DE ABERTURA DO FOLHETO SEPTAL OU ANTERIOR DA VALVA MITRAL (PONTO E) AO SEPTO INTERVENTRICULAR – DISTÂNCIA E-SEPTO	77
5.9	ESCORE CLÍNICO	79
5.10	CLASSE FUNCIONAL (SEGUNDO NYHA)	81
5.11	DEMAIS DADOS	82

6	DISCUSSÃO	83
7	CONCLUSÕES	91
	REFERÊNCIAS	92
	ANEXOS	99

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e a insuficiência cardíaca congestiva representam problema comum na clínica de pequenos animais. Dentre as doenças cardíacas, a endocardiose valvar mitral é que mais comumente acomete os cães, principalmente de raças pequenas, machos e idosos; a segunda cardiopatia em ocorrência é, indubitavelmente, a cardiomiopatia dilatada (CMD) que, com o advento do ecodopplercardiograma, passou, nas três últimas décadas, a ser diagnosticado mais freqüentemente em cães e gatos. A doença caracteriza-se por uma redução na contratilidade e, usualmente, por arritmias que resultam na diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco, acometendo, em relação à espécie canina, habitualmente os machos, jovens ou adultos-jovem, das raças grandes e gigantes, em especial Doberman e Boxer.

O tratamento convencionalmente preconizado para cães acometidos pela CMD consiste na prescrição de vasodilatadores, agentes inotrópicos positivos (digitálico), diuréticos, dieta hipossódica e, quando necessário, antiarrítmicos.

Recentemente, o uso de drogas beta-bloqueadoras tem sido considerado no tratamento da CMD, principalmente devido ao fato de que as conseqüências da ativação crônica do sistema simpático tem efeitos deletérios tanto no miocárdio de cães como de seres humanos (BRAUNWALD, 1997; CALVERT; MEURS, 2000; SISSON et al. 1999). Os β -bloqueadores reduzem a concentração de norepinefrina plasmática, aumentam a densidade e sensibilizam os anteriormente suprimidos receptores β -adrenérgicos, o que leva ao aumento da contratilidade do miocárdio insuficiente. Ainda, aos beta-bloqueadores atribui-se um efeito cronotrópico

negativo, que reduz a demanda miocárdica de O_2 , diminui a injúria miocárdica provocada pelas catecolaminas, melhora o relaxamento diastólico, inibe a vasoconstrição mediada pelo sistema simpático e aumenta o oferecimento de cálcio em frequências cardíacas baixas (BRAUNWALD, 1997).

Ensaio clínico multicêntrico, realizados em seres humanos e publicados nos últimos 10 anos, têm demonstrando os benefícios da associação de drogas beta-bloqueadoras à terapia convencional, indicada para pacientes humanos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), reduzindo a morbidade e a mortalidade. Dentre as drogas analisadas chama a atenção os resultados obtidos com o carvedilol que, além do bloqueio competitivo dos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 , bloqueia também os receptores adrenérgicos α_1 , conferindo um efeito vasodilatador e anti-oxidante importante ao medicamento.

Alguns estudos foram realizados em animais demonstrando que, em modelos experimentais de cardiopatias, existem benefícios na utilização de β -bloqueadores.

Assim, o principal objetivo do presente estudo foi avaliar, clinicamente, a ação do carvedilol no tratamento de cães com CMD idiopática, verificando, desta forma, se os dados promissores, obtidos em ensaios clínicos com seres humanos, se repetem em espécimes caninos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Como intuito de facilitar a compreensão do texto, a revisão de literatura foi dividida em três partes: cardiomiopatia dilatada, sistema nervoso autônomo simpático e β -bloqueadores

2.1 CARDIOMIOPATIA DILATADA

As doenças cardíacas representam um problema freqüente na clínica veterinária de pequenos animais. Detweiler e Patterson realizaram, em 1965, um estudo na Universidade da Pensilvânia com 5.000 cães, objetivando caracterizar os tipos e a prevalência das doenças cardíacas nos cães na região da Filadélfia. Neste estudo, 11% dos animais apresentavam sinais clínicos evidentes de alteração cardiovascular, outros 9% foram classificados como portadores de doença cardíaca por apresentarem alterações radiográficas e eletrocardiográficas e 0,45% tiveram diagnóstico de cardiomiopatia dilatada (CMD).

Na Itália, Fioretti e Delli Carri (1988) identificaram CMD em 1,1% dos 7.148 cães analisados. Num estudo realizado na Universidade de Purdue (SISSON; THOMAS, 1995), nos EUA, dos 342.142 cães atendidos durante, aproximadamente, 10 anos em vários hospitais veterinários, cerca de 0,5% foram diagnosticados como casos de CMD, sendo que a taxa de prevalência de CMD em cães de raça mestiça foi de 0,16% e, em cães de raça pura, foi de 0,65%. Apesar dos poucos dados sobre

prevalência da CMD em cães relatados na literatura, pode-se afirmar que apenas a endocardiose valvar e, em algumas regiões do mundo, a infecção por *Dirofilaria immitis* são causas mais comuns de morbidade e mortalidade cardíaca (SISSON, 2004).

O termo cardiomiopatia (CM) denota anormalidades estruturais ou funcionais do miocárdio que se caracterizam pela redução da contractilidade e/ou alterações do preenchimento ventricular e/ou arritmia cardíaca, em ausência de doença valvar adquirida, ou de malformação congênita ou, ainda, de alterações dos vasos sanguíneos do coração. A Organização Mundial de Saúde classifica as cardiomiopatias em primárias (idiopáticas), sendo estas subdivididas em dilatada, hipertrófica, restritiva ou intermediária, e secundárias a distúrbios endócrinos, nutricionais, tóxicos, infecciosos, inflamatórios e infiltrativos (MEURS, 2005; SISSON et al., 1999). A cardiomiopatia dilatada ou congestiva é a de maior ocorrência em cães, sendo seu prognóstico reservado. Essa cardiomiopatia se caracteriza por falência miocárdica biventricular (diminuição da contratilidade) e por arritmias, gerando, por sua vez, aumento dos volumes diastólico e sistólico; essa modalidade de cardiomiopatia afeta, particularmente, machos da espécie canina, de raças puras, de porte grande ou gigante, sendo a raça Doberman aquela que apresenta maior incidência, seguida pela Boxer e Cocker Spaniel (CAMACHO, 2003; MEURS, 2005; MILLER; CALVERT, 1992). Clinicamente, caracteriza-se por astenia, letargia, dispnéia, intolerância a exercícios, anorexia, perda de peso, ascite e síncope; eletrocardiograficamente, o ritmo cardíaco geralmente é a fibrilação atrial e, tardiamente, podem surgir as contrações ventriculares prematuras; com certa frequência observam-se o bloqueio de ramo esquerdo e o aumento ventricular esquerdo (BONAGURA; WARE, 1985; ELLIOTT, 2000; CAMACHO, 2003).

Cães de raças grandes, Cocker Spaniel e Dálmatas são os mais freqüentemente acometidos, sendo raramente observados em cães com peso inferior a 12 kg, embora já tenha sido relatada em cães tão pequenos como o Papillon. Machos são mais afetados que fêmeas, numa proporção aproximada de 2:1 (MEURS, 2005; SISSON et al., 1999).

Em algumas raças como no Doberman, Boxer e Cocker Spaniel, a cardiomiopatia pode ser diagnosticada, precocemente, pela detecção, por meio do eletrocardiograma ambulatorial ou da monitorização com “Holter”, de alterações eletrocardiográficas como arritmias intermitentes (BELERENIAN, 2003; MILLER; CALVERT, 1992; SISSON et al., 1999).

O exame radiográfico de animais com cardiomiopatia dilatada é importante, pois permite avaliar o aumento de silhueta cardíaca, na fase inicial, e a presença de ascite, hidrotórax e congestão/edema pulmonar, em fases mais avançadas da doença (MILLER; CALVERT, 1992; SISSON et al., 1999).

Segundo Bohn et al. (1971), Braunwald (1997), Hill (1981), Thomas (1984) e Ware e Bonagura (1986), o exame ecocardiográfico é de grande importância para o diagnóstico definitivo da CMD onde se demonstra dilatação ventricular e diminuição da função contrátil; ambos diâmetros sistólico e diastólico estão aumentados, sendo que em cães das raças Dálmata e Doberman há uma dilatação ventricular mais severa que em outras raças, enquanto que os cães da raça Boxer podem ter o diâmetro ventricular normal (BOON, 1998).

Conforme a insuficiência miocárdica progride, o átrio esquerdo e, às vezes, o direito também dilatam. Ao ecocardiograma unidimensional da aorta e sua respectiva valva, observam-se modificações decorrentes da diminuição do volume de ejeção com menor abertura de suas cúspides.

Um dos parâmetros que pode ser utilizado como indicador da função sistólica do ventrículo esquerdo é a fração de ejeção. Para a sua obtenção deve-se subtrair o volume sistólico do volume diastólico, o que resulta no volume de ejeção. Divide-se, então, este valor pelo volume diastólico e multiplica-se o resultado por 100. Esta fração de ejeção pode ser avaliada, de forma indireta, pela distância que separa o ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular. Quando o ventrículo está dilatado, com grande aumento da sua via de saída, a valva mitral situa-se numa posição relativamente posterior, no interior de sua cavidade. Isto faz com que o folheto septal ou anterior fique afastado do septo. Esta distância entre o ponto E da válvula mitral e o septo interventricular (distância E-septo) tem uma forte correlação negativa com a fração de ejeção e isto está baseado no fato de que o fluxo que vai do átrio esquerdo para o interior do ventrículo esquerdo é igual ao que sai do ventrículo esquerdo para a aorta. Em presença de pressão diastólica final elevada, como acontece na cardiomiopatia dilatada, o fluxo que vai do átrio para o ventrículo esquerdo fica diminuído, secundariamente, à diminuição da complacência ventricular; conseqüentemente, o fluxo que sai do ventrículo esquerdo também é menor (BOON, 1998).

Pacientes humanos que apresentam uma distância E-septo maior que 22 mm têm uma mortalidade anual de 21,9%. Considera-se como de prognóstico ruim casos em que a razão entre a espessura da parede livre e o diâmetro da cavidade ventricular esquerda é baixa (MORCERF, 1996).

Estes índices aparecem diminuídos nos casos de CMD, proporcionalmente à severidade da disfunção sistólica (SISSON et al., 1999), causada pela falta de

hipertrofia compensatória e dilatação ventricular, que aumentam a pós-carga e o estresse da parede.

Quanto à terapêutica, o ideal é identificar a etiologia da doença de modo que o tratamento específico possa ser instituído. Caso isto não seja possível, procura-se otimizar o débito cardíaco por meio de drogas que influenciem o cronotropismo, inotropismo, ritmo, pré-carga e pós-carga (DE MORAIS; SCHWARTZ, 2005). Para tanto as drogas mais utilizadas e consideradas no tratamento convencional para os cães com CMD são os agentes inotrópicos positivos (digitálicos), diuréticos e vasodilatadores (inibidores da enzima conversora de angiotensina – ECA).

Agentes inotrópicos positivos agem modulando o papel do cálcio no mecanismo contrátil; assim, os digitálicos aumentam a quantidade de cálcio disponível para as proteínas contráteis. Em vários estudos clínicos, em humanos, a terapia com digoxina reduziu sintomas, melhorou a capacidade de exercício e diminuiu o risco de deterioração clínica da insuficiência cardíaca (BRAUNWALD, 1997).

Estudos em cães demonstraram que a digoxina tem um efeito neutro na mortalidade, o que a distingue de outros inotrópicos positivos, que aumentam a taxa de mortalidade (DE MORAIS; SCHWARTZ, 2005). Os digitálicos reduzem a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona em animais, além de serem moderadamente efetivos em reduzir a frequência ventricular de cães com fibrilação atrial (SISSON et al., 1999).

Diuréticos são utilizados com o intuito de otimizar a pressão venosa, reduzir a pré-carga e aliviar a congestão, porém drogas, como a furosemida, podem ativar o sistema simpático, a perda de magnésio e potássio, favorecendo o desenvolvimento de arritmias cardíacas. Assim, sua dose deve ser gradualmente reduzida de forma

que possibilite o controle dos sinais congestivos, sem causar grande depleção do volume plasmático e de importantes eletrólitos.

Os inibidores da ECA prolongam a sobrevida e reduzem a morbidade que acompanha a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), decorrente da CMD. A perfusão renal diminuída leva à liberação de renina, que aumenta os níveis de angiotensina. A angiotensina II, potente vasoconstritor arterial e venoso, eleva os níveis de aldosterona plasmática e de hormônio antidiurético, causando, assim, retenção renal de água e sódio. O bloqueio desta via, por meio dos inibidores da ECA, leva à dilatação arterial e venosa e conseqüente diminuição da retenção de água e sódio.

Durante muito tempo a utilização de β -bloqueadores foi contra-indicada em casos de cardiomiopatia dilatada, porém, como citado por Ware e Bonagura (1986), indicada em casos restritos como em alguns tipos de arritmias, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial, pois, segundo o autor, a diminuição do tônus simpático provocaria redução do inotropismo, do cronotropismo e conseqüente redução do débito cardíaco precipitando um quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

2.2 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO SIMPÁTICO

Observa-se a ativação do sistema nervoso simpático em resposta a diversos estímulos como atividade física, estresse psicológico, perda de sangue e

insuficiência cardíaca, além de muitas outras situações fisiológicas ou patológicas (SPINOSA et al., 1999).

Estrutural e funcionalmente, o sistema nervoso autônomo (SNA) é dividido em duas partes: simpático ou adrenérgico e parassimpático ou colinérgico. O sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e o sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP) modulam, principalmente, as atividades do músculo liso, do músculo cardíaco e das células glandulares. (SPINOSA et al., 1999).

A transmissão neuronal pelo SNAS como pelo SNAP é realizada por dois neurônios denominados pré e pós ganglionares, sendo a acetilcolina o neurotransmissor de todas as fibras pré-ganglionares simpáticas e parassimpáticas, todas as pós-ganglionares parassimpáticas e poucas pós-ganglionares simpáticas, motivo pelo qual essas fibras são denominadas de colinérgicas. Já as fibras adrenérgicas compreendem a maioria das fibras simpáticas (pós-ganglionares), cujos transmissores são noradrenalina, adrenalina e dopamina. Esses neurotransmissores, também chamados de catecolaminas, são sintetizados nos corpos dos neurônios e na medula adrenal.

O efeito da descarga simpática não só é difuso como também dura mais tempo que a descarga parassimpática por causa da circulação prolongada de adrenalina e noradrenalina. Por outro lado, o efeito do sistema parassimpático é mais discreto em órgãos específicos e mais relacionados com os aspectos vegetativos da vida diária (CUNNINGHAM, 2004).

Segundo Tárraga (2002), o grau de atividade do sistema nervoso autônomo sobre a maioria das vísceras representa a integração dos dois componentes, simpático e parassimpático, e tradicionalmente essa integração é regida pelo conceito de antagonismo entre os mesmos, a exemplo dos efeitos da estimulação

simpática sobre o coração que provocam aumentos da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA), enquanto o estímulo do SNAP diminui a FC e a PA.

Vale repetir que em vários processos patológicos, principalmente nas cardiopatias, o SNAS atua como um dos mecanismos compensatórios fisiológicos para a manutenção do débito cardíaco. Porém a partir de um certo grau de insuficiência cardíaca os efeitos hipertensivos, cronotrópicos e inotrópicos positivos do SNAS geram graves alterações cardíacas como a sobrecarga de pressão e volume nos ventrículos, conseqüente isquemia miocárdica, morte de miócitos com deposição de tecido conjuntivo, diminuição da contratilidade cardíaca e nova sobrecarga de pressão e volume, contribuindo, desta forma, com a progressiva redução do débito cardíaco e com a hipertrofia e remodelamento das câmaras cardíacas.

2.3 β -BLOQUEADORES

Em 1948, Ahlquist propôs a existência de dois diferentes tipos de receptores capazes de se ligarem à noradrenalina e adrenalina (receptores adrenérgicos), de acordo com os efeitos de drogas simpatomiméticas, que foram denominados receptores α e β -adrenérgicos (SPINOSA et al., 1999).

Os β -bloqueadores bloqueiam, competitivamente, os receptores β -adrenérgicos que são classificados em β_1 , β_2 e β_3 . Os receptores β_1 estão localizados predominantemente no coração, modulando a contratilidade, a frequência e o ritmo cardíacos. Os receptores β_2 estão presentes principalmente nos vasos e no pulmão,

promovendo, quando ativados, tanto vasodilatação como bronquiodilatação (MARTIN; CORCORAN, 1999; MEURS, 2005). Além disso, também são descritos receptores β_2 em locais distantes das terminações nervosas, como nas células musculares lisas vasculares e em elementos sangüíneos (plaquetas e leucócitos), e podem ser ativados pelas catecolaminas circulantes, em especial, a adrenalina (SPINOSA et al., 1999). Mais recentemente, foi isolado o gene humano que codifica um terceiro receptor β -adrenérgico, designado β_3 , localizado no tecido adiposo (EMORINE et al., 1989). Dentro dos receptores do sistema nervoso autônomo existem ainda os receptores denominados α -adrenérgicos 1 e 2, que são subdividindo-se em α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} . Os receptores α_2 também podem ser subdivididos baseando-se em sua localização, em relação à sinapse, em receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos ou pré-juncionais e pós-juncionais. Os receptores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos formam importante parte de uma alça de retroalimentação negativa através da qual a noradrenalina (e outros agonistas) podem inibir a liberação de transmissores das terminações nervosas simpáticas e de alguns neurônios colinérgicos (KALANT et al., 1999).

Drogas que efetuam bloqueio de receptores β reduzem a concentração de norepinefrina plasmática, aumentam a densidade e sensibilizam os anteriormente suprimidos receptores β -adrenérgicos, o que leva ao aumento da contratilidade do miocárdio insuficiente. Ainda, aos β -bloqueadores atribui-se um efeito cronotrópico negativo, que reduz a demanda miocárdica de O_2 , diminui a injúria miocárdica provocada pelas catecolaminas, melhora o relaxamento diastólico, inibe a vasoconstrição mediada pelo sistema simpático e aumenta o oferecimento de cálcio em freqüências cardíacas baixas (BRAUNWALD, 1997).

Recentemente, alguns trabalhos realizados com seres humanos vêm demonstrando que a adição ao tratamento convencional de drogas β -bloqueadoras traz benefícios aos cardiopatas em relação à diminuição do tempo de hospitalização e ao aumento de sobrevida. Stewart et al. (2005) demonstraram que o metoprolol é benéfico para pacientes humanos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classes funcionais II e III (classificação segundo New York Heart Association - NYHA); em contraste, Oliveira et al. (2004) demonstraram que o atenolol não produz efeitos hemodinâmicos benéficos aos homens e mulheres cardiopatas e também que não protege dos efeitos cardiotoxícos da doxorubicina.

Segundo Hoffman e Lefkowitz (1996), o carvedilol diminuiu a taxa de mortalidade em mais de 60% em pacientes que recebem tratamento padrão para a insuficiência cardíaca congestiva, com acompanhamento médio de seis meses. O carvedilol protege o coração contra necrose, arritmia e reduz a frequência da arritmia induzida por isquemia ou digitálicos (BRAUNWALD et al., 1996).

O carvedilol é um β -bloqueador de 3^a. geração, não seletivo, que bloqueia igualmente e competitivamente os receptores β_1 , β_2 e α_1 , possui taxa de absorção maior que 90%, importante metabolismo hepático de primeira passagem, moderada solubilidade lipídica, meia-vida de eliminação de, aproximadamente, seis horas, sem formação de metabólitos ativos e exerce efeitos anti-oxidantes, antiproliferativos e vasodilatadores (HATTORI et al., 1989; LASTE, 2001; VITAL, 2002).

O carvedilol carece de atividade simpatomimética intrínseca e, diferentemente de outros β -bloqueadores, produz uma evidente vasodilatação periférica quando comparado à maioria dos agentes da mesma classe, devido ao bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgico (BRAUNWALD, 1997). Estes efeitos vasodilatadores podem diminuir o risco de piora da insuficiência cardíaca durante o início da terapia.

Ainda, o carvedilol exerce efeitos anti-oxidantes, removendo radicais livres de oxigênio e prevenindo a peroxidação lipídica nas membranas cardíacas, prevenindo a perda de miócitos que ocorre na insuficiência cardíaca como resultado do estresse oxidativo (SAWANGKOON et al., 2000). Meurs (2005), Miller e Calvert (1992) relataram que tais efeitos estão associados ao bloqueio de receptores β -adrenérgicos e também de receptores α -adrenérgicos.

Em 1996, um ensaio duplo-cego, controlado com placebo e envolvendo 1094 homens e mulheres com insuficiência cardíaca classes II, III e IV e fração de ejeção menor ou igual a 0,35, demonstrou, consistentemente, os efeitos benéficos do carvedilol na redução da morbidade e mortalidade. Bocchi et al. (1998), relataram efeitos benéficos do carvedilol nos sintomas, classe funcional, função e remodelamento ventricular em humanos com insuficiência cardíaca refratária. Estes dados foram corroborados por Krum et al. (1996), que também relataram a redução da endotelina-1, da aldosterona e da noradrenalina plasmática em cardiopatas humanos, tratados com carvedilol em relação aos tratados com placebo.

Estudando o efeito cardioprotetor do carvedilol, Feuerstein et al. (1993) utilizaram três modelos diferentes de infarto agudo do miocárdio, em três espécies diferentes, e compararam aos efeitos do propranolol. Realizaram 30 minutos de isquemia e 24 horas de reperfusão em ratos; em miniporcosp, 45 minutos de isquemia com 4 horas de reperfusão e 1 hora de isquemia e 24 horas de reperfusão, em cães. Os resultados demonstraram que o tamanho do infarto em ratos, medicados com carvedilol, foi reduzido em 47% em comparação ao propranolol; nos miniporcosp, o tamanho da área infartada reduziu de 46 a 89% dependendo da dose de carvedilol e, em cães, o carvedilol reduziu o tamanho do infarto em 78%, enquanto o propranolol produziu uma redução de 64%. Uma das conclusões do trabalho é que

esse efeito cardioprotetor ocorre por vários fatores mas que, provavelmente, um dos principais é o efeito anti-oxidante do carvedilol, que não é relatado em outros β -bloqueadores.

Rahko (2005) avaliou o efeito do tratamento convencional para insuficiência cardíaca em seres humanos associado ao carvedilol sobre o remodelamento cardíaco, concluindo que, quando associado, o carvedilol aumenta a fração de ejeção, diminui o volume sistólico e o estresse de parede. O autor observou também que a resposta obtida com o carvedilol em até seis meses prediz a resposta, a longo prazo, e que alterações no fluxo sanguíneo dentro do coração, como insuficiências valvares pré-existentes, permanecem inalteradas.

O estudo multicêntrico denominado "Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure - The PRECISE trial" (PACKER, 1996), que estudou o efeito do carvedilol em pacientes humanos com insuficiência cardíaca moderada a severa, mostrou que a adição do mesmo à terapia convencional com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA produz benefícios clínicos e hemodinâmicos nesses pacientes. Estes benefícios são acompanhados por um aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diminuição do número de mortes e hospitalizações.

Grande parte dos trabalhos sobre β -bloqueadores demonstram o efeito cronotrópico do carvedilol, pois com uma menor estimulação adrenérgica diminui o automatismo sinusal e, conseqüentemente, a frequência de despolarização. Basil et al. (2004) avaliando a relação do carvedilol com a diferença entre o intervalo QT máximo e mínimo, chamado dispersão do QT (QTd), observaram que QTd reflete as variações regionais na repolarização miocárdica e que alta QTd está associada ao risco de arritmias e morte em pacientes com ICC. Foram observados 113 pacientes,

homens e mulheres, com ICC, parte tratados com placebo e parte com carvedilol, de forma duplo-cega, sendo 52% com cardiopatia não-isquêmica e 48% isquêmica. Concluiu-se que o carvedilol não só reduziu a dispersão do QT, como reduziu a ocorrência e a gravidade de arritmias, com evidente relação entre a dose do medicamento e essa referida redução.

A partir de 1996, vários ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cego e controlados com placebo foram realizados no mundo com o objetivo de avaliar a ação dos β -bloqueadores em seres humanos com insuficiência cardíaca congestiva crônica. Um dos primeiros, e considerado um dos mais importantes, foi o trabalho realizado por Wollert e Drexler (2002) denominado (COPERNICUS) "Carvedilol prospective randomized cumulative survival study in severe heart failure" que avaliou a utilização do carvedilol em paciente humanos com ICC severa (classe funcional IV da NYHA) e concluiu que houve um evidente aumento de sobrevida, redução da sintomatologia, menor período e custos de internação hospitalar e boa tolerância à droga. Outros trabalhos multicêntricos foram realizados, como o ensaio Europeu "Cardiac insufficiency bisoprolol trial II - CIBIS II", realizado por Lechat (1999), que avaliou o bisoprolol em 2.674 pacientes com ICC classe funcional III e IV; o estudo denominado "Beta-blocker evaluation of survival trial - BEST" (EICHHORN et al., 2001), que avaliou o bucindolol na classe funcional III; o "Metoprolol randomized intervention trial incongestive heart failure - MERIT-HF" (GHALI et al., 2001), que avaliou o metoprolol na classe funcional III e o "Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure - COMET" (POOLE-WILSON et al., 2002), que comparou a ação do carvedilol e do metoprolol na classe funcional IV. Em todos esses trabalhos existem dois pontos em comum: primeiro, o objetivo de estudar a polêmica ação dos β -

bloqueadores na terapia de pacientes cardiopatas sintomáticos e o segundo, a conclusão de que os β -bloqueadores são realmente efetivos, tanto reduzindo a taxa de mortalidade como de morbidade, em pacientes com ICC classe funcional III, sendo que na classe funcional IV tais benefícios não são evidentes.

Em grande parte dos ensaios clínicos consultados há relatos de que, pela retirada do suporte adrenérgico, alguns pacientes podem apresentar uma piora inicial dos sintomas seguida após, aproximadamente quatro semanas, de melhora clínica e ecocardiográfica significativas que, no caso do carvedilol, é diretamente relacionada com a dose do medicamento (BRISTOW et al., 1996) e que nos seres humanos está relacionado com o fator racial (WOLLERT; DREXLER, 2002).

Embora os parâmetros ecocardiográficos apontem para uma subsequente melhora clínica e aumento de sobrevida dos indivíduos, Yamada et al. (1993) demonstraram que a terapia com β -bloqueadores é mais efetiva em pacientes com fibrose miocárdica menos extensa e do tipo interfascicular.

Em 2000, foi realizado na cidade São Paulo um estudo denominado CARIBE – “Efeito do carvedilol na insuficiência cardíaca por cardiomiopatia dilatada (CMD)”;

estudo duplo-cego, randômico, com grupo placebo como controle, com o objetivo de avaliar a tolerância e eficácia da adição do carvedilol à terapia convencional (digitálico, diurético e inibidores da enzima de conversão da angiotensina) em pacientes humanos com CMD (CHIZZOLA et al., 2000). Participaram do referido estudo 30 pacientes com CMD idiopática, em classe funcional II ou III pela NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, que foram avaliados por consulta clínica, eletrocardiograma, ventriculografia radioisotópica, ecocardiograma, dosagem de catecolaminas, hemograma, dosagem sérica de uréia, creatinina, glicose, potássio e exame de urina. Os exames foram realizados no pré-tratamento,

dois meses e seis meses após o início do tratamento. Apenas dois pacientes não suportaram a dose máxima indicada (75mg/kg/dia) e um paciente apresentou intolerância ao carvedilol, motivo pelo qual foi excluído do estudo. Quanto à evolução da classe funcional, dois pacientes do grupo placebo apresentaram melhora; no grupo tratado com carvedilol, 11 apresentaram melhora da classe funcional. Houve uma significativa redução da frequência cardíaca (de 83 para 61 bpm) e aumento da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (de 13,3 para 15,2 %) no grupo carvedilol em relação ao placebo, já com dois meses de tratamento, e que se manteve até seis meses. Em relação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida pela ventriculografia radioisotópica, observou-se melhora na média do grupo tratado com carvedilol de 21,3% para 27,3%, em dois meses de uso da droga, e para 28,3% após seis meses de terapia. Não ocorreram significativas alterações nas médias dos grupos durante o período de estudo quanto ao nível plasmático de catecolaminas, assim como em relação aos diâmetros do ventrículo esquerdo na sístole e na diástole, quando avaliados ecocardiograficamente.

Em animais, especificamente cães e gatos, não existem trabalhos que demonstrem de forma efetiva os benefícios clínicos, eletro e ecocardiográficos da terapia com carvedilol ou da sua associação à medicação convencionalmente usada no tratamento de animais com cardiomiopatia dilatada ou com insuficiência cardíaca congestiva.

Shimoyama (1996), estudando o efeito de β -bloqueadores na contribuição atrial para o enchimento ventricular em cães com insuficiência cardíaca congestiva moderada, demonstrou que a terapia com metoprolol está associada a uma diminuição significativa da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e dimensão

máxima e pressão no interior do átrio esquerdo, bem como um aumento significativo do encurtamento do átrio esquerdo e do volume sistólico do ventrículo esquerdo.

Em recente trabalho publicado por Abbot et al. (2005), que avaliaram os efeitos hemodinâmicos da administração oral de carvedilol em cães saudáveis, observou-se que doses de 0,08 a 0,54 mg/kg, de 12-12horas, não causaram efeitos relevantes nos animais. O carvedilol é bem absorvido pelo trato gastrintestinal e secretado pela via biliar. Além da boa tolerabilidade, o carvedilol reduz frequência cardíaca e pré-carga e aumenta o inotropismo cardíaco, em cães, quando a concentração plasmática do medicamento atinge 100 ng/ml.

Uechi et al. (2002) usaram sete cães com insuficiência de valva mitral, induzida experimentalmente, e oito cães controles, todos tratados com carvedilol e submetidos à avaliação da pressão arterial, frequência cardíaca e taxa de filtração renal por método invasivo. O experimento demonstrou que na dose de 0,2 mg/kg/12-12horas houve redução da frequência cardíaca, porém pressão arterial e função renal permaneceram inalterados; dobrando a dose, ou seja na dose de 0,4 mg/kg/12-12horas, ocorreu redução de todos os parâmetros estudados quais sejam frequência cardíaca, pressão arterial e função renal.

O uso de drogas β -bloqueadoras tem sido considerado no tratamento da CMD, principalmente devido ao fato de que a ativação do sistema simpático tem efeitos deletérios ao miocárdio, acentuando a apoptose, a morte dos miócitos e subsequente deposição de tecido fibroso cicatricial, que acentua o já reduzido volume sistólico ventricular (BRAUNWALD, 1997; CALVERT; MEURS, 2000; SISSON et al., 1999).

Palazuolli et al. (2005), estudando 58 pacientes humanos com cardiomiopatia dilatada e ICC (classes funcionais III e IV) tratados com terapia convencional

associada ao carvedilol, observaram significativo aumento da fração de ejeção, reduções do volume sistólico e da pressão pulmonar com apenas quatro meses de tratamento. Segundo Cice et al. (2003), o carvedilol, associado à terapia convencional, atenua o remodelamento patológico que ocorre no coração de seres humanos com cardiomiopatia dilatada.

Calvert e Meurs (2000), avaliando cães com CMD, observaram que o medicamento diminui os riscos de morte súbita, podendo ser indicado para quadros iniciais de cardiomiopatia do Doberman.

Algumas das vantagens do carvedilol frente a outros β -bloqueadores podem ser explicadas pelo bloqueio concomitante dos receptores α_1 -adrenérgico e β -adrenérgico não seletivo, características estas que conferem um perfil hemodinâmico mais favorável para o tratamento crônico da insuficiência cardíaca congestiva. Os efeitos hemodinâmicos são semelhantes àqueles observados em humanos. Sisson et al. (1999), medicando com carvedilol um pequeno número de animais com CMD, em doses que eram dobradas semanalmente, atingindo 1 mg/kg/12-12 horas, obtiveram resultados que, em conjunto com dados da literatura, permitiram ao autor recomendar o uso do medicamento para cães com CMD.

A despeito destes resultados encorajadores, alguns autores relatam que muitos pacientes com insuficiência cardíaca não toleram os β -bloqueadores mesmo em doses baixas. Afirmam que um percentual razoável de pacientes demonstram rápida descompensação cardíaca, com piora dos sinais congestivos, porém não definem a porcentagem de pacientes com intolerância à droga (BRAUNWALD, 1997).

O efeito secundário mais temido dos β -bloqueadores, em especial o carvedilol, é o agravamento da insuficiência cardíaca no período inicial do

tratamento, devido à supressão abrupta dos efeitos hemodinâmicos da estimulação simpática. Alguns autores sugerem que, para reduzir tais riscos, a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitorizadas e que a terapia deve ser iniciada com uma dose baixa que deve, gradativamente, conforme a resposta clínica, ser aumentada. Como os demais β -bloqueadores, o carvedilol é contra-indicado a pacientes com bradicardia, hipotensão, antecedentes de broncoespasmos ou doença obstrutiva crônica e disfunção hepática.

O efeito dos beta-bloqueadores, em particular o carvedilol, sobre parâmetros clínicos, eletrocardiográfico, radiográfico e ecocardiográfico da cardiomiopatia dilatada em cães merecem, ainda, estudos que comprovem a sua eficácia.

3 OBJETIVO

O presente estudo teve por escopo avaliar a tolerância e eficácia clínica do carvedilol em cães com de cardiomiopatia dilatada, comparando os efeitos do fármaco em animais submetidos à terapia convencional, ou seja, diuréticos, digitálicos e vasodilatadores com aqueles submetidos à terapia convencional associada ao carvedilol.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 LABORATÓRIOS

A pesquisa foi realizada no Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

4.2 ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS

Cães que apresentavam manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, não tratados, foram encaminhados ao Serviço de Cardiologia, onde foram realizados anamnese, exame físico, avaliação eletrocardiográfica ambulatorial, radiografias torácicas, ecocardiograma, avaliações bioquímicas, hematológicas e pesquisa de antígeno de *Dirofilaria immitis*.

Foram incluídos no protocolo clínico os animais com diagnóstico definitivo de CMD, sem infecção evidente, sem alterações hepáticas ou renais primárias, negativos para pesquisa de antígeno de *Dirofilaria immitis* e ausência de qualquer outro quadro mórbido, que pudesse interferir no sistema cardiovascular.

Os fatores determinantes de exclusão foram divididos em dois tipos:

- exclusão primária - o animal deixou de participar do projeto por morte de qualquer causa;

- exclusão secundária - o animal apresentou intolerância ao medicamento, arritmias onde o carvedilol é contra-indicado, hepato ou nefropatia e recusa do proprietário em medicar corretamente ou retornar para os exames periódicos.

Os animais incluídos no protocolo foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos:

- ✓ **GRUPO NT** – cães tratados com digitálicos, diuréticos e inibidor da ECA
- ✓ **GRUPO T** – cães tratados com digitálicos, diuréticos, inibidor da ECA e beta-bloqueador (carvedilol – 0,3 mg/kg/12-12horas)

4.3 ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Na anamnese, inquiriu-se a respeito dos antecedentes mórbidos, funcionamento de todos os sistemas orgânicos, manejo higiênico-dietético e procedência do animal.

No exame físico foram avaliados o estado geral do animal, a coloração das mucosas, o grau de hidratação; realizou-se também a determinação das frequências cardíaca e respiratória, avaliação do tórax por meio de inspeção, palpação, percussão dígito-digital e auscultação indireta, além de palpação e percussão abdominais.

Por meio dos dados obtidos pela anamnese e exame físico cada animal foi incluído em um das 4 classes funcionais da insuficiência cardíaca, segundo a New York Heart Association (NYHA), sendo:

I - o indivíduo apresenta atividade normal, sem fadiga, dispnéia ou tosse. O sopro cardíaco está presente à auscultação, sem qualquer outra manifestação clínica;

II – o indivíduo não apresenta manifestações clínicas em repouso, porém uma atividade física ordinária causa fadiga, dispnéia ou tosse;

III – o indivíduo é assintomático em repouso, porém uma atividade física mínima causa fadiga, dispnéia ou tosse;

IV – os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva aparecem em repouso e são exacerbados com exercício físico

4.4 EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO

Foi realizado com os animais em decúbito lateral direito, registrando as derivações bipolares I, II e III e as unipolares aumentadas aVR, aVL e aVF, bem como as pré-cordiais CV₅RL; CV₆LL; CV₆LU e V₁₀ (EDWARDS, 1987; HILL, 1981; TILLEY, 1992). Utilizou-se para tal propósito eletrocardiógrafo ECAFIX®, Modelo E.C.G.-6.

Foram avaliados os seguintes parâmetros eletrocardiográficos, em conformidade com Edwards (1987) e Tilley (1992): ritmo, frequência cardíaca, eixo elétrico, duração (em segundos) da onda P, dos intervalos PR, QT e QRS, a amplitude (em milivolts) das ondas P e R e avaliação do segmento ST e da onda T

na derivação DII, na velocidade de registro 50 mm/s e calibrado para 1 mV igual a 1 cm (EDWARDS, 1987; TILLEY, 1992)

Também foram analisadas, em registro obtido na velocidade de 50 mm/s, as amplitudes das ondas Q, R e S, nas derivações pré-cordiais CV₅RL, CV₆LL e CV₆LU, bem como a polaridade da onda T nas quatro derivações pré-cordiais, e do complexo QRS, na derivação V₁₀ (TILLEY, 1995).

A interpretação do exame foi realizada sempre pela mesma pessoa e sem o conhecimento, por parte dela, do grupo experimental do qual o animal fazia parte.

4.5 EXAME RADIOGRÁFICO

Os animais foram submetidos ao exame radiográfico em aparelhos de radiodiagnóstico, marca CGR, de 300 mA e 125 kV, modelo CH 3000, equipado com quatro retificadores de silicone, mesa radiológica com grade e sistema “Potter-Bucky” recipromático tipo “Par Speed”, ampola de Raio-X de ânodo giratório, através da técnica radiográfica que relaciona miliamperagem/segundo e quilovoltagem à espessura da região torácica.

Os filmes radiográficos utilizados foram da marca RP X-OMAT¹, tamanhos 18x24 cm, 24x30 cm e 30x40 cm, de acordo com o porte do animal, colocados em chassi metálico portando telas intensificadoras CRONEX HI plus².

Os filmes foram revelados e fixados em processadora automática RP-OMAT Processador³, após identificação luminosa apropriada.

¹ Kodak Bras. Com e Ind Ltda

² Du Pont Nemaves e Com.

As radiografias foram efetuadas nas posições látero-lateral e dorso-ventral ao final da inspiração, e a avaliação da silhueta cardíaca foi realizada pelo sistema de escala vertebral denominado “Vertebral Heart Size” (VHS), proposto por Buchanan e Bücheler (1995), que determinaram como valores normais de “VHS”, em projeções látero-laterais, valores menores ou iguais a 10,5 vértebras.

A interpretação do exame foi realizada sempre pela mesma pessoa e sem o conhecimento, por parte dela, do grupo experimental do qual o animal fazia parte.

³ Eastman Kodak Com.

4.6 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO EM REPOUSO

As modalidades do exame empregado para as mensurações ecocardiográficas foram o modo M e bidimensional/(2DE) (LUSK; ETTINGER, 1990; O'GRADY et al., 1986; SISSON, 1983; THOMAS, 1984).

As mensurações ecocardiográficas foram realizadas segundo a metodologia baseada na superfície corpórea do animal. Determinou-se o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, o volume sistólico final do ventrículo esquerdo, o septo interventricular e a espessura do ventrículo esquerdo. Avaliou-se o movimento da parede e a contração segmentar do ventrículo esquerdo. Foram calculadas também a função sistólica e a fração de ejeção (BOON et. al, 1983; FEIGENBAUM, 1970; LOMBARD, 1984). Para a determinação dos parâmetros acima citados foi utilizado o aparelho de ultra-sonografia marca Hitachi® modelo EUB-515-A, com recursos de "Doppler" pulsátil, contínuo e colorido, com transdutor de alta densidade (192 cristais) e frequência de 3.0 ou 5.0 Mhz. Os exames foram registrados sob a forma de fotos, realizadas por *printer* da marca Sony®, modelo UP-890 CE.

Para a realização deste exame, os animais tiveram a região torácica tricotomizada em toda a sua extensão.

O posicionamento foi realizado segundo Pipers et al. (1991), utilizando-se para tanto uma mesa apropriada, com abertura central, por onde passava o transdutor. Assim, quando da realização de cortes do lado direito, o animal era posicionado em decúbito lateral direito e, na realização dos cortes do lado esquerdo, em decúbito lateral esquerdo.

Para evitar a interferência de ar na imagem, utilizava-se gel para ultra-som, aplicado entre a superfície do transdutor e a parede torácica.

Cortes do ecocardiograma bidimensional - modo B:

As incidências-padrão de ecocardiografia bidimensional foram obtidas com o animal em decúbito lateral esquerdo, a partir da parede torácica direita, entre o 3° e o 7° espaços intercostais esquerdos, a uma distância aproximada de 4 cm do esterno. Ao se colocar o transdutor entre o 3° e 4° espaços intercostais esquerdos, denominou-se esta localização de para-esternal cranial esquerda, e quando o transdutor era colocado entre o 5° e o 6° espaços intercostais, de para-esternal caudal esquerda (THOMAS, 1984).

A partir da localização para-esternal caudal esquerda, obtinha-se o corte longitudinal duas câmaras, onde foram observados ventrículo esquerdo, valva mitral e átrio esquerdo. Para a obtenção deste corte, o plano do feixe de ultra-som estava orientado obliquamente por sobre o tórax e, ligeiramente, caudal. Rotacionando-se o transdutor 45 a 60 graus no sentido anti-horário, o plano do feixe ficava mais paralelo ao eixo longo do corpo, sendo possível visibilizar o ventrículo esquerdo, incluindo o ápice e a via de saída, a valva aórtica e a aorta ascendente proximal, bem como a valva mitral e o átrio esquerdo.

Rotacionando-se um pouco mais o transdutor, obtinha-se o corte apical de quatro câmaras, septos atrial e ventricular e valvas atrioventriculares.

Levando-se o transdutor um ou dois espaços intercostais cranialmente, entre o 3° e 4° espaços, lateralmente ao esterno, obtinha-se a localização para-esternal cranial esquerda. O plano do feixe de ultra-som era orientado ao longo do corpo, com ligeira angulação. A partir daí, obtinham-se três cortes: o longitudinal do

ventrículo esquerdo, valva aórtica e aorta ascendente; incluídas as imagens oblíquas da via de saída do ventrículo direito e parte da valva mitral e átrio esquerdo. Angulando-se, ligeiramente, o transdutor para a esquerda, obtinha-se o segundo corte, longitudinal da via de saída do ventrículo direito, valva pulmonar e artéria pulmonar, com a valva pulmonar localizada na posição de 1 a 2 horas. Na porção mais inferior da imagem, visibilizavam-se partes do átrio esquerdo, valva mitral e ventrículo esquerdo (BOON, 1998).

Angulando-se novamente o transdutor e dirigindo-se o feixe de ultra-som para a direita, obtinha-se o terceiro corte, longitudinal do átrio direito, valva tricúspide e parte da via de entrada do ventrículo direito.

Para a realização dos cortes transversos, a melhor localização do transdutor encontrava-se entre o 4° e 5° espaços intercostais direitos, à aproximadamente 5 cm, lateralmente ao esterno (MOISE, 1988). As imagens foram obtidas com o plano do feixe de ultra-som perpendicular ao eixo longo do coração e paralelo a uma linha traçada, entre a crista ilíaca direita e a articulação úmero-rádio-ulnar direita. Angulava-se o transdutor do ápice à base do coração, obtendo-se diversos cortes: com o feixe na porção apical, o ventrículo esquerdo apresentava-se circular, não se observando bem o ápice do ventrículo direito. Indo em direção à base, na altura dos músculos papilares, estes eram visibilizados projetando-se para dentro da cavidade ventricular esquerda, de formato circular, podendo-se observar uma porção maior do ventrículo direito. Mais acima, observava-se a valva mitral, com seu folheto anterior e posterior, sendo semicircular na diástole, e como uma linha irregular na sístole. Neste corte, caracterizava-se bem o ventrículo direito, com formato de meia lua (MOISE, 1988; MORCEF, 1996; THOMAS, 1984).

Angulando-se, ainda mais o transdutor, e rotacionando-se ligeiramente em sentido horário, observava-se a valva aórtica, com suas três cúspides, dispostas em formato de Y na diástole. A aorta aparecia com o átrio esquerdo, ao lado, na posição de 5 a 9 horas, e átrio e ventrículo direitos, na posição de 9 a 12 horas. Na posição de 3 a 5 horas, observa-se um corte longitudinal da via de saída do ventrículo direito, valva pulmonar e artéria pulmonar proximal.

Ecocardiograma unidimensional - modo M:

O modo M foi obtido a partir de cortes transversos (O'GRADY et al., 1986). A partir do corte transversal ao nível dos músculos papilares, obtinha-se a imagem em modo M, a partir da qual foram realizadas as seguintes mensurações: dimensão interna do ventrículo esquerdo, na sístole e diástole, e espessura da parede do ventrículo esquerdo. Media-se também o diâmetro da cavidade ventricular esquerda, durante a sístole (BOON, 1998; LOMBARD, 1984; MOISE, 1988; MORRISON, 1992). A partir de tais medidas, podia-se calcular a função sistólica e a fração de ejeção.

Para a avaliação da separação septal do ponto E (SSPE) do folheto anterior da válvula mitral, o feixe de modo-M era devidamente posicionado em corte transversal do ventrículo esquerdo, ao nível da válvula mitral (PIPERS et al. , 1991).

Com o corte em nível da valva mitral, avaliavam-se os movimentos de abertura e fechamento da mesma, e a excursão dos folhetos (THOMAS, 1984).

O corte seguinte demonstrava a aorta, com suas cúspides em movimento. O diâmetro da aorta era medido no final da diástole, enquanto que a cavidade atrial determinada no ponto de máxima excursão da parede posterior da aorta (BOON, 1998; MORCEF, 1996). A partir do diâmetro da aorta e do átrio esquerdo, calculava-

se a relação Ao/AE (aorta/ átrio esquerdo). Rotacionando-se, ligeiramente, o transdutor a aorta aparecia com formato circular, com suas cúspides no centro, e o átrio esquerdo logo abaixo. A partir deste corte era realizado o modo M, que permitia as mensurações do diâmetro da aorta e átrio esquerdo.

Ecocardiograma "Doppler":

Esta parte do exame foi avaliada para descartar animais que, no tempo 0, apresentassem alteração nos parâmetros avaliados.

Valva pulmonar

A avaliação do fluxo ao nível da valva pulmonar foi realizada a partir do corte transverso, com o transdutor localizado na posição para esternal direita do tórax; a valva pulmonar aparecia na posição de 3 a 5 horas (THOMAS, 1984). O cursor era colocado paralelamente ao fluxo de sangue. No "Doppler" pulsátil, o volume de amostragem era posicionado abaixo das cúspides, com o intuito de avaliar o fluxo na artéria pulmonar.

Valva aórtica

A partir do corte apical, onde se visualizavam as quatro câmaras, angulava-se ligeiramente o transdutor, com o objetivo de incluir a aorta e sua respectiva valva (BOON, 1998; MORCEF, 1996; THOMAS, 1984). Analogamente ao que foi feito com a valva pulmonar, o cursor era colocado paralelamente ao fluxo sanguíneo e o volume da amostragem posicionado antes das cúspides valvares, no caso da avaliação do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou, após as cúspides, em caso de avaliar o fluxo na aorta ascendente (DARKE et al., 1993, HAGIO; OTSUKA, 1987; THOMAS, 1984):

Valva mitral

O "Doppler" foi realizado a partir do corte apical quatro câmaras, alinhando-se o cursor ao fluxo. O "Doppler" pulsátil foi utilizado posicionando-se o cursor paralelamente ao fluxo, com o volume de amostragem o interior do átrio esquerdo, logo abaixo dos folhetos (BOON, 1998; MORCEF, 1996).

Valva tricúspide

O fluxo da valva tricúspide também foi avaliado a partir do corte apical quatro câmaras, de forma idêntica ao exame descrito para a valva mitral.

Os cálculos realizados nos modos M e Doppler estão dispostos abaixo :

Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo:

Modo M

- ✓ Fração de encurtamento ($\Delta d\%$)

Calculada subtraindo-se o diâmetro sistólico do diastólico do ventrículo esquerdo, e dividindo pelo diâmetro diastólico, vezes 100:

$$\Delta d\% = \frac{DdVE - DsVE}{DdVE} \times 100$$

- ✓ Volume e fração de ejeção

Obtido pela equação de Teicholtz em que:

Volume diastólico = $D^3 \times 7 / 2,4 + S$ → D= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

Volume sistólico = $S^3 \times 7 / 2,4 + S$ → S= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

Volume de ejeção = volume diastólico - volume sistólico

Fração de ejeção = $\frac{\text{volume diastólico} - \text{volume sistólico}}{\text{volume diastólico}} \times 100$

✓ Distância E-septo

Mensurada desde o ponto máximo da onda E da valva mitral até o septo interventricular (em cm).

A interpretação do exame foi realizada sempre pela mesma pessoa e sem o conhecimento, por parte dela, do grupo experimental do qual o animal fazia parte. Foram tomados como normais os índices descritos por Boon et al. (1983), Minors e O'Grandy (1998) e Pipers et al. (1991).

4.7 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A determinação das pressões arteriais sistólica e diastólica foi realizada por meio de esfigmomanômetro, manguitos da marca Dixtal[®], adequados ao tamanho do animal e aparelho “Doppler” vascular, marca Medmega[®], modelo DV 610.

A mensuração da pressão foi feita com o animal em decúbito lateral, acoplado o manguito, dos tipos neonatal e infantil, de diversas larguras, conforme a circunferência do membro torácico, sendo esta mensurada na região proximal de rádio-ulna, de acordo com as recomendações de Brown e Henik (1998), e o transdutor foi posicionado entre os coxins do carpo e metacarpo, sobre a artéria palmar do mesmo membro, permitindo avaliar o fluxo sanguíneo da artéria periférica, ao mesmo tempo que o manguito é inflado, realizando obstruções de diferentes intensidade no membro.

A determinação da pressão arterial sistêmica foi efetuada de acordo com metodologia já estabelecida (KITTLESON; KIENLE, 1998; KITTLESON; OLIVIER, 1983; LITTMAN; FOX, 1999). Foram realizadas três mensurações consecutivas, considerando-se a média aritmética dos três valores obtidos.

Todo procedimento era realizado pela mesma pessoa e sem o conhecimento, por parte dela, do grupo experimental do qual o animal fazia parte.

4.8 EXAMES LABORATORIAIS

Quando a anamnese e o exame físico sugeriam a possibilidade de diagnóstico de dirofilariose, realizava-se a pesquisa de antígeno de *D. immitis* (teste ELISA) (OTTO; JACKSON, 1983).

Procedeu-se também à avaliação hematológica por meio de hemograma completo, bem como bioquímica sérica, incluindo o perfil hepático⁴ (dosagens plasmáticas de aspartato aminotransferase - AST, alanino aminotransferase - ALT e fosfatase alcalina - FA) e o perfil renal (dosagem plasmática de uréia), segundo Tiffany et al. (1972) e creatinina, segundo Lustgarten e Wenk (1972). Para o hemograma, as amostras de sangue (1 ml) foram colhidas por punção da veia jugular direita e/ou esquerda e, imediatamente, acondicionadas em tubos contendo anticoagulante EDTA. A contagem global de hemácias e leucócitos foi realizada em contador automático⁵, a dosagem de hemoglobina por meio do hemoglobinômetro⁶ e

⁴ AST- método cinético em U.V., segundo I.F.C.C.(Kit número 736791)

ALT- método cinético em U.V., segundo I.F.C.C.(Kit Boehringer Mannheim número 1087576)

F.A.- método colorimétrico segundo S.C.E.(Kit Ames/Bayer número 6391)

⁵ Contador eletrônico DN-Vet marca Coulter

o volume globular pela técnica do microhematócrito⁷. As contagens diferenciais dos leucócitos foram efetuadas por microscopia óptica⁸ do esfregaço sangüíneo corado pelo Rosenfeld. As alíquotas de soro para as determinações das funções hepática e renal foram obtidas a partir de amostras de sangue (10 ml), colhidas por punção da veia jugular direita e/ou esquerda, e centrifugadas por 5 minutos a 5.000 rotações por minuto (r.p.m)⁹.

4.9 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS ANIMAIS (SCORE CLÍNICO)

O presente trabalho propõe uma classificação clínica dos animais com cardiomiopatia dilatada, com o intuito de uma avaliação mais objetiva do estado clínico de um animal, permitindo uma visão geral e um acompanhamento mais preciso da evolução do paciente.

A CMD idiopática é uma doença grave, de prognóstico reservado, cujos sintomas e alterações clínicas apresentados pelos cães variam de acordo com a intensidade da falência miocárdica. O objetivo do score clínico é classificar o estado clínico do animal baseando-se no número de sintomas e alterações clínicas que o paciente apresenta. Para o seu estabelecimento era necessário, primeiro, estabelecer quais sintomas e alterações clínicas eram mais freqüentemente observadas em cães com CMD idiopática, desde o início até estágios mais avançados da doença. Para tanto foram compilados os principais sintomas, achados clínicos e alterações nos exames complementares de cães com CMD idiopática

⁶ Hemoglobinômetro - Marca Celm

⁷ Microhematócrito - Marca Celm - MH

⁸ Microscópio - Marca Carl Zeiss Jena - Modelo Jenamed 2

⁹ Fanem - modelo Excelsa Babyl

relatados pela literatura especializada, de acordo com os mais consagrados livros-texto (Quadro 1). As informações foram tabuladas e analisadas com o intuito de estabelecer as alterações que mais freqüentemente são observadas em cães, compondo, desta forma, a tabela do escore clínico. Ao final da análise, 12 alterações clínicas foram citadas em 100% da literatura compilada, portanto considerou-se serem estas as alterações mais freqüentes e que, quanto maior o número de alterações presentes, pior o estado clínico do animal. Baseado nestas considerações propõe-se um escore clínico que busca, juntamente com outros parâmetros, uma avaliação mais precisa e objetiva do estado clínico do animal com CMD idiopática.

Com base na literatura atual, compôs-se um quadro de classificação contemplando as principais alterações clínicas observadas em cães com CMD, sendo que a presença de cada uma das alterações em um paciente equivale a um ponto e, conseqüentemente, quanto maior a pontuação pior o quadro clínico.

Após a primeira avaliação clínica e exames complementares (tempo 0), os animais foram medicados de acordo com o protocolo do grupo NT ou T, determinado por sorteio, e receberam uma pontuação de acordo com o escore clínico:

ESCORE CLÍNICO	
ALTERAÇÕES CLÍNICAS	PONTUAÇÃO
Tosse improdutiva “tipo engasgo”	1 ponto
Intolerância a exercícios	1 ponto
Dispnéia/taquipnéia	1 ponto
Quadro congestivo sistêmico (ascite, edema de membros, hidrotórax, etc)	1 ponto
Emagrecimento progressivo (caquexia)	1 ponto
Auscultação: propagação de sons cardíacos em campos pulmonares ou estertores pulmonares	1 ponto

Taquicardia supraventricular (taquicardia sinusal, taquicardia atrial, "flutter" atrial e fibrilação atrial)	1 ponto
Arritmias ventriculares	1 ponto
Índice radiográfico - VHS maior que 10,5	1 ponto
Aumento de radiopacidade dos campos pulmonares	1 ponto
Distancia E-septo maior que 0,7 no ecocardiograma	1 ponto
Fração de encurtamento menor que 25 % no ecocardiograma	1 ponto

Quadro 1 – ESCORE CLÍNICO - Principais alterações clínicas observadas em cães com CMD e respectiva pontuação - São Paulo, 2006

Atribuindo-se um ponto à presença de cada uma das alterações clínicas descritas e somando-se todas as alterações presentes, obtinha-se a classificação do animal no tempo 0, que poderia variar entre 0 e 12 pontos.

Foram realizadas avaliações sucessivas, após o início do tratamento, na 3ª semana, aos 3, 6 e 12 meses, respectivamente denominados tempos 1, 2, 3 e 4, onde novamente os animais eram classificados de acordo com o escore clínico já descrito.

Segue quadro com os livros-texto consultados e os sintomas, achados clínicos e alterações nos exames complementares citados pelos mesmos, em casos de cães com CMD idiopática.

Referência	Tosse	Intolerância a exercícios/ letargia	Dispnéia	Edema sistêmico	Caquexia	Anorexia	Síncope	Propagação ou estertores pulmonares	Taquicardia supraventr	Arritmias ventr.	VHS> 10,5	Opacificaçã o pulmonar	E-septo> 0,7	F.E.< 25 %
1	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
4	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
total	100%	100%	100%	100%	100%	40%	60%	100%	100%	100%	100 %	100%	100%	100%

Quadro 2 - Principais sintomas, achados clínicos e alterações nos exames complementares citados pela literatura, em casos de cães com CMD idiopática. Fontes: 1. Textbook of Veterinary Internal Medicine - Ettinger, S.J. and Feldman E. C.; 2005; 2. Medicina Interna de Pequenos Animais – Nelson, R. W., Couto, N.; 2001; 3. Manual of Canine and Feline Cardiology – Tilley, L.P. e Goodwin J.K.; 2001; 4. Enfermedades Cardiorrespiratorias del Perro y del Gato – Martín, M. e Corcoran, B.; 1999; 5. Afecções Cardiovasculares em Pequenos Animais – Belerenian, G.C., Mucha, C.J. e Camacho, A.A.; 2003 - São Paulo, 2006

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas análises descritivas para todas as variáveis quantitativas e qualitativas avaliadas, visando estabelecer o padrão característico verificados nos grupos comparativos, bem como verificação das pressuposições comumente utilizadas em análises de dados experimentais. Estas análises das estatísticas descritivas foram realizadas por meio de procedimento PROC UNIVARIATE do programa *Statistical Analysis System*, versão 9.1.3 (SAS, 1995).

Para avaliação das variáveis quantitativas contínuas (sobrevida, pressões sistólicas e diastólicas, frações de encurtamento e ejeção, VHS, frequência cardíaca, distância E-septo e escore clínico), segundo os grupos comparativos (não tratado *versus* tratados com carvediol) e os tempos avaliados, utilizou-se, o Método da Máxima Verossimilhança Restrita (RELM), por meio do procedimento PROC MIXED do programa supracitado, sendo as medidas avaliadas em um mesmo animal, consideradas como repetidas no tempo. Nestas análises adotou-se o seguinte modelo:

$$y_{ijkl} = \mu + A_i + G_j + T_k + GT_{jk} + e_{ijkl}$$

em que,

y_{ijkl} = valores observados na avaliação l , do animal no tempo k , de grupo comparativo j e particular do animal i ;

μ = constante inerente a todas observações;

A_i = efeito aleatório do i -ésimo animal, sendo $i = 1, 2, \dots, 49$ animais;

G_j = efeito do j -ésimo grupo comparativo, sendo $j = 1$ (controle) e 2 (tratados);

T_k = efeito do k-ésimo tempo de avaliação, sendo $k = 1$ (dia 0), 2(dia 21), ..., 4(dia 360);

GT_{jk} = efeito da interação do grupo comparativo j com o tempo de avaliação k ;

e_{ijkl} = efeito aleatório residual associado às observações na avaliação l , do animal no tempo k , de grupo comparativo j e particular do animal i ;

Para as variáveis quantitativas discretas (melhora clínica e classe funcional), utilizou-se Modelos Lineares Generalizados pressupondo distribuição binomial (ou multinomial) e função de ligação logística (ou logística acumulativa). As análises foram realizadas por meio do procedimento PROC GENMOD do programa supracitado, segundo grupos comparativos (controle *versus* tratados com carvediol) adotando-se o seguinte modelo:

$$y_{ijk} = g(x) = \mu + G_i + e_{ijk}$$

em que,

y_{ijk} = é a informação da melhora clínica (0=fracasso e 1=sucesso) ou a classe funcional (1=I, 2=II, 3=III e 4=IV);

$g(x)$ = é a função de ligação logística para melhora clínica (ou logística acumulativa para classes funcionais);

μ = constante inerente a todas observações;

G_j = efeito do j-ésimo grupo comparativo, sendo $j = 1$ (NT) e 2 (T);

e_{ijk} = efeito aleatório residual associado às observações.

5 RESULTADOS

Os resultados estão agrupados e apresentados de acordo com a relação entre as diferentes variáveis, de maneira que facilite a compreensão da influência, nos parâmetros clínicos avaliados no presente estudo, do acréscimo do carvedilol à terapia convencionalmente indicada para cães com CMD idiopática.

Frente a todos os dados obtidos durante o estudo optou-se em analisar sobrevida, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, classe funcional, VHS, fração de encurtamento, fração de ejeção, distância E-septo e escore clínico, por serem, segundo a literatura, os melhores parâmetros para avaliar o grau de insuficiência miocárdica na CMD idopática e sua evolução

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Ao final do trabalho haviam sido tratados e estudados 49 cães com CMD idiopática, dos quais 25 (vinte e cinco) com terapia convencional (digitálico, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos e dieta hipossódica) e os outros 24 (vinte e quatro) com a terapia convencional associada ao carvedilol.

Em relação ao sexo dos animais observou-se que, do total de animais, houve um predomínio de cães machos (73,5%) em relação às fêmeas (26,5%), sendo,

coincidentalmente, 18 (dezoito) o número de machos tanto no grupo T (tratados com carvedilol) como NT (não tratados com carvedilol).

Sexo	Grupo NT*	Grupo T**	Total
Machos	18 (36,7%)	18 (36,7%)	36 (73,5%)
Fêmeas	7 (14,3%)	6 (12,3%)	13 (26,5%)
TOTAL	25	24	49

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

Quadro 3 - Distribuição dos animais com cardiomiopatia dilatada, segundo sexo e protocolo terapêutico. – São Paulo - 2006

Analisando as raças dos animais estudados, observa-se o predomínio de cães das raças Cocker Spaniel, Doberman e Boxer, que juntos correspondem a mais de 46% de todas as raças estudadas. Um número proporcionalmente alto de animais das raças Old English Sheepdog, Dogue Alemão e Pastor Alemão, bem como sem definição racial, foi estudado e, apesar da inclusão dos animais nos grupos NT ou T ter sido aleatória, pode-se observar que todos os cães da raça Dogue Alemão foram tratados com carvedilol e todos da raça Pastor Alemão com terapia convencional.

Raça	Grupo NT*	Grupo T**	Total
Cocker spaniel	5	4	9 (18,36%)
Doberman	5	3	8 (16,33%)
Boxer	2	4	6 (12,24%)
Old English Sheepdog	2	3	5 (10,21%)
Sem definição racial (SRD)	4	1	5 (10,21%)
Dogue Alemão	0	5	5 (10,21%)
Pastor Alemão	4	0	4 (8,16%)
Weimaraner	1	0	1 (2,04%)
Fila Brasileiro	1	1	2 (4,08%)
Rottweiler	1	0	1 (2,04%)
Mastin Napolitano	0	2	2 (4,08%)
São Bernardo	0	1	1(2,04%)
TOTAL	25	24	49

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

Quadro 4 - Distribuição dos animais com cardiomiopatia dilatada, segundo caracterização racial e protocolo terapêutico – São Paulo - 2006

A idade média dos animais pertencentes aos grupos NT foi de 8,36 anos, já os cães do grupo T foi de 7,09 anos, não sendo observada diferença significativa entre ambas as idades médias.

Grupos	Grupo NT*	Grupo T**
Idade média (anos)	8,36	7,09

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

Quadro 5 - Idade média dos animais incluídos nos grupos não tratados e tratados com carvedilol. – São Paulo – 2006

Ao analisar o tempo máximo de acompanhamento e coleta de dados de cada animal, divididos nos grupo NT e T, denota-se um relativo equilíbrio em relação ao número de dados obtidos em todos os tempos de avaliação dos animais, menos no tempo inicial (T0), pois se observa um número elevado de animais do grupo NT, em relação ao grupo T (Quadro 6), que sobreviveram até 21 dias depois da sua inclusão no protocolo experimental, portanto houve somente a primeira coleta de dados destes animais. Na dosagem de carvedilol estabelecida, não foram registrados efeitos colaterais que provocassem a exclusão de animais do estudo.

Tempos experimentais	Grupo NT*	Grupo T**	total
T0	5	1	6
T1	8	9	17
T2	6	9	15
T3	4	2	6
T4	2	3	5
TOTAL	25	24	49

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

Quadro 6 - Distribuição do número de animais em relação ao grupo e ao tempo máximo em que se realizou a coleta de dados. – São Paulo – 2006

5.2 ANÁLISE QUALITATIVA GERAL DOS DADOS

Numa análise descritiva preliminar do conjunto de dados (Quadros 7 e 8), observa-se que os valores de pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a frequência cardíaca (FC) e o escore clínico apresentaram variações sutis, tanto nos animais do grupo sem carvedilol (NT) como no tratado com carvedilol (T), como pode ser constatado pelos desvios-padrão e coeficiente de variação, descritos no quadro a seguir; já a classe funcional (CF), a fração de encurtamento, fração de ejeção e a distância E-septo foram dados que tiveram moderada variação nos diferentes animais de ambos os grupos, NT e T. Apenas os valores de sobrevida apresentaram um coeficiente de variação elevado, acima de 90%, tanto no grupo NT como no T.

5.3 ANÁLISE DA SOBREVIDA DOS ANIMAIS

Quando se analisa a sobrevida média dos animais do grupo NT (113,09 dias) em relação ao grupo T (148,12 dias), observa-se um aumento de 30,9% na taxa média de sobrevida dos animais submetidos à terapia convencional associado ao carvedilol. Porém quando as médias são comparadas, estatisticamente, constata-se que, face à grande variabilidade dos dados demonstrados pelo desvio padrão e pelo coeficiente de variação descritos no quadro 7 e 8, verifica-se que as mesmas não são estatisticamente diferentes.

Dos 25 animais do grupo NT, dois (8%) permaneceram vivos após um ano de tratamento, enquanto no grupo T, dos 24, seis (25%) cães permaneceram vivos após um ano de tratamento.

Variável	N ⁽¹⁰⁾	Média	DP ⁽¹¹⁾	CV ⁽¹²⁾	V. min. ⁽¹³⁾	V. max. ⁽¹⁴⁾
Sobrevida⁽¹⁾	23	113,09	120,66	106,69	5,00	480,00
PAS⁽²⁾	64	13,03	2,40	18,44	7,00	18,00
PAD⁽³⁾	64	8,58	1,58	18,44	5,00	11,00
FC⁽⁴⁾	64	157,69	34,54	21,91	90,00	240,00
CF⁽⁵⁾	64	2,89	1,11	38,55	1,00	4,00
F. encurtamento⁽⁶⁾	64	17,50	5,30	30,30	8,40	31,60
F. ejeção⁽⁷⁾	64	34,07	12,84	37,67	0,20	62,80
Distância e-septo⁽⁸⁾	64	1,97	0,83	42,11	0,71	4,10
ESCORE⁽⁹⁾	64	6,41	1,53	23,88	3,00	9,00

(1): tempo de sobrevida em dias

(2): pressão arterial sistólica em mmHg

(3): pressão arterial diastólica em mmHg

(4): frequência cardíaca em batimento por minuto

(5): classe funcional

(6): fração de encurtamento em porcentagem

(7): fração de ejeção em porcentagem

(8): distância E-septo em centímetros

(9): escore clínico

(10): número de amostras analisadas

(11): desvio padrão

(12): coeficiente de variação

(13): valor mínimo do dado

(14): valor máximo do dado

Quadro 7 - Número de dados (N), média, desvio padrão (DP), coeficiente de variação (CV), valor mínimo e valor máximo das seguintes variáveis: sobrevida dos animais, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), classe funcional segundo NYHA (CF), fração de encurtamento, fração de ejeção, distância E-septo e escore clínico dos animais do grupo não tratado. – São Paulo – 2006

Variável	N ⁽¹⁰⁾	Média	DP ⁽¹¹⁾	CV ⁽¹²⁾	V. min ⁽¹³⁾	V. max ⁽¹⁴⁾
Sobrevida⁽¹⁾	17	148,12	135,88	91,74	46,00	600,00
PAS⁽²⁾	69	14,46	2,60	17,97	9,00	19,00
PAD⁽³⁾	69	9,28	1,78	19,20	6,00	14,00
FC⁽⁴⁾	69	156,36	46,62	29,82	70,00	280,00
CF⁽⁵⁾	69	2,41	1,03	42,96	1,00	4,00
F. encurtamento⁽⁶⁾	69	19,34	6,08	31,46	8,70	36,00
F. ejeção⁽⁷⁾	69	36,14	10,62	29,38	17,00	60,00
Distância e-septo⁽⁸⁾	69	1,89	0,69	36,70	0,70	4,60
ESCORE⁽⁹⁾	69	5,43	1,45	26,68	3,00	10,00

(1): tempo de sobrevida em dias

(2): pressão arterial sistólica em mmHg

(3): pressão arterial diastólica em mmHg

(4): frequência cardíaca em batimento por minuto

(5): classe funcional

(6): fração de encurtamento em porcentagem

(7): fração de ejeção em porcentagem

(8): distância E-septo em centímetros

(9): escore clínico

(10): número de amostras analisadas

(11): desvio padrão

(12): coeficiente de variação

(13): valor mínimo do dado

(14): valor máximo do dado

Quadro 8 - Número de dados (N), média, desvio padrão (DP), coeficiente de variação (CV), valor mínimo e valor máximo das seguintes variáveis: sobrevida dos animais, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), classe funcional segundo NYHA (CF), fração de encurtamento, fração de ejeção, distância E-septo e escore clínico dos animais do grupo tratado. – São Paulo - 2006

5.4 PRESSÕES ARTERIAIS SISTÓLICA E DIASTÓLICA

Pelo fato do carvedilol ser um bloqueador de receptores adrenérgicos, possuindo, conseqüentemente, efeitos vasodilatador, cronotrópico e inotrópico negativos, acredita-se ser importante avaliar seu efeito sobre as pressões arteriais sistólica e diastólica (PAS e PAD), respectivamente. Como demonstrado nos quadros 9 e 10 e nos gráficos 1 e 2, o medicamento em estudo não promoveu alterações nas pressões arteriais sistólicas e diastólicas quando comparado aos cães não medicados. Ao comparar a média da PAS do grupo NT com a do grupo T, sem considerar o efeito tempo, constata-se uma diferença significativa, porém fica claro que tal fato se deve a significativa diferença de médias observadas nos tempos T_0 e T_1 , que desvia a média geral da PAS do grupo NT e T para valores divergentes entre si. Quando porém nos tempos T_2 , T_3 e T_4 as médias da PAS se tornam estatisticamente iguais, percebe-se que os valores iniciaram diferentes (T_0 e T_1), mas com o decorrer da terapia os valores de PAS se tornaram iguais nos grupos NT e T.

tempo	NT* (média)	T** (média)
T0	124,1 ^a	139,6 ^b
T1	129,3 ^a	146,7 ^b
T2	136,0 ^a	149,1 ^a
T3	135,4 ^a	152,9 ^a
T4	120,0 ^a	151,6 ^a

valores em mmHg

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste de t de Student (P>0,05)

Quadro 9 - Comparação das médias das pressões sistólicas (em mmHg) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

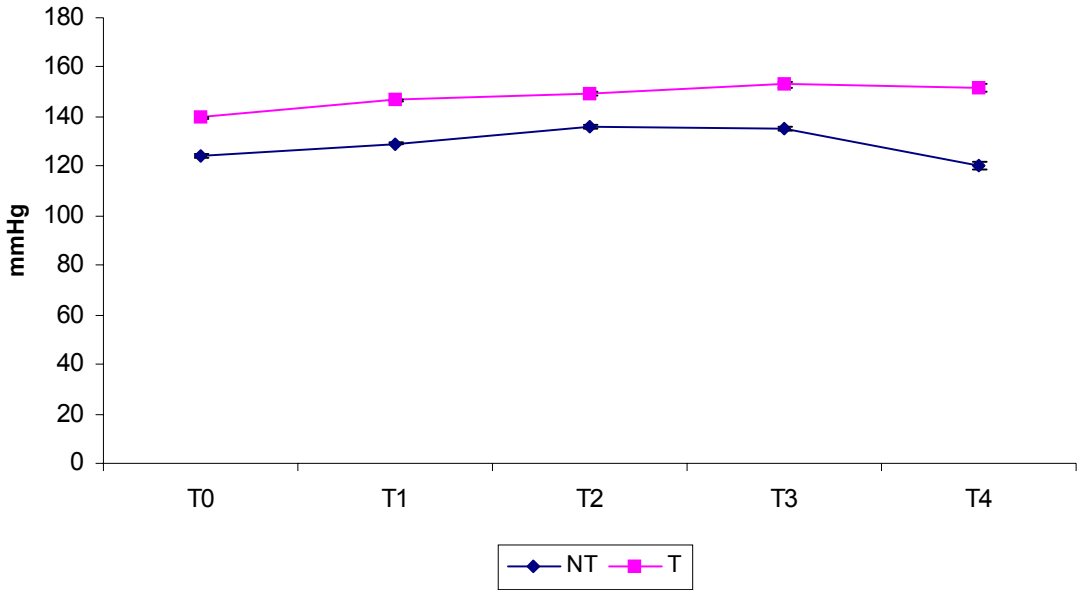


Gráfico 1 - Comparação das médias das pressões sistólicas entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

tempo	NT* (média)	T** (média)
T0	84,2 ^a	92,5 ^a
T1	85,6 ^a	91,2 ^a
T2	85,1 ^a	96,3 ^a
T3	85,7 ^a	97,1 ^a
T4	80,4 ^a	94,4 ^a

valores em mmHg

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste *t* de Student (P>0,05)

Quadro 10 - Comparação das médias das pressões diastólicas (mmHg) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006

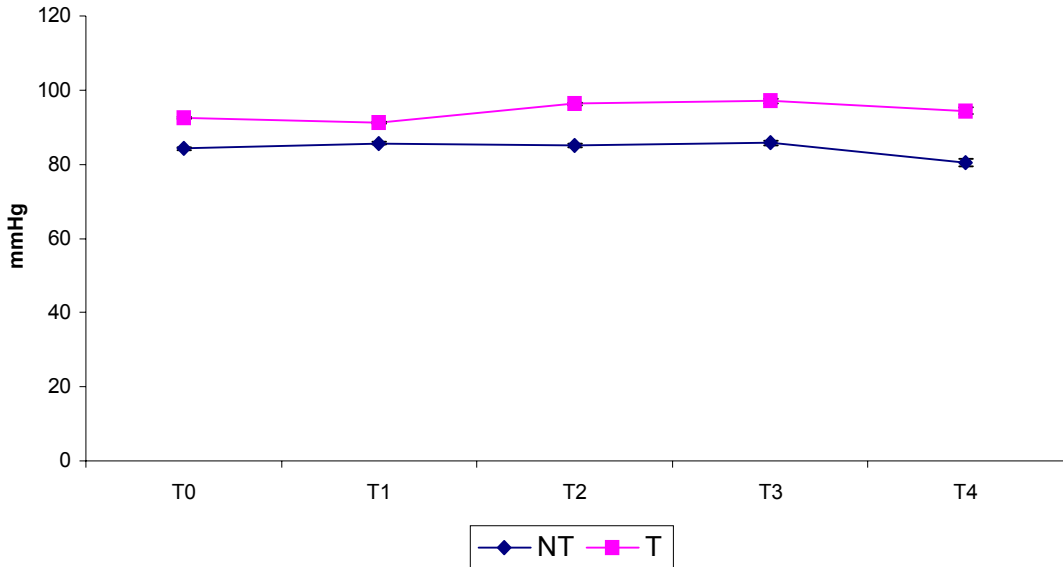


Gráfico 2 - Comparação das médias das pressões diastólicas entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

5.5 FREQUÊNCIA CARDÍACA

Os resultados relativos à frequência cardíaca (FC) demonstraram que não houve diferença significativa na média do referido parâmetro clínico entre os grupos, ou seja, cães tratados e não tratados com carvedilol iniciaram o protocolo com uma FC estatisticamente igual e mantiveram-na, por todo período de avaliação. Observou-se, entretanto, uma redução das médias de FC nos dois grupos com o decorrer do tempo; porém quando da comparação das médias, dentro do próprio grupo, no grupo NT houve uma redução gradual entre as médias de T_0 , T_1 , T_2 , T_3 e T_4 , caracterizando, portanto, uma queda gradativa na FC. Já no grupo T, houve diferença significativa entre as médias de T_0 e T_1 , T_0 e T_2 , T_0 e T_3 e T_0 e T_4 , indicando uma queda inicial da FC (entre T_0 e T_1) e a posterior manutenção desta queda inicial, pois não houve diferença entre as médias de T_1 , T_2 , T_3 , e T_4 . O quadro 11 demonstra que, no comportamento da FC durante o tratamento dos animais, ocorre uma redução gradativa da FC no grupo NT e uma redução significativa, nas três primeiras semanas do tratamento com carvedilol (entre T_0 e T_1), no grupo T que depois se estabiliza, mantendo a médias da FC igual durante os outros tempos.

Tempo	NT*		T**	
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
T ₀	169,50 ^a	7,92	182,87 ^a	7,95
T ₁	157,54 ^a	8,35	144,42 ^a	8,08
T ₂	134,31 ^a	11,11	149,19 ^a	9,96
T ₃	149,76 ^a	15,02	124,87 ^a	16,13
T ₄	148,27 ^a	25,41	119,71 ^a	21,30

valores em batimento por minuto (bpm)

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste *t* de Student ($P > 0,05$)

Quadro 11 - Comparação das médias e desvios-padrão das freqüências cardíacas (em bpm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados – São Paulo - 2006

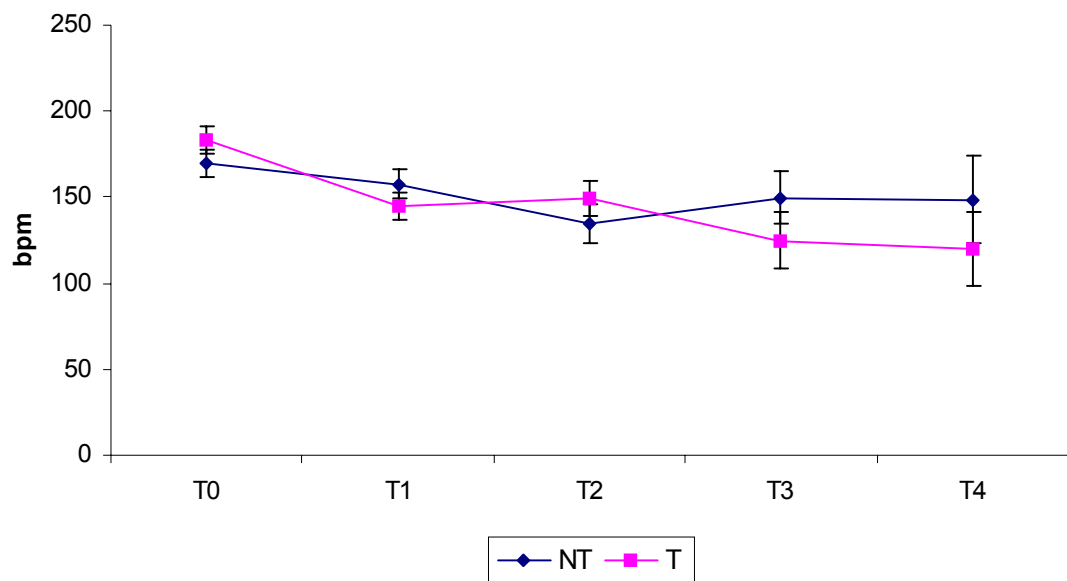


Gráfico 3 - Comparação das médias e desvios-padrão das freqüências cardíacas (bpm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

5.6 EXAME RADIOGRÁFICO (*VERTEBRAL HEART SIZE - VHS*)

Como demonstrado no quadro 12, todos os animais que compuseram os grupos experimentais apresentavam e continuaram a apresentar aumento da silhueta cardíaca, desvio dorsal da traquéia e, conseqüentemente, um VHS ("*vertebral heart size*") maior do que o valor considerado normal. A análise estatística demonstrou não haver diferença significativa entre as médias nos diferentes tempos e grupos.

Tempo	NT* (média)	T** (média)
T0	12,43 ^a	12,35 ^a
T1	12,45 ^a	12,40 ^a
T2	12,30 ^a	12,61 ^a
T3	12,50 ^a	12,92 ^a
T4	12,40 ^a	12,40 ^a

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas
médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste *t* de Student ($P > 0,05$)

Quadro 12 - Comparação das médias do VHS (*Vertebral Heart Size* segundo Buchanan e Bücheler, 1995) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

5.7 FRAÇÃO DE ENCURTAMENTO E FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO

De todos os parâmetros ecocardiográficos, a fração de encurtamento e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo demonstraram ser aqueles mais importantes na avaliação objetiva de cães com cardiomiopatia dilatada. Observou-se comportamento semelhante desses dois parâmetros, pois quando se compararam às médias das frações de encurtamento e de ejeção dos grupos NT e T, nos diferentes tempos, houve diferenças significantes entre as médias em T₃ e T₄, ou seja, somente após seis meses de tratamento com carvedilol é que se observou um aumento na fração de encurtamento e de ejeção em relação aos animais sem carvedilol. Outro dado interessante é que, tanto na fração de encurtamento como na de ejeção, ocorreu uma melhora significativa ($p < 0,05$) no grupo T com o decorrer do tratamento, fato não observado no grupo NT.

Tempo	NT* (média)	T** (média)
T0	16,02 ^a	16,13 ^a
T1	17,29 ^a	21,13 ^a
T2	18,70 ^a	21,42 ^a
T3	18,36 ^a	20,62 ^b
T4	18,34 ^a	25,10 ^b

valores em porcentagem (%)

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste *t* de Student ($P > 0,05$)

Quadro 13 - Comparação das médias das frações de encurtamento (f. encurtamento - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

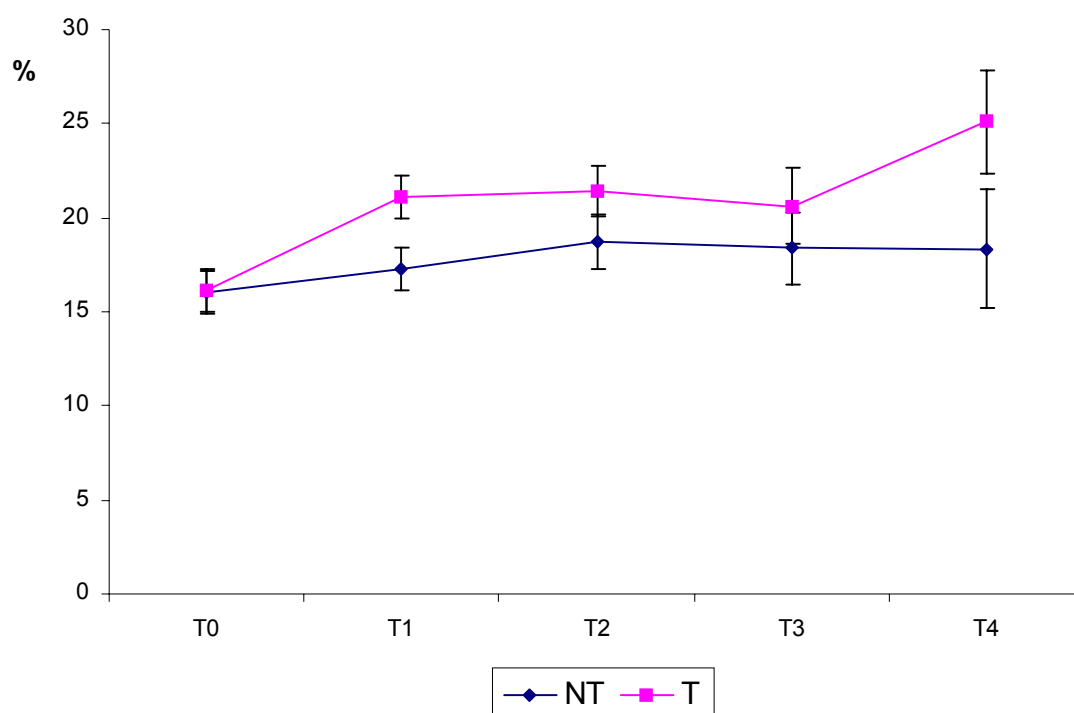


Gráfico 4 - Comparação das médias das frações de encurtamento (f. encurtamento - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

Tempo	NT* (média)	T** (média)
T0	31,92 ^a	32,63 ^a
T1	33,93 ^a	38,14 ^a
T2	37,62 ^a	38,53 ^a
T3	35,35 ^a	39,48 ^a
T4	36,14 ^a	44,95 ^b

valores em porcentagem (%)

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste *t* de Student ($P > 0,05$)

Quadro 14 - Comparação das médias das frações de ejeção (f. ejeção - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006

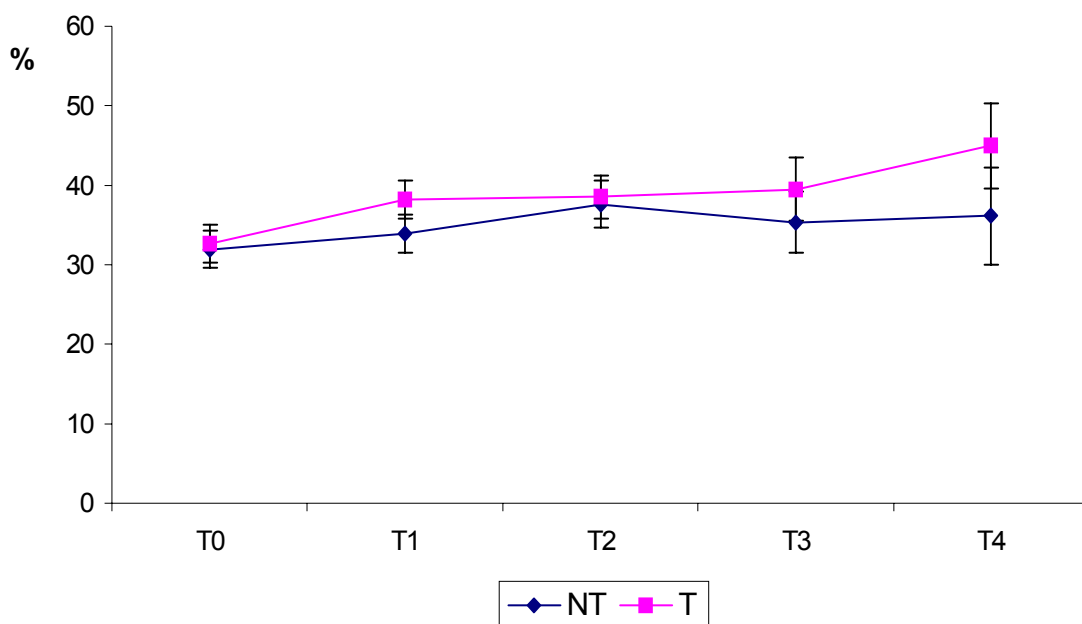


Gráfico 5 - Comparação das médias das frações de ejeção (f. ejeção - %) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

5.8 PONTO MÁXIMO DO MOVIMENTO DE ABERTURA DO FOLHETO SEPTAL OU ANTERIOR DA VALVA MITRAL (PONTO E) AO SEPTO INTERVENTRICULAR – DISTÂNCIA E-SEPTO

O ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular, a chamada distância E-septo, é diretamente proporcional à dilatação ventricular esquerda, pois com o aumento da sua via de saída, a valva mitral, que se situa numa posição relativamente posterior, terá seu folheto septal ou anterior afastado do septo interventricular.

Numericamente, houve uma redução da distância com o decorrer dos tempos porém, não foram observadas alterações estatisticamente significantes entre as médias da distância E-septo quando da comparação dos dois grupos experimentais (NT e T) e dos tempos T_0 e T_4 no mesmo grupo; portanto, não se observou alteração do referido parâmetro ecocardiográfico em decorrência do tratamento e da evolução do quadro mórbido.

Tempo	NT*		T**	
	média	desvio padrão	média	desvio padrão
T0	2,15 ^a	0,16	1,86 ^a	0,16
T1	2,06 ^a	0,16	1,89 ^a	0,16
T2	1,94 ^a	0,20	1,72 ^a	0,19
T3	1,87 ^a	0,27	1,74 ^a	0,28
T4	1,67 ^a	0,44	1,52 ^a	0,38

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas
médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste *t* de Student (P>0,05)

Quadro 15 - Comparação das médias e desvios padrão do ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular (distância E-septo - cm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006

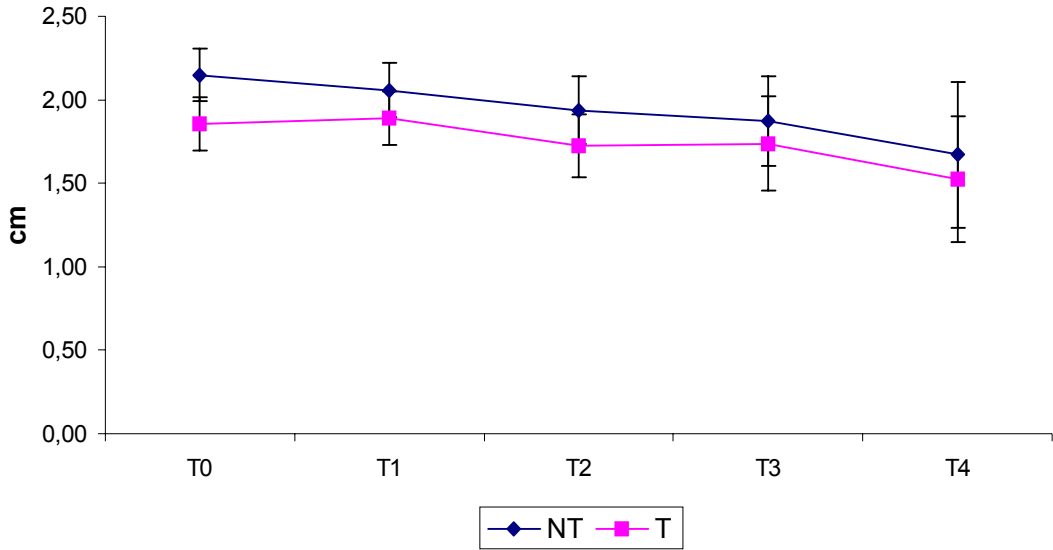


Gráfico 6 - Comparação das médias do ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular (distância E-septo - cm) entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

5.9 ESCORE CLÍNICO

O escore clínico proposto no presente estudo é uma maneira de avaliar objetivamente o conjunto de dados obtidos por meio dos exames clínico e complementares de animais com cardiomiopatia dilatada idiopática, pois partindo do princípio de que quanto maior o número de sintomas e alterações clínicas características da CMD idiopática o animal apresentar, maior será sua pontuação no escore clínico proposto e, conseqüentemente, pior sua disfunção cardiovascular.

A tabela 16 mostra que no T_0 as médias do escore clínico dos animais dos grupos NT e T são iguais, enquanto que no T_1 (21 dias após o início ou não do tratamento com carvedilol), observa-se que a média dos animais do grupo T é significativamente menor que a dos animais do grupo NT ($p < 0,05$). Essa melhora no escore clínico obtido pelo grupo tratado com o carvedilol se acentua com o passar dos tempos, como mostra o gráfico 7, e as médias do grupo T, nos tempos T_1 , T_2 , T_3 e T_4 , continuam a ser significativamente menores que as do grupo NT ($p < 0,01$)

Tempo	NT*		T**	
	média	desvio padrão	média	desvio padrão
T0	7,06 ^a	0,27	6,63 ^a	0,27
T1	5,95 ^a	0,28	5,01 ^b	0,28
T2	6,03 ^a	0,37	4,57 ^b	0,33
T3	6,50 ^a	0,50	4,26 ^b	0,53
T4	6,81 ^a	0,84	4,11 ^b	0,71

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas
médias seguidas por uma mesma letra, em uma mesma linha, não diferem entre si pelo teste *t* de Student (P>0,05)

Quadro 16 - Comparação das médias e desvios padrão dos escores clínicos entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo – 2006

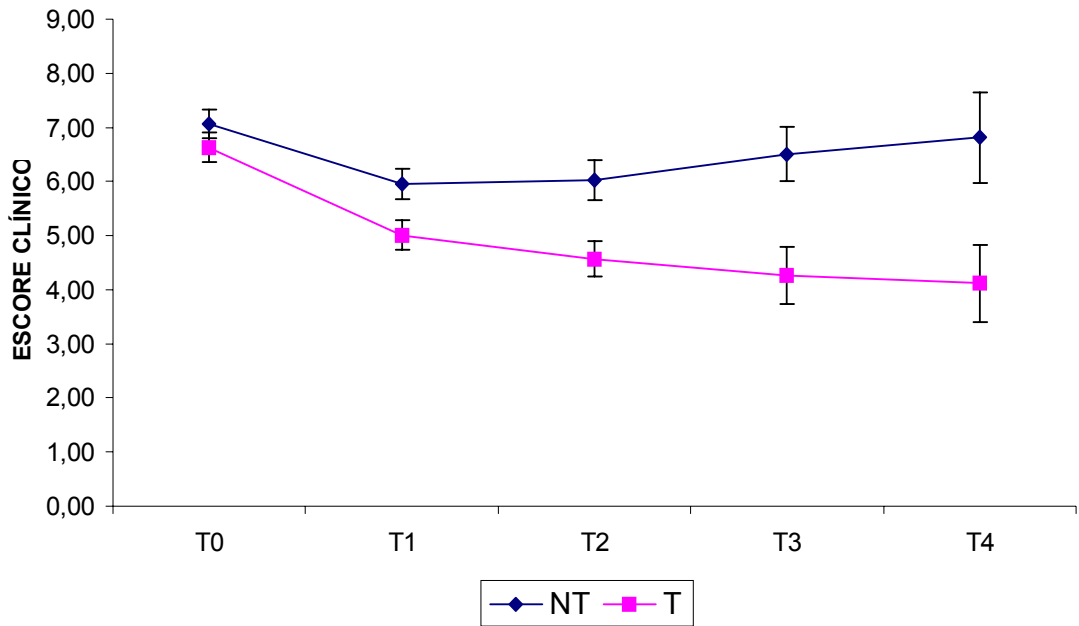


Gráfico 7 - Comparação das médias e desvios padrão dos escores clínicos entre os grupos não tratado (NT) e tratado (T), segundo os diferentes tempos avaliados. – São Paulo - 2006

5.10 CLASSE FUNCIONAL (SEGUNDO NYHA)

Com o intuito de avaliar a evolução clínica dos animais, utilizou-se como parâmetro a classe funcional, proposta pela New York Heart Association (NYHA). Analisando os dados observa-se que 75% dos animais que foram medicados com carvedilol apresentaram melhora na classe funcional, ao passo que sem o carvedilol apenas 40% melhoraram de classe. Permaneceram na mesma classe funcional 25% dos animais do grupo T e 56% do grupo NT. A piora na classe funcional só ocorreu em um animal no grupo NT.

Classe funcional	NT*	T**
Melhora	10 (40%)	18 (75%)
Inalterado	14 (56%)	6 (25%)
Piora	1 (4%)	0 (0%)
TOTAL	25 (100%)	24 (100%)

*NT: não tratado; **T: tratado com carvedilol 0,3 mg/kg/12-12 horas

Quadro 17 - Comparação entre os grupos NT e T em relação à evolução clínica dos animais utilizando como parâmetro a classe funcional proposta, pela New York Heart Association (NYHA) (melhora, inalterado ou piora significam diminuição, não modificação e aumento, respectivamente, da classe funcional no decorrer das avaliações). – São Paulo – 2006

5.11 DEMAIS DADOS

Todos os dados obtidos pelos exames físico, eletrocardiográfico, radiográfico e ecocardiográfico estão descritos, sob a forma de tabelas, nos anexos ao final do texto.

Acredita-se que os dados acima analisados permitem uma avaliação confiável das alterações cardiovasculares, da evolução clínica e da resposta terapêutica dos cães com CMD idiopática, tratados ou não com carvedilol.

Alguns dados como, sintomas apresentados, presença ou não de quadro congestivo, alterações detectadas à auscultação, alterações eletrocardiográficas, radiográficas ou ecocardiográficas, foram utilizados para a determinação da classe funcional e escore clínico, portanto foram, mesmo que indiretamente, analisados. Outra parte dos dados apresentados nas tabelas anexas são valores numéricos fornecidos pelos exames, que não contribuíram, isoladamente, com a avaliação dos animais no presente estudo, portanto, não foram submetidos à análise estatística.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo acompanhou 49 animais com diagnóstico de CMD idiopática, sem medicação prévia e cujos proprietários concordassem em realizar os retornos marcados e medicar corretamente o animal. A inclusão dos animais nos grupos experimentais foi feita alternadamente, ou seja foi indicada a terapia convencional (digitálico, drogas inibidores da ECA, diuréticos e dieta hipossódica) associada ao carvedilol para o primeiro paciente atendido, compondo, portanto o chamado grupo tratado ou T. O próximo animal, nas mesmas condições, foi incluído no grupo dos não tratados com carvedilol ou NT, e foi medicado apenas com a terapia convencional (digitálico, drogas inibidores da ECA, diuréticos e dieta hipossódica). O terceiro animal foi medicado com carvedilol, o quarto não e assim sucessivamente. Desta forma cada grupo foi formado por um processo de amostragem casual, ou seja randomizado, havendo um equilíbrio no número de animais de cada grupo.

Dois grupos de animais com mesmo diagnóstico, isto é com cardiomiopatia dilatada, foram estudados e acompanhados com o intuito de que o grupo não medicado com carvedilol (NT) servisse de controle para grupo medicado com carvedilol (T), permitindo, desta forma, avaliar o efeito do medicamento na terapia da CMD idiopática. Outra característica do estudo foi o de ser duplo-cego, pois nos atendimentos aos pacientes e nas interpretações dos exames complementares, os profissionais responsáveis não eram informados a que grupo o animal pertencia, garantindo, assim, uma isenção maior na avaliação do estado clínico do animal.

Segundo Packer (1996), em doses terapêuticas, o carvedilol apresentou-se seguro e com poucos efeitos colaterais, o que foi observado também no presente estudo, em que os animais demonstraram uma boa tolerabilidade ao carvedilol, quando ministrado na dose de 0,3 mg/kg de 12-12horas, pois não houve necessidade de excluir nenhum devido aos efeitos colaterais do fármaco. Abbot (2005) chegou a administrar doses de 0,54 mg/kg de 12-12horas, sem observar efeitos colaterais relevantes nos cães; Uechi (2002) ao medicar com carvedilol sete cães com insuficiência valvar, induzida experimentalmente, na dose de 0,4 mg/kg de 12-12horas, observou boa tolerância ao medicamento e reduções na frequência cardíaca, pressão arterial e função renal. Trabalhos em seres humanos (BRISTOL et al., 1996) e relatos não publicados de clínicos-veterinários sugerem existir uma forte relação entre dose e efeitos clínicos do carvedilol; no presente estudo optou-se por estudar o efeito da droga em dose fixa com o intuito de diminuir o número de variáveis estudadas, obtendo um número amostral adequado e conseqüentemente uma análise estatística confiável. Porém, frente aos resultados obtidos, torna-se interessante avaliar se doses maiores ou um aumento progressivo da dose de carvedilol poderia aumentar os benefícios clínicos para cães com CMD idiopática.

Frente aos resultados obtidos, pode-se afirmar que o carvedilol não provocou alterações no fluxo sanguíneo dentro do coração, pois insuficiências valvares secundárias à dilatação cardíaca, observadas nos animais com CMD idiopática, permaneceram inalteradas, exatamente como referido por Rahko (2005), em pacientes humanos.

Houve um evidente predomínio de animais machos acometidos pois, do total de animais incluídos no estudo, 73,5% eram machos e 26,5% fêmeas. No grupo NT, 72% eram machos e 28% fêmeas, enquanto que no grupo T 75% eram machos e 25% fêmeas. De acordo com Fox (1992), machos são mais freqüentemente acometidos que as fêmeas

por essa enfermidade cardíaca, numa proporção de dois machos para cada fêmea, sendo que no presente estudo observou-se uma relação parecida de, aproximadamente, três machos para cada fêmea.

Das raças de cães incluídas no estudo, Cocker Spaniel, Doberman e Boxer corresponderam a mais de 46% do total de animais, cinco (10,21%) dos animais não tinham definição racial e um pouco menos da metade dos animais eram das raças: Old English Sheepdog, Dogue Alemão, Pastor Alemão, Weimairaner, Fila Brasileiro, Rottweiler, Mastin Napolitano e São Bernardo. Sisson et al. (1999) e Miller e Calvert (1992) concordam que as três raças mais predispostas à CMD são: Cocker Spaniel, Doberman e Boxer, seguidas pelas raças grandes ou gigantes.

A idade dos animais estudados também foi semelhante àquela relatada pela literatura compilada pois, a idade média dos animais do grupo NT foi de 8,36 anos e a do grupo T de 7,09 anos, todos animais adultos ou adultos-jovem (KITTLESON; KIENLE, 1998; MEURS, 2005).

Do total de 25 animais do grupo NT, cinco foram avaliados apenas em T_0 , oito em T_0 e T_1 , seis até o T_2 , quatro até T_3 e dois foram até T_4 ; no grupo T, dos 24 animais, apenas um animal foi avaliado somente em T_0 , nove até T_1 , dois até T_3 e três até T_4 . Com o acréscimo do carvedilol à terapia convencional, houve um menor número de animais avaliados apenas em T_0 e um maior número de cães que sobreviveram para serem avaliados nos tempos T_2 e T_3 . A sobrevida e o número de animais vivos ao final do estudo são formas quantitativas de avaliar a perspectiva de vida obtida com ou sem medicamento. No presente estudo, a sobrevida dos animais do grupo NT foi de 113 dias e a do grupo T de 148 dias, mostrando um aumento de 30,9% na taxa média de sobrevida dos animais do grupo T em relação aos do grupo NT, sendo que no grupo NT, dos 25

animais, dois sobreviveram mais de um ano, período máximo de acompanhamento dos animais, enquanto que no grupo T, dos 24 animais, seis sobreviveram por mais de um ano. Resultados muito semelhantes foram obtidos em pesquisas multicêntricas realizadas com seres humanos usando carvedilol e outros beta-bloqueadores, a exemplo do COPERNICUS (WOLLERT; DREXLER, 2002), em que o carvedilol reduziu em 35% a taxa de mortalidade dos cardiopatas; do CIBIS II (LECHAT, 1999), em que o bisoprolol reduziu em 20% da taxa de mortalidade, do BEST (EICHHORN et al., 2001) uma redução de 10% da taxa de mortalidade com o bucindolol e do MERIT-HF (GHALI et al., 2002) que estudou o metoprolol e obteve uma redução de 34% na taxa de mortalidade (os trabalhos chamam de mortalidade quando deveriam chamar, a taxa mensurada, de taxa de letalidade).

Quanto da avaliação das pressões arteriais sistólica e diastólica, constatou-se tanto pela análise das médias descritas nos quadros 8 e 9 como pelas tabelas 1 e 2, que o carvedilol não provoca alterações significantes desses parâmetro clínicos. Esses resultados mostraram-se interessantes pois, vários autores referem-se aos efeitos vasodilatadores e inotrópico negativo do carvedilol (BRAUNWALD, E, 1997; HATTORI; NAKAYA; ENDOU, 1989; LASTE, 2001), sendo que este último efeito é um dos principais motivos da apreensão demonstrada pelos clínicos e pesquisadores na utilização de bloqueadores β -adrenérgicos em cardiopatas com insuficiência miocárdica, particularmente, em casos de CMD idiopática. Frente aos resultados obtidos, pode-se afirmar que, mesmo com os efeitos vasodilatador e inotrópico negativo induzidos pelos beta-bloqueadores, o carvedilol, em particular, foi bem tolerado pelo sistema cardiovascular, conseguindo manter uma relação adequada entre o débito cardíaco e a

resistência vascular periférica, suficiente para manter estável e dentro dos padrões de normalidade as pressões arteriais sistólica e diastólica dos cães medicados.

Diferentemente ao descrito na literatura compilada (BRAUNWALD, E, 1997; HATTORI; NAKAYA; ENDOU, 1989; LASTE, 2001), as médias das frequências cardíacas não apresentaram diferenças significativas quando da comparação entre os grupos NT e T. Porém, nos animais tratados com carvedilol, observou-se que, nas primeiras três semanas, ocorreu uma marcante redução da frequência cardíaca que, posteriormente, se estabilizou em patamares inferiores às frequências registradas no início da terapia. No grupo NT, as frequências cardíacas médias em T₀ e T₄ foram as mesmas que em T₀ e T₄ do grupo T, portanto houve redução da frequência no grupo NT, na mesma magnitude da observada no grupo T, entretanto esta redução foi gradativa, quando comparada ao grupo T. Não se pode afirmar que essa redução mais marcante da frequência cardíaca tenha efeitos deletérios para o sistema cardiovascular pois, mesmo com a diminuição do referido parâmetro eletrocardiográfico, não houve alterações na pressão arterial e tampouco piora clínica dos animais. Vale ressaltar que para animais com um grau mais avançado de insuficiência miocárdica, essa redução da frequência cardíaca pode levar a reduções importantes do débito cardíaco e, conseqüentemente, piora do quadro clínico do animal.

Rahko (2005) e Packer et al. (1996) estudaram pacientes humanos com insuficiência cardíaca moderada a severa e observaram que o carvedilol aumenta as frações de ejeção e de encurtamento. Chizzola et al. (2000), avaliando 30 pacientes humanos, obteve um aumento da média da fração de encurtamento de 13,3% para 15,2%. Embora no presente trabalho a espécie estudada seja diversa daquela avaliada por Chizzola et al. (2000), Packer et al. (1996) e Rahko (2005), pode-se perceber que os

resultados obtidos no presente trabalho são semelhantes àqueles observados pelos referidos pesquisadores, em seres humanos, pois as frações de encurtamento e ejeção apresentaram melhora evidente, isto é, enquanto animais do grupo NT tiveram um aumento da fração de encurtamento de 16,02%, em T₀, para 18,34% em T₄, os animais do grupo T apresentaram média de 16,13% em T₀ e, após um ano de tratamento (T₄), passaram para 25,10% de média. Em relação à fração de ejeção também se observou um significativo aumento em decorrência à adição do carvedilol ao tratamento convencional, pois o grupo NT com média de 31,92% em T₀ passou para 36,14% em T₄, enquanto que no grupo tratado houve uma melhora significativa de 32,63%, em T₀, para 44,95%, em T₄. Ao analisar os gráficos tanto da fração de encurtamento como de ejeção, nota-se que, principalmente após o T₃, ou seja, decorridos seis meses do início do tratamento com carvedilol, é que a melhora das frações se tornam mais evidentes. Em seres humanos o aumento da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo ocorre, segundo o estudo denominado CARIBE (CHIZZOLA et al., 2000), após dois meses de tratamento com carvedilol, porém no estudo os autores tratavam os pacientes com a dose máxima indicada ou suportada pelo paciente, enquanto que, no presente estudo, a dose foi intermediária, não havendo aumentos no decorrer do tratamento.

Quanto ao VHS (vertebral heart size) e o ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular, a chamada distância E-septo, ambos não sofreram modificações com o decorrer do tempo nos animais com CMD idiopática, tanto no grupo dos cães tratados como nos não tratados com carvedilol. Como esses dois parâmetros apresentam uma relação direta e proporcional com a pressão intracardíaca e, conseqüentemente, com o diâmetro cardíaco (BOON, 1998; LOMBARD, 1984; MOISE, 1988; MORRISON, 1992), pode-se supor que,

apesar da melhora clínica observada, não houve uma redução da silhueta e nem da cavidade cardíaca nos animais medicados com carvedilol, provavelmente por não ter ocorrido redução significativa na pré-carga (pressão intracavitária) a ponto de reduzir o diâmetro cardíaco. Um ponto interessante a ser abordado é que autores relatam efeitos inotrópico e cronotrópico negativos em animais e pessoas medicadas com carvedilol (BRAUNWALD, 1997; CALVERT; MEURS, 2000; SISSON et al., 1999), porém se tal efeito ocorresse nos animais do estudo, o VHS e a distância E-septo teriam aumentado, demonstrando um aumento proporcional da pré-carga e do quadro congestivo. Evidentemente estudos hemodinâmicos devem se realizados, permitindo aferir, de forma fidedigna, o comportamento da pressão intracavitária cardíaca durante a evolução da CMD idiopática em animais tratados com carvedilol ou não. Porém pode-se aventar a hipótese de que o carvedilol, no conjunto de suas ações, não altera a hemodinâmica cardíaca, mantendo-a igual a de animais não medicados com carvedilol.

O escore clínico visa tornar objetiva a avaliação clínica de animais com uma determinada doença, no caso a cardiomiopatia dilatada idiopática. Para tal, estabeleceu-se como critérios de avaliação os principais sintomas e alterações nos exames complementares, citados ou relatados pela literatura especializada. Ao estabelecer critérios numéricos para determinação da situação clínica de um paciente, além de classificá-lo, definindo desta forma a gravidade da doença, é possível comparar e acompanhar a evolução clínica do doente. Os resultados demonstram que, ao serem incluídos no estudo, os cães com CMD idiopática apresentavam o mesmo escore clínico, porém, após 21 dias de tratamento já se observava uma significativa melhora na média do escore clínico dos cães tratados em relação aos não tratados com carvedilol, melhora essa que se intensificou durante todo o estudo.

Quanto à evolução da classe funcional, as observações são semelhantes às realizadas quanto ao escore clínico, pois 75% dos animais do grupo T e 40% do grupo NT melhoraram de classe funcional (aumento de 87,5% no número de animais com melhora na classe), ao passo que 25% do grupo T e 56% do grupo NT não sofreram alterações de classe funcional (redução de 44,6% no número de animais com inalteração de classe). Fica claro, baseado na classe funcional, que o carvedilol associado à terapia convencional melhorou, clinicamente, a maior parte dos cães acometidos pela CMD idiopática. O trabalho multicêntrico CARIBE (CHIZZOLA et al., 2000) relata resultados semelhantes, pois no grupo placebo cinco pacientes permaneceram inalterados e dois apresentaram melhora em relação à classe funcional, ao passo que, medicados com carvedilol, quatro pacientes permaneceram inalterados e 11 melhoraram de classe funcional. Bocchi (1998) e Krum (1996), em ensaios com seres humanos, também observaram redução da classe funcional em pacientes medicados com carvedilol.

7 CONCLUSÕES

Fundamentando-se nos resultados obtidos no presente estudo, para as condições em que foi desenvolvido, conclui-se que:

- 1 – o β -bloqueador carvedilol, na dose de 0,3 mg/kg/12-12 horas, mostrou-se seguro e foi bem tolerado pelos animais que receberam a medicação;
- 2 - a adição do carvedilol à terapia, convencionalmente indicada para cães com CMD idiopática, resulta em aumento de 30,9% da sobrevida;
- 3 - a adição do carvedilol à terapia, convencionalmente indicada para cães com CMD idiopática, não causa alterações significantes nas pressões arteriais sistólica e diastólica, VHS e na distância E-septo;
- 4 - a adição do carvedilol à terapia, convencionalmente indicada para cães com CMD idiopática, reduz de forma marcante a frequência cardíaca, nos primeiros 21 dias de tratamento;
- 5 - a adição do carvedilol à terapia, convencionalmente indicada para cães com CMD idiopática, provoca aumento das frações de ejeção e de encurtamento, a partir de 180 dias do início da terapia;
- 6 - a adição do carvedilol à terapia, convencionalmente indicada para cães com CMD idiopática, causa reduções do escore clínico e da classe funcional (segundo NYHA).

REFERÊNCIAS

- ABBOT. J. A.; BROADSTONE, R. V.; WARD, D. L.; PYLE, R. L. Hemodynamic effects of orally administered carvedilol in healthy conscious dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 4, p. 637-41, 2005.
- BASIL, P.; GILL, E. A.; HOLESLOW, T. L.; BRISTOW, M. R. Relation of dose of carvedilol to reduction in QT dispersion in patients with mild to moderate herat failure secondary to ischemic or to idiopathic dilated cardiomyopathy. **The American Journal of cardiology**, v. 94, n. 11, p.1459-62, 2004.
- BELERENIAN, G. C., MUCHA, C. J. E.; CAMACHO, A. A. **Afecções cardiovasculares em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2003. p. 328.
- BOCCHI, F. A.; BACAL, F.; BELLOTTI, G.; CARRARA, D.; RAMIRES, J. A. Effects of carvedilo (beta1, beta 2, alpha 1 bloker) on refractory congestive heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, n. 2, p. 169-73, 1998.
- BOHN, F. K.; PATTERSON, D. F.; PYLE, E. L. Atrial fibrillation in dogs. **British Veterinary Journal**, v. 127, n. 5, p. 485-95, 1971.
- BONAGURA, J. D.; WARE, W. A. Atrial fibrillation in the dog: clinical findings in 81 cases. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 22, n. 2, p.111-20, 1985.
- BOON J. A. Acquired heart disease. In BOON, J. A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 261-382.
- BOON, J. A **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Willians & Wilkins, 1998. p. 478.
- BOON, J. A.; WINGFIELD, W. E.; MILLER, C. W. Echocardiographic indices in the normal dog. **Veterinary Radiology**, v. 24, n. 2, p. 214, 1983.
- BRAUNWALD, E Miocardiopatas. In: BRAUNWALD, E. **Tratado de medicina cardiovascular**. 5. ed. São Paulo: Roca, 1997. 2248 p.
- BRAUNWALD, H.; FRLYLAND, L.; HEXEBERG, E.; RYNNING, S. E.; BERGE, R. K.; GRONG, K. Carvedilol improves function and reduces infarct size in the feline myocardium by protecting against lethal reperfusion injury. **European Heart Pharmacology**, v. 314, n. 2, p. 99-107, 1996.
- BRISTOW, M. R.; GILBERT, E. M.; ABRAHAM, W. T.; ADAMS, K. F.; FOWLER, M. B.; HERSHBERGER, R. E.; KUBO, S. H.; NARAHARA, K. A.; INGERSOLL, H.; KRUEGER, S.; YOUNG, S.; SHUSTERMAN, N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival insubjects with chronic heart failure. **Circulation**, v. 94, n. 11, p. 2807-2816, 1996.

BUCHANAM, J. W.; BUCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Jornal of the America Veterinary Medical Association**, v. 206, n. 2, p. 194-199, 1995.

CAMACHO, A. A. Cardiomiopatia dilatada congestiva (CDC). In: BELERENIAN, G. C., MUCHA, C. J. E.; CAMACHO, A. A. **Afecções cardiovasculares em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2003, p. 158-61.

CARVERT, C. A.; MEURS, K.. CVT: update: Doberman Pincher occult cardiomyopathy. In: BONAGURA, J. D. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice**. Philadelphia: W.B. Saunder, 2000. p. 756-760.

CHIZZOLA, P. R.; FREITAS, H. F. G.; CALDAS, M. A.; COSTA, J. M.; MENEGHETTI, C.; MARINHO, N. V. S.; MANSUR, A. J.; RAMIRES, J. A. F.; BOCCHI, E. A. Efeitos do carvedilol na insuficiência cardíaca por cardiomiopatia dilatada. Resultado de estudo duplo-cego, randômico, com grupo placebo-controle (ESTUDO CARIBE). **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 74, n. 3, p. 233-37, 2000.

CICE, G.; FERRARA, L.; DANDREA, A.; DISA, S.; DI BENEDETTO, A.; CITTADINI, A.; RUSSO, P. E.; GOLINO, P.; CALABRO, R. Carvedilol increases two-years survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. **Journal of American College Cardiology**, v. 41, n. 9, p. 1438-44, 2003.

CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 579 p.

DARKE, P. G. G.; BONAGURA, J. D.; MILLER, M. Transducer orientation for Doppler echocardiography in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 34, p. 2-8, 1993.

DE MORAIS, H. A.; SCHWARTZ, D. S. Pathophysiology of heart failure. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.) **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed.. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. v. 2, p. 914-940.

DEWEILER, D. K.; PATTERSON, D. F. Prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. **Annals of the New York Academy Science**, v. 127, p. 481-516, 1965.

EDWARDS, N.J. **Bolton's handbook of canine and feline electrocardiography**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1987. 381 p.

EICHHORN, E. J.; DOMANSKI, M. J.; KRAUSE-STEINRAUF, H.; BRISTOW, M. R.; LAVORI, P. W. A trial of beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 22, p. 1659-67, 2001.

ELLIOT, P. Cardiomyopathy: diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. **Heart**, v. 84, n. 1, p. 105-12, 2000.

EMORINE, L. J.; MARULLO, S.; BRIEND-SUTREN, M. M.; PATEY, G.; TATE, K.; DELAVIER-KLUTCHKO, C.; STROSBERG, A. D. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1118-21, 1989.

ETTINGER, S. J.; FERDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. St Louis: Elsevier Saunder, 2005. v. 2, 1991. 2208 p.

FEIGENBAUM, A. **Echocardiography**. 5.ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994. p. 67

FEUERSTEIN, G. Z.; YUE, T. L.; CHENG, H. Y.; RUFFOLO, R. R. Myocardial protection by the novel vasodilating beta-blocker, carvedilol: potential relevance of anti-oxidant activity. **Journal of Hypertension Supplement**, v. 11, n. 4, p. S41-8, 1993.

FIORETTI, M.; DELLI CAPRI, E. Epidemiological survey of dilatative cardiomyopathy in dogs. **Veterinária**, v. 2, p. 81-90, 1988.

FOX, P. R. Moléstia do miocárdio. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3. ed. São Paulo: Malone, 1992. p.1153-1189.

GHALI, J. K.; PINA, I. L.; GOTTLIEB, S. S.; DEEDWANIA, P. C.; WIKSTRAND, J. C.; MERIT – HF Study Group Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol extended-release randomized interventional trial in heart failure (MERIT – HF). **Circulation**, v. 105, n. 13, p. 1585-91, 2002.

HAGIO, M.; OTSUKA, H. Pulsed Doppler ecocardiography in normal dogs and calves and three cases of valvular regurgitation. **Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 49, n. 6, p. 1113-1125, 1987.

HATTORI, Y.; NAKAYA, H.; ENDOU, M. Vascular effects of carvedilol, a new beta-adrenoreceptor antagonist with vasodilating properties in isolated canine coronary artery. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 13, p. 572-598, 1989.

HILL, B. L. Canine idiopathic congestive cardiomyopathy. **Compendium of Continuing Educacion Practice Veterinary**, v. 3, n.7, p. 615-21, 1981.

HOFFMAN, B. B.; LEFKOWITZ, R. J. Catecolaminas, drogas simpatomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In.: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, J. E. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. p. 146-182.

KALANT, H.; ROSCHLAU, W. H. E. **Princípio de farmacologia médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. Pulmonary arterial and systemic arterial hypertension. In: _____. **Small animal cardiovascular medicine**. St. Louis: Mosby, 1998. p. 433-448.

- KITTLESON, M. D.; OLIVIER, N. B. Measurement of systemic arterial blood pressure. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 13, n. 2, p. 321-336, 1983.
- KRUM, H.; GU, A.; WILSHIRE, C. M.; SACKNER, B. J.; GOLDSMITH, R.; MEDINA, N.; YUSHAK, M.; MILLER, M.; PACKER, M. Changes in plasma endothelin-1 levels reflect clinical response to beta-blockade in chronic heart failure. **American Heart Journal**, v. 131, n. 2, p. 337-41, 1996.
- LASTE, N. J. Cardiovascular pharmacotherapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, n. 6, p. 1231-1254, 2001.
- LECHAT, P. A cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS – II): a randomized trial. **Lancet**, v. 353, n. 9146, p. 9-13, 1999.
- LITTMAN, M. P.; FOX, P. R. Systemic hypertension: recognition and treatment. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 795-813.
- LOMBARD, C. W. Normal values of the canine M mode echocardiogram. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 10, p. 2015, 1984.
- LUSK, R. H. JR; ETTINGER, S. J. Echocardiographic techniques in dog and cat. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 26, n. 5, p. 473-88, 1990.
- LUSTGARTEN, J. A.; WENK, R. E. Simple, rapid, kinetic method for serum creatinine measurement. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 1419-22, 1972.
- MARTIN, M.; CORCORAN, B. **Enfermedades cardiorrespiratorias del perro y el gato**. 1. ed. Madrid: Ediciones Harcourt, 1999. 394 p.
- MEURS, K. M. Primary myocardial disease in the dog. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.) **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. v. 2, p. 1077-81.
- MILLER, M. S.; CALVERT, C. A. Special methods for diagnosing arrhythmias. In: TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p.289-319.
- MINORS, S. L.; O'GRADY, M. R. Resting and dobutamine stress echocardiographic associated with the development of occult dilated cardiomyopathy in healthy Doberman Pinscher dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 369-380, 1998.
- MOISE, N. S. Echocardiography. In: FOX, P. R. **Canine and feline cardiology**. New York: Churchill Livingstone, 1988. p. 113-156.
- MORCERF, F. A. **Ecocardiografia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. 671 p.

MORRISON, S. A.; MOISE, N. S.; SCARLETT, J.; MOHAMMED, H; YEAGER, A. E. Effect of breed and body weight on echocardiography values in four breeds of dogs of differing somatitype. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, n. 4, p. 220-224, 1992.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 1162 p .

O'GRADY, M. R.; BONAGURA, J. D.; POWERS, J. D.; HERNING, D. S. Quantitative cross-sectional echocardiography in the normal dog. **Veterinary Radiology**, v. 27, n. 2 , p. 34-49, 1986.

OLIVEIRA, P. J.; BJORK, J. A.; SANTOS, M. S.; LEINO, R. L.; FROBERG, M. K.; MORENO, A. J.; WALLACE, K. B. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. **Toxicology Applied Pharmacology**, v. 200, n. 2, p.159-68, 2004.

OTTO, F.; JACKSON, R. F. Heartworm disease. In: ETTINGER, S. J. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of dogs and cats**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1983. p.1014-38.

PACKER, M.; COLUCCI, W. S.; SACKNER-BERNSTEIN, J. D.; LIANG, C.; GOLDSCHER, D. A.; FREEMAN, I.; KUKIN, M. L.; KINHAL, V.; UDELSON, J. E.; KLAPHOLZ, M.; GOTTLIEB, S. S.; PEARLE, D.; CODY, R. J.; GREGORY, J. J.; KANTROWITZ, N. E.; LEJEMTEL, T. H.; YOUNG, S. T.; LUKAS, M. A.; SHUSTERMAN, N. H. (PRECISE STUDY GROUP) Double-blind, placebo-controlled study of the effects of Carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. **Circulation**, v. 94, p. 2793-99, 1996.

PALAZZUOLI, A.; QUATRINI, I.; VECCHIATO, I.; CALABRIA, P.; GENNARI, L.; MARTINI, G.; NUTI, R. Left ventricular diastolic function improvement by carvedilol therapy in advanced heart failure. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 45, n. 6, p.563-8, 2005.

PIPERS, F. S.; BONAGURA, J. D.; HAMLIN, R. L.; KITTLESON, M. echocardiography abnormalities of the mitral valve associated with left-side heart disease in the dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 179, n. 6, p. 580-586, 1991.

POOLE-WILSON, P. A.; CLELAND, J. G.; DI LENARDA, A. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. **European Journal Heart Failure**. v. 4, n. 3 , p. 321-9, 2002

RAHKO, P. S. An echocardiographic analysis of the long-term effects of carvedilol on left ventricular remodeling systolic performance, and ventricular filling patterns in dilated cardiomyopathy. **Echocardiography**. V. 22, n. 7, p. 547-54, 2005

SAS. USER'S GUIDE: Basic and Statistic. Cary: SAS, 1995. 1686 p.

SAWANGKOON, S.; MIYAMOTO, M.; NAKAYAMA, T.; HAMLIN, R. L. Acute cardiovascular effects and pharmacokinetics of carvedilol in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 1, p. 57-60, 2000.

SHIMOYAMA, H.; SABBAH, H. N.; BORZAK, S.; TANIMURA, M.; SHEVLYAGIN, S.; SCICLI, G.; GOLDSTEIN, S. Effect of β -blockade on left atrial contribution to ventricular filling in dogs with moderate heart failure. **American Heart Journal**, v. 131, n. 4, p. 772-777, 1996.

SISSON, D. The clinical evaluation of cardiac function. In: ETTINGER, S. J. (ed) **Textbook of veterinary internal medicine**. 8. ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1983. v. 2, p. 923-938.

SISSON, D. D.; THOMAS, W. P. Myocardial diseases. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.) **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. p. 995-1032.

SISSON, D.; O'GRADY, M. R.; CARVERT, C. A. Myocardial diseases of dogs. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 581-619.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

STEWART, S.; MCMURRAY, J. J.; HEBBORN, A.; COTAS, A. J.; PACKER, M. Carvedilol reduces the costs of medical care in severe heart failure: an economic analysis of the COPERNICUS study applied to the United Kingdom. **International Journal of Cardiology**, v. 100, n. 1, p. 143-9, 2005.

TARRÁGA, K. M. Medicamentos Antiarrítmicos. In.: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 261-265.

THOMAS, W. P. Two-dimensional, real-time echocardiography in the dog. **Veterinary Radiology**, v. 25, n. 7, p. 50-64, 1984.

TIFFANY, T. O.; JANSEN, J. M.; BRITO, C. A.; OVERTON, J. B.; SCOTT, C. D. Enzymatic kinetic rate and end-point analyses of substrate by use of a GEMSAEC fast analyses. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 8, p. 829, 1972.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470 p.

TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual of canine and feline cardiology**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. 533 p.

UECHI, M.; SASAKI, T.; UENO, K.; YAMAMOTO, T.; ISHIKAWA, Y. Cardiovascular and renal effects of carvedilol in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 64, n. 6, p. 469-75, 2002.

VITAL, M. A. B. F. Introdução ao sistema nervoso autônomo. In.: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 43-58.

WARE, W. A.; BONAGURA, J. D. Canine myocardial disease. In: KIRK, R. W. **Current Veterinary Therapy**. 9. ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. p.370-80.

WOLLERT, K. C.; DREXLER, H. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. **Circulation**, v. 106, n. 17 , p. 2164-66, 2002.

YAMADA, T.; FUKUNAMI, M.; OHMORI, M.; IWAKURA, K.; KUMAGAI, K.; KONDOH, N.; MINAMINO, T.; TSUJIMURA, E.; NAGAREDA, T.; KOTOH, K. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term β -blocker therapy? A histologic viewpoint. **Journal of American college of Cardiology**, v. 21, n. 3 , p. 628-633, 1993.

ANEXOS

Grupo	Número	sexo	raça	sobrevida	idade (anos)
NT	1	fêmea	Cocker	47	10
NT	2	fêmea	Pastor	46	11
NT	3	macho	Doberman	170	11
NT	4	macho	Doberman	15	8
NT	5	fêmea	Cocker	vivo	8
NT	6	macho	Cocker	150	8
NT	7	fêmea	Boxer	13	8
NT	8	macho	Doberman	86	7
NT	9	macho	OES	10	8
NT	10	macho	Doberman	480	10
NT	11	macho	OES	46	4
NT	12	macho	SRD	203	13
NT	13	macho	Pastor	300	9
NT	14	macho	Cocker	vivo	11
NT	15	fêmea	Doberman	5	6
NT	16	macho	Pastor	5	8
NT	17	fêmea	Pastor	30	9
NT	18	fêmea	Cocker	45	4
NT	19	macho	SRD	30	8
NT	20	macho	Weimairaner	240	8
NT	21	macho	Fila Bras	90	8
NT	22	macho	Boxer	210	12
NT	23	macho	SRD	30	10
NT	24	macho	SRD	100	5
NT	25	macho	Rottweiler	250	5

Legenda: SRD - sem raça definida

OES - Old English Seepdog

Quadro 18 – Características dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo - 2006

Grupo	Número	sexo	raça	sobrevida	idade (anos)
T	26	macho	Doberman	56	10
T	27	fêmea	Dogue Alemão	75	6
T	28	macho	Cocker	vivo	6
T	29	macho	Dogue Alemão	600	9
T	30	macho	Mastin	vivo	3
T	31	macho	São Bernardo	vivo	3
T	32	macho	SRD	140	
T	33	macho	Dogue Alemão	70	9
T	34	macho	Fila Brasileiro	140	6
T	35	macho	OES	170	6
T	37	macho	Boxer	180	10
T	38	macho	Dogue Alemão	140	2
T	39	fêmea	Cocker	60	7
T	40	macho	Cocker	vivo	3
T	41	macho	Dogue Alemão	70	7
T	42	fêmea	Mastin	46	8
	43	macho	OES	vivo	
T	44	fêmea	OES	vivo	11
T	45	macho	Boxer	130	10
T	46	macho	Doberman	180	8
T	49	fêmea	Boxer	115	7
T	50	macho	Cocker	330	11
T	51	fêmea	Boxer	80	6

Legenda: SRD - sem raça definida

OES - Old English Seepdog

Quadro 19 - Características dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo – 2006

Número	tempo	estado geral	mucosa	hidratação	palpação	pulso	ACP	PAS	PAD	CF
1	T0	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO III	120	80	IV
1	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	GALOPE	110	90	IV
2	T0	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO II	100	50	III
2	T1	ruim	normal	d leve	ndn	fraco	GALOPE	130	70	III
3	T0	bom	normal	normal	ndn	irreg	GALOPE	130	90	III
3	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	NORMAL	110	90	II
3	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	NORMAL	120	100	II
4	T0	ruim	hipoco	normal	ndn	fraco	SOPRO II	130	90	IV
4	T1	ruim	hipoco	normal	ndn	fraco	SOPRO II	140	80	IV
5	T0	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO I	150	90	I
5	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO I	150	90	I
5	T2	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO II	150	90	I
5	T3	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	130	80	I
5	T4	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	130	80	I
6	T0	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	130	90	IV
6	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	160	110	II
6	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	160	110	II
6	T3	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	160	110	II
7	T0	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO I	110	80	IV
8	T0	regular	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO I	130	90	IV
8	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	140	80	III
9	T0	ruim	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	70	70	IV
10	T0	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	120	80	II
10	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO VI	130	100	I
10	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	120	80	II
10	T3	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	160	90	II
10	T4	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO III	120	80	III
11	T0	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO I	150	110	II
11	T1	regular	normal	normal	ndn	normal	SOPRO I	150	110	II
12	T0	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	70	50	IV
12	T1	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	70	50	IV
12	T2	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	70	50	IV
13	T0	ruim	hipo	d leve	ndn	normal	HIPOFON	150	110	IV
13	T1	bom	normal	normal	ndn	fraco	HIPOFON	150	110	II
13	T2	bom	hipo	normal	ndn	fraco	HIPOFON	150	80	IV
13	T3	bom	hipo	d mod	ndn	normal	HIPOFON	110	80	II
14	T0	regular	hipo	normal	ndn	normal	NORMAL	120	80	III
14	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	120	80	III
15	T0	apático	hipoco	d.leve	ndn	fraco	NORMAL	120	90	IV
16	T1	regular	hipoco	normal	ndn	normal	NORMAL	90	70	IV
17	T0	reg	hipoco	normal	ndn	normal	SOPRO V	120	80	IV
17	T1	bom	hipoco	normal	ndn	normal	SOPRO V	120	80	II
18	T0	ruim	normal	normal	ndn	irreg	HIPOFON	150	100	IV
18	T1	regular	normal	normal	ndn	irreg	HIPOFON	160	110	IV

19	T0	regular	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	130	80	IV
20	T0	ruim	hiperem	normal	ndn	fraco	NORMAL	120	80	IV
20	T1	ruim	normal	normal	ndn	fraco	NORMAL	120	80	IV
20	T2	ruim	normal	normal	ndn	fraco	NORMAL	120	80	III
20	T3	bom	normal	normal	hepato/e splenom egalia	fraco	SOPRO II	120	80	II
21	T0	regular	normal	normal	ndn	normal	SOPRO IV	130	90	IV
21	T1	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO IV	160	100	II
21	T2	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO IV	130	90	II
22	T0	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO IV	130	80	II
22	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO IV	140	90	I
22	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO III	180	100	I
23	T0	regular	hipoco	normal	ndn	fraco	NORMAL	120	80	IV
23	T1	regular	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	140	70	III
24	T0	regular	normal	normal	ndn	fraco	NORMAL	140	100	VI
24	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	NORMAL	160	100	II
24	T2	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	160	100	II
25	T0	regular	normal	d.leve	ndn	fraco	SOPRO III	160	110	IV
25	T1	regular	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	100	60	IV
25	T2	regular	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO IV	150	80	III
25	T3	ruim	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO V	150	80	IV

Legenda:

d. leve - desidratação leve
hipoco - hipocorada
hiperem - hiperêmica
ndn - nada digno de nota

irreg - irregular

ACP - auscultação cardiopulmonar, classificação sopro
PAS e PAD - pressão arterial sistólica e diastólica
CF - classe funcional (segundo NYHA)

Quadro 20 - Características clínicas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo - 2006

Número	tempo	estado geral	mucosa	hidratação	palpação	pulso	ACP	PAS	PAD	CF
26	T0	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO III	120	80	IV
26	T1	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO III	110	90	II
27	T0	bom	normal	normal	ndn	fraco	NORMAL	100	90	III
27	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	100	80	I
28	T0	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO IV	150	100	III
28	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	170	100	I
28	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO I	130	90	I
28	T3	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO III	160	90	I
28	T4	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	160	90	I
29	T0	ruim	normal	normal	ndn	irreg	HIPOFON	170	100	IV
29	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	HIPOFON	170	110	II
29	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	HIPOFON	170	110	IV
30	T0	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO I	120	80	III
30	T1	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO I	120	80	II
30	T2	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO I	100	70	II
30	T3	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO I	110	80	II
30	T4	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO I	120	80	II
31	T0	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	170	90	III
31	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	130	70	I
31	T2	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	120	80	I
31	T3	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	120	70	I
32	T0	regular	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO IV	130	90	IV
33	T0	regular	hipoco	normal	ndn	fraco	SOPRO II	140	90	IV
33	T1	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO II	180	90	II
34	T0	regular	normal	normal	ndn	normal	SOPRO II	90	70	IV
34	T1	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO II	90	70	II
34	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	GALOPE	160	100	II
35	T0	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	180	120	II
35	T1	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	110	60	I
35	T2	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	110	60	II
36	T0	regular	hipo	normal	ndn	fraco	NORMAL	120	80	III
36	T1	regular	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	140	70	II
37	T0	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	140	80	I
37	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	120	70	I
38	T0	bom	normal	normal	ndn	irreg	NORMAL	170	120	IV
38	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	GALOPE	170	90	II
38	T2	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	170	120	II
39	T0	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	180	140	III
39	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	180	140	II
40	T0	ruim	normal	normal	ndn	fraco	NORMAL	130	90	IV
40	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO V	190	100	II
40	T2	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO V	140	100	II
40	T3	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO V	160	100	I

40	T4	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO V	160	100	I
41	T0	regular	hipoc	normal	ndn	irreg	HIPOFON	130	80	IV
41	T1	regular	normal	normal	ndn	irreg	HIPOFON	160	100	III
42	T0	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	140	70	IV
42	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	NORMAL	140	70	III
43	T0	regular	normal	normal	ndn	irreg	NORMAL	130	70	IV
43	T1	regular	normal	normal	ndn	irreg	NORMAL	130	70	III
43	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	GALOPE	170	100	III
43	T3	bom	normal	normal	ndn	irreg	NORMAL	170	120	III
44	T0	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	130	90	III
44	T1	bom	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	130	90	II
44	T2	regular	normal	normal	ndn	fraco	SOPRO III	140	90	II
45	T0	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO V	150	100	II
45	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	150	100	II
45	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	150	100	II
46	T0	ruim	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO III	130	90	IV
46	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	180	130	II
46	T2	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	180	130	II
49	T0	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO II	170	110	II
49	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO II	170	110	II
49	T2	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO II	160	100	II
50	T0	reg	hipo	normal	aum abd	normal	SOPRO IV	150	100	IV
50	T1	bom	normal	normal	ndn	normal	SOPRO III	150	100	IV
50	T2	caquexia	normal	d.leve	ndn	fraco	SOPRO IV	190	100	III
51	T0	regular	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO I	130	90	III
51	T1	bom	normal	normal	ndn	irreg	SOPRO II	170	100	I

Legenda: d. leve - desidratação leve
hipoco - hipocorada
hiperem - hiperêmica
ndn - nada digno de nota

irreg - irregular
ACP - auscultação cardiopulmonar, classificação sopro
PAS e PAD - pressão arterial sistólica e diastólica
CF - classe funcional (segundo NYHA)

Quadro 21 - Características clínicas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo - 2006

Número	tempo	FC (bpm)	Eixo (graus)	Ritmo	QRS (s)	QRS (mv)	onda T	seg ST	QT	RX - VHS
1	T0	180	30	TS	0,08	2,4	negativa	normal	0,18	12,8
1	T1	160	90-120	TS	0,07	2,2	negativa	infra	0,16	12,6
2	T0	200	60-90	FA	0,06	1,6	negativa	normal	0,16	13,2
2	T1	180	60-90	FA	0,08	2,5	negativa	normal	0,2	13,1
3	T0	200	60-90	FA	0,07	2,1	negativa	normal	0,15	12,7
3	T1	130	60-90	FA	0,08	2,4	negativa	normal	0,19	12,9
3	T2	140	60-90	FA	0,08	2,7	negativa	normal	0,2	13
4	T0	140	60-90	AS	0,07	2	negativa	normal	0,15	12,2
4	T1	150	60-90	AS	0,07	2,2	negativa	normal	0,16	12,4
5	T0	180	60-90	TS+VPCs	0,05	1,5	positiva	normal	0,2	12,2
5	T1	140	30-60	S+VPCs	0,04	1,9	negativa	normal	0,16	12,1
5	T2	120	30-60	AS	0,05	1,7	negativa	normal	0,16	11,5
5	T3	100	60-90	RS	0,05	1,7	negativa	normal	0,18	12,3
5	T4	120	30-60	AS	0,05	1,7	negativa	normal	0,16	12,5
6	T0	180	60-90	TS	0,08	3,2	negativa	normal	0,18	12,4
6	T1	140	60-90	RS	0,08	4	negativa	normal	0,18	12,4
6	T2	160	60-90	TS	0,07	3,8	negativa	normal	0,18	12,4
6	T3	160	60-90	TS	0,07	3,8	negativa	normal	0,18	12,5
7	T0	200	60-90	TS	0,07	1,2	negativa	normal	0,18	12,8
8	T0	160	60-90	TS	0,06	2,6	positiva	normal	0,18	12,7
8	T1	120	60-90	S+VPCs	0,06	1,9	negativa	normal	0,18	12,7
9	T0	160	60-90	FA	0,06	1,4	negativa	normal	0,16	11,6
10	T0	140	0-30	RS	0,06	1,3	negativa	infrades	0,2	12,3
10	T1	120	0-30	RS	0,06	1,3	negativa	normal	0,2	12
10	T2	118	0	S + VPCs	0,06	1,5	negativa	normal	0,18	12,5
10	T3	120	0-30	RS	0,05	1,3	negativa	normal	0,18	12,5
10	T4	140	0-30	RS	0,07	0,6	negativa	normal	0,18	12,3
11	T0	90	60-90	RS	0,06	2,6	negativa	infra	0,23	12,3
11	T1	160	60-90	RS	0,06	2,4	negativa	infra	0,22	12,5
12	T0	240	60-90	FA	0,06	1,5	negativa	normal	0,16	13
12	T1	200	90-120	FA	0,08	1,6	negativa	normal	0,19	13,2
12	T2	140	90-120	FA	0,07	1,1	negativa	normal	0,18	13,3
13	T0	131	60-90	RS	0,07	1,4	negativa	normal	0,18	11,8
13	T1	160	60-90	TS	0,07	1,9	negativa	infra	0,17	11,8
13	T2	131	60-90	RS	0,07	1,4	negativa	normal	0,18	11,9
13	T3	160	60-90	TS	0,07	1,9	negativa	infra	0,17	12
14	T0	200	60-90	TS	0,06	1,9	negativa	norma	0,16	10,9
14	T1	180	60-90	TS	0,07	1,6	negativa	norma	0,18	11
15	T0	116	60-90	RS	0,04	1,2	negativa	normal	0,20	13,5
16	T1	116	60-90	RS	0,04	1,2	negativa	normal	0,20	12,9
17	T0	180	60-90	FA	0,1	1,5	negativa	normal	0,8	12,9
17	T1	200	60-90	FA	0,06	1,7	negativa	normal	0,8	12,7
18	T0	220	60-90	TS	0,06	3	negativa	normal	0,18	13
18	T1	180	60-90	TS	0,06	2,1	negativa	normal	0,2	13,2

19	T0	120	60-90	RS	0,08	1,2	negativa	normal	0,215	12,8
20	T0	240	60-90	FA	0,08	2,2	negativa	normal	0,18	13,2
20	T1	240	60-90	FA	0,08	2,3	negativa	normal	0,18	13
20	T2	140	90-120	FA	0,06	2,2	negativa	normal	0,18	12,9
20	T3	200	90-120	FA	0,08	1,3	negativa	normal	0,16	12,9
21	T0	160	60-90	FA	0,08	0,9	negativa	normal	0,2	12,2
21	T1	190	60	FA	0,06	0,8	negativa	normal	0,16	12,1
21	T2	150	30-60	FA	0,08	1	negativa	normal	0,19	11,5
22	T0	150	60-90	AS	0,06	0,8	positiva	supra	0,22	11,5
22	T1	160	60-90	AS	0,06	0,9	positiva	normal	0,16	12,6
22	T2	100	60-90	AS	0,06	0,8	positiva	normal	0,2	12,3
23	T0	160	60-90	TS	0,06	3,5	bifásica	normal	0,18	12
23	T1	120	60-90	RS	0,08	2,4	bifásica	normal	0,18	12,2
24	T0	140	60-90	SN	0,08	1,9	negativa	normal	0,2	11,4
24	T1	160	60-90	TS	0,08	1,6	negativa	normal	0,18	11,2
24	T2	160	60-90	TS	0,08	1,8	negativa	normal	0,18	11,3
25	T0	200	60-90	FA	0,08	2,9	negativa	normal	0,2	13
25	T1	140	60-90	FA	0,09	2,9	negativa	normal	0,2	12,9
25	T2	140	60-90	FA	0,08	2,8	negativa	normal	0,18	12,8
25	T3	160	60-90	FA+VPC	0,09	2,4	negativa	normal	0,2	12,8

Legenda: FC - frequência cardíaca AS - arritmia sinusual
 TS - taquicardia sinusual RS - ritmo sinusual
 FA - fibrilação atrial VHS - *hertebral heart size*
 VPCs - contrações ventriculares prematuras

Quadro 22 - Características eletrocardiográficas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo, 2006

Número	tempo	FC	Eixo	Ritmo	QRS (s)	QRS (mv)	onda T	seg ST	QT	RX - VHS
26	T0	200	60-90	TS	0,06	2	negativa	normal	0,16	12,3
26	T1	140	60-90	RS+VPC	0,08	2,2	negativa	normal	0,19	13,8
27	T0	180	0-30	FA	0,03	1,1	negativa	normal	0,1	11,9
27	T1	100	0-30	FA	0,08	2,1	bifásica	normal	0,19	12
28	T0	280	60-90	FA	0,08	1,9	negativa	infra	0,14	12,2
28	T1	150	60-90	FA	0,08	2,9	negativa	normal	0,18	12,5
28	T2	180	60-90	FA	0,07	1,5	negativa	normal	0,18	12,4
28	T3	200	60-90	FA	0,07	2,8	negativa	normal	0,16	12,5
28	T4	180	60-90	FA	0,08	2,8	negativa	normal	0,16	12,4
29	T0	220	60-90	FA+VPCs	0,06	1,3	bifásica	infra	0,16	12,3
29	T1	100	60-90	FA+VPCs	0,06	1,9	positiva	normal	0,2	12,4
29	T2	100	60-90	FA+VPCs	0,06	1,9	positiva	normal	0,2	12,3
30	T0	180	60-90	FA	0,06	1,5	negativa	normal	0,16	13,1
30	T1	120	60-90	FA	0,08	1,5	negativa	normal	0,2	13,4
30	T2	120	60-90	FA	0,06	1,4	negativa	normal	0,16	12,5
30	T3	100	60-90	FA	0,04	1,4	negativa	normal	0,18	12,4
30	T4	100	60-90	FA	0,04	1,4	negativa	normal	0,18	12,5
31	T0	139	60-90	RS	0,07	2,1	negativa	normal	0,18	14
31	T1	120	60-90	RS	0,07	2,4	positiva	normal	0,18	13,8
31	T2	80	60-90	AS	0,08	2,1	bifásica	normal	0,24	13,8
31	T3	100	60-90	AS	0,05	1,8	negativa	normal	0,2	13,9
32	T0	180	60-90	FA	0,08	2,1	negativa	normal	0,17	12,8
33	T0	220	60-90	FA	0,07	2,6	negativa	normal	0,16	12,9
33	T1	240	60-90	FA	0,07	2,6	negativa	normal	0,16	12,5
34	T0	150	30-60	FA	0,06	1	negativa	normal	0,16	12
34	T1	120	30-60	FA	0,06	1,1	negativa	normal	0,2	11,8
34	T2	187	30-60	FA	0,06	1,7	negativa	normal	0,16	11,9
35	T0	170	60-90	FA	0,05	1,3	positiva	normal	0,2	13,8
35	T1	100	60-90	FA	0,05	2,1	positiva	normal	0,18	13,9
35	T2	140	60-90	FA + VPC	0,06	1,9	positiva	normal	0,19	13,7
36	T0	160	60-90	TS	0,06	3,5	bifásica	normal	0,18	12,5
36	T1	120	60-90	RS	0,08	2,4	bifásica	normal	0,18	13
37	T0	90	60-90	AS+APCs	0,07	0,9	negativa	normal	0,24	11,4
37	T1	70	60-90	AS	0,08	1,3	positiva	normal	0,28	12,2
38	T0	230	60-90	FA	0,08	1,8	negativa	normal	0,18	11,9
38	T1	153	60-90	FA	0,06	0,9	negativa	normal	0,16	11,8
38	T2	140	60-90	FA	0,07	2,2	negativa	infra	0,17	11,5
39	T0	190	0	TS+VPCs	0,02	0,4	positiva	normal	0,18	11
39	T1	200	0	TS+VPCs	0,03	0,4	positiva	normal	0,18	10,5
40	T0	140	60-90	RS+VPC	0,06	2,6	negativa	normal	0,20	12,2
40	T1	160	90	TS+VPCs	0,06	3,3	negativa	normal	0,16	12,5
40	T2	200	30-60	TS	0,06	1,3	negativa	normal	0,16	12,4
40	T3	120	60-90	AS	0,07	2,9	negativa	normal	0,16	12,5
40	T4	100	90	AS	0,05	1,8	negativa	normal	0,14	12,3

41	T0	230	60-90	FA	0,06	1,3	negativa	normal	0,18	10,7
41	T1	180	60-90	FA	0,07	1	negativa	normal	0,18	10,3
42	T0	220	60-90	FA	0,07	1,5	negativa	infra	0,18	13,5
42	T1	200	60-90	FA	0,08	1,3	negativa	infra	0,16	12,9
43	T0	180	60-90	TS	0,08	3,6	negativa	normal	0,18	13,2
43	T1	180	60-90	TS	0,07	2	negativa	normal	0,16	13,4
43	T2	200	60-90	TS	0,06	2,6	negativa	normal	0,16	13,1
43	T3	120	60-90	AS	0,07	2,4	negativa	normal	0,18	13,3
44	T0	260	60-90	FA	0,07	2,2	negativa	normal	0,16	13,7
44	T1	160	60-90	FA	0,06	1,8	negativa	normal	0,2	13
44	T2	120	60-90	FA+ CVP	0,08	1,8	positiva	normal	0,23	13,8
45	T0	140	60-90	AS	0,1	1,3	negativa	supra	0,25	12
45	T1	110	60-90	S	0,1	1,2	negativa	normal	0,23	12,5
45	T2	140	60-90	RS+VPCs	0,14	1,4	negativa	normal	0,24	12,3
46	T0	100	60-90	RS	0,08	2,1	negativa	normal	0,2	12,4
46	T1	160	60-90	TS	0,09	2,9	negativa	normal	0,22	12,3
46	T2	100	60-90	RS	0,08	2,1	negativa	normal	0,2	12,3
49	T0	130	60-90	AS+VPC	0,07	0,8	negativa	normal	0,18	12
49	T1	140	90	AS+VPC	0,06	0,9	negativa	normal	0,16	12,2
49	T2	150	60-90	AS	0,07	0,7	negativa	normal	0,18	12,4
50	T0	180	60-90	TS	0,06	2,2	negativa	infra	0,18	10,8
50	T1	180	60-90	TS	0,04	2	negativa	normal	0,14	10,9
50	T2	200	60-90	TS	0,05	2,5	negativa	normal	0,25	10,7
51	T0	220	60-90	TV	0,06	1,3	negativa	normal	0,2	11,8
51	T1	120	60-90	RS	0,06	1,3	negativa	normal	0,2	11,8

Legenda: FC - frequência cardíaca AS - arritmia sinusal
 TS - taquicardia sinusal RS - ritmo sinusal
 FA - fibrilação atrial VHS - *heretbral heart size*
 VPCs - contrações ventriculares prematuras

Quadro 23 - Características eletrocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo, 2006

Número	tempo	FC	Ritmo	Mitral	Tricuspide	Aortica	Pulmonar	Pericardio	Contr segm	Tam aorta	Tam AE
1	T0	162	TS	insuf	insuf	insuf	insuf	normal	hipocinesia	2,1	4,2
1	T1	160	TS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,1	3,82
2	T0	200	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,3	4,33
2	T1	170	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,52	5,88
3	T0	146	FA	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,24	3,78
3	T1	117	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,27	3,54
3	T2	90	FA	insuf	insuf	normal	normal	efusão	hipocinesia	2,24	4,54
4	T0	140	AS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,1	4,4
4	T1	140	AS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,1	4,4
5	T0	140	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,44	3,05
5	T1	143	RS+VPC	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,78	3,22
5	T2	123	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,12	2,82
5	T3	115	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,6	3,3
5	T4	105	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,53	3,15
6	T0	115	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,93	3,89
6	T1	113	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,95	3,47
6	T2	159	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,01	3,48
6	T3	159	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,01	3,48
7	T0	160	TS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,68	4,66
8	T0	164	TS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,45	4,34
8	T1	127	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,38	4,34
9	T0	130	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2	4,55
10	T0	98	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,75	3,54
10	T1	119	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,41	4,4
10	T2	124	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	3,08	3,82
10	T3	104	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,98	3,68
10	T4	110	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,8	3,8
11	T0	110	RS	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,35	3,4
11	T1	120	RS	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,56	2,7
12	T0	145	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,42	4,03
12	T1	146	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,24	4,2
12	T2	92	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,17	4,27
13	T0	126	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,74	6,02
13	T1	139	RS	normal	normal	normal	normal	efusão	hipocinesia	2,14	4,55
13	T2	103	RS	insuf	insuf	normal	normal	efusão	hipocinesia	2,17	4,62
13	T3	110	TAQUI S	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,14	4,73
14	T0	187	TS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,61	3,47
14	T1	162	TS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,93	3,8
15	T0	138	TS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,25	2,97
16	T1	138	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,63	4,76
17	T0	119	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,77	5,18
17	T1	183	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,77	4,69
18	T0	196	TS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,21	3,64
18	T1	150	TS	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,82	3,11

Número	tempo	FC	Ritmo	Mitral	Tricuspid	Aortica	Pulmonar	pericardio	Contr segm	Tam aorta	Tam AE
26	T0	200	TS	insuf	insuf	normal	normal	derrame	hipocinesia	2,42	4,73
26	T1	129	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,45	4,9
27	T0	150	FA	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,66	6,31
27	T1	80	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,81	3,71
28	T0	158	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,26	3,3
28	T1	181	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,08	4,07
28	T2	173	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,67	4,31
28	T3	144	FA	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,34	4,55
28	T4	192	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,17	4,9
29	T0	128	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,28	3,5
29	T1	83	FA	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	3,28	5,14
29	T2	100	FA	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	3	5
30	T0	130	FA	insuf	insuf	normal	normal	efusão	hipocinesia	2,43	4,76
30	T1	95	FA	insuf	insuf	normal	normal	efusão	hipocinesia	2,74	5,42
30	T2	71	FA	insuf	insuf	normal	normal	efusão	hipocinesia	2,84	6
30	T3	79	FA	insuf	normal	normal	normal	efusão	hipocinesia	3,5	7,4
30	T4	80	FA	insuf	normal	normal	normal	efusão	hipocinesia	3,2	7,3
31	T0	104	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,66	3,82
31	T1	98	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	3,8	3,8
31	T2	81	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,36	3,45
31	T3	83	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	3,85	5,18
32	T0	192	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,24	4,52
33	T0	153	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,6	3
33	T1	150	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,6	4,3
34	T0	159	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,84	4,17
34	T1	117	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,8	3,68
34	T2	180	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,21	4,26
35	T0	166	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,56	4,52
35	T1	136	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,49	4,73
35	T2	99	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,83	4,75
36	T0	121	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,45	4,76
36	T1	104	RS+ VPCs	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,66	4,69
37	T0	89	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,31	3,22
37	T1	73	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,35	3,64
38	T0	203	FA	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,92	7,63
38	T1	160	FA	normal	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,9	6,9
38	T2	137	FA	normal	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	3,2	7,5
39	T0	179	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	normal	1,9	3,9
39	T1	165	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	normal	1,93	4,1
40	T0	160	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,62	3,93
40	T1	124	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,66	3,71
40	T2	86	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,63	4,52

40	T3	130	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,51	3,63
40	T4	115	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	NORM	1,72	3,77
41	T0	166	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,66	1,66
41	T1	140	FA	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,65	1,82
42	T0	218	FA	INS	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	3,08	4,13
42	T1	146	FA	INS	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	3,12	4,03
43	T0	184	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,42	4,03
43	T1	178	TS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,56	4,48
43	T2	177	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,98	4,59
43	T3	114	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,38	4,41
44	T0	224	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,33	5,22
44	T1	191	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,24	4,83
44	T2	169	FA	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,37	5,03
45	T0	174	AS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,96	3,59
45	T1	103	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,28	4,17
45	T2	149	AS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,82	3,89
46	T0	125	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	3,05	4,62
46	T1	111	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,8	4,97
46	T2	125	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	3,05	4,62
49	T0	122	AS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,1	4,1
49	T1	119	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,91	3,37
49	T2	139	RS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	2,03	4,03
50	T0	170	TS	insuf	insuf	normal	normal	normal	hipocinesia	1,34	3,62
50	T1	200	TS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,02	3,91
50	T2	159	TS	insuf	insuf	normal	normal	líquido	hipocinesia	2,04	4,18
51	T0	140	TV	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	2,03	4,74
51	T1	125	RS	insuf	normal	normal	normal	normal	hipocinesia	1,97	4,6

Legenda: FC - frequência cardíaca
 TS - taquicardia sinusal
 FA - fibrilação atrial
 VPCs - contrações ventriculares prematuras
 AS - arritmia sinusal
 RS - ritmo sinusal
 insuf - insuficiência
 Contr segm - contração segmentar
 Tam aorta - tamanho da aorta
 Tam AE - tamanho átrio esquerdo

Quadro 25- Características ecocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo, 2006

Número	tempo	Ao/AE	Sep/Mov	Sep/Esp/Sis	Sep/Esp/Dia	Plivre/Mov	Plivre/Esp/Sis	Plivre/Esp/Dia	Diamet/Dia st	Diametr/Sis	Vol/DiasF
1	T0	0,5	diminuído	0,93	0,58	diminuído	0,89	0,58	5,91	5,03	173
1	T1	0,55	diminuído	0,87	0,68	diminuído	1,01	0,63	5,5	4,6	145
2	T0	0,53	diminuído	1,22	0,77	diminuído	1,09	0,57	6,89	5,15	248
2	T1	0,43	diminuído	1,45	0,8	diminuído	1,51	1,05	6,62	4,76	224
3	T0	0,59	diminuído	0,91	0,58	diminuído	0,85	0,6	6,73	5,86	233
3	T1	0,64	diminuído	0,99	0,72	diminuído	1,02	0,8	5,98	5,19	180
3	T2	0,49	diminuído	1,17	0,72	diminuído	0,96	0,75	6,93	5,88	249
4	T0	0,49	diminuído	0,97	0,69	diminuído	0,94	0,68	8,62	7,25	406
4	T1	0,49	diminuído	0,97	0,69	diminuído	0,94	0,68	8,62	7,25	406
5	T0	0,47	diminuído	0,77	0,49	diminuído	0,77	0,48	5,33	4,37	136
5	T1	0,55	diminuído	0,91	0,65	diminuído	0,72	0,6	4,62	3,8	91,2
5	T2	0,75	diminuído	0,87	0,52	diminuído	0,7	0,59	4,95	3,97	115
5	T3	0,48	diminuído	0,98	0,66	diminuído	0,8	0,62	5,13	4,24	125
5	T4	0,52	diminuído	0,86	0,61	diminuído	0,84	0,63	4,85	4,05	110
6	T0	0,49	diminuído	0,6	0,6	diminuído	0,74	0,6	6,3	5,6	201
6	T1	0,56	diminuído	0,74	0,6	diminuído	0,83	0,59	5,82	4,64	167
6	T2	0,57	diminuído	0,73	0,55	diminuído	0,9	0,53	6,08	4,69	179
6	T3	0,57	diminuído	0,73	0,55	diminuído	0,9	0,53	6,08	4,69	179
7	T0	0,36	diminuído	0,71	0,7	diminuído	1,18	0,75	6,1	5,12	186
8	T0	0,56	diminuído	0,78	0,58	diminuído	0,93	0,66	7,92	6,87	336
8	T1	0,65	diminuído	0,95	0,77	diminuído	0,9	0,64	7,28	6,17	279
9	T0	0,45	diminuído	0,76	0,64	diminuído	0,94	0,68	7,22	6,19	273
10	T0	0,78	diminuído	1,17	0,78	diminuído	1,33	0,79	5,72	4,49	161
10	T1	0,55	diminuído	1,33	0,87	diminuído	1,93	0,92	5,97	4,67	177
10	T2	0,81	diminuído	1,12	0,79	diminuído	1,07	0,75	5,76	4,46	163
10	T3	0,81	diminuído	1,08	0,73	diminuído	1,03	0,75	6,68	5,31	229
10	T4	0,73	diminuído	0,98	0,68	diminuído	1,18	0,68	5,66	4,48	157
11	T0	0,69	diminuído	1,17	0,72	diminuído	0,97	0,7	6,26	4,7	199
11	T1	0,95	diminuído	1,1	0,75	diminuído	1,12	0,75	5,5	4,17	147
12	T0	0,6	diminuído	0,82	0,76	diminuído	0,91	0,67	5,48	4,9	146
12	T1	0,53	diminuído	0,82	0,59	diminuído	1,06	0,76	6,18	5,16	192
12	T2	0,51	diminuído	0,85	0,75	diminuído	1,2	0,78	5,45	4,39	144
13	T0	0,29	diminuído	0,49	0,49	diminuído	1,51	0,84	7,18	6,51	270
13	T1	0,47	diminuído	1,05	0,91	diminuído	1,12	0,67	6,23	5,15	196
13	T2	0,47	diminuído	0,81	0,86	diminuído	1,33	0,81	6,16	5,43	181
13	T3	0,45	diminuído	0,81	0,69	diminuído	1,06	0,68	6,46	5,5	212
14	T0	0,46	diminuído	0,48	0,39	diminuído	1,02	0,6	5,46	4,8	196
14	T1	0,5	diminuído	0,5	0,49	diminuído	0,67	0,47	5,49	5,01	200
15	T0	0,76	diminuído	1,3	0,95	diminuído	1,3	0,98	4,06	3,12	72,5
16	T1	0,58	diminuído	0,79	0,73	diminuído	0,97	0,87	7,06	6,34	260
17	T0	0,53	diminuído	1,22	0,87	diminuído	1,39	0,87	6,9	5,56	270
17	T1	0,59	diminuído	1,23	1,08	diminuído	1,36	0,9	6,34	5,59	265
18	T0	0,6	diminuído	0,75	0,58	diminuído	0,86	0,58	5,2	4,5	129
18	T1	0,58	diminuído	0,85	0,39	diminuído	0,58	0,39	6,71	5,75	232
19	T0	0,55	diminuído	0,56	0,54	diminuído	0,84	0,61	6,48	5,93	214
20	T0	0,58	diminuído	1,36	1,05	diminuído	1,26	1,04	4,81	4,09	108
20	T1	0,57	diminuído	1,3	1,01	diminuído	1,4	1	4,84	4,09	109

20	T2	0,53	diminuído	1,24	1,05	diminuído	1,38	1,09	5,05	4,18	121
20	T3	0,55	diminuído	1,2	0,91	diminuído	1,38	1	5,28	4,48	134
21	T0	0,4	diminuído	1,33	0,99	diminuído	1,49	1,16	5,6	4,2	162
21	T1	0,52	normal	1,27	1,04	normal	1,37	0,97	5,33	3,7	137
21	T2	0,42	diminuído	1,85	1,04	diminuído	1,66	1,44	6,14	4,01	189
22	T0	0,55	diminuído	1,32	0,88	diminuído	1,32	0,74	6,2	4,8	194
22	T1	0,35	diminuído	1,07	0,74	diminuído	0,96	0,74	6,35	4,91	204
22	T2	0,59	diminuído	1,38	0,81	diminuído	1,31	0,89	5,9	4,56	173
23	T0	2,03	diminuído	0,7	0,64	diminuído	0,99	0,76	6,21	5,49	194
23	T1	0,69	diminuído	0,92	0,81	diminuído	0,94	0,8	6,28	5,18	199
24	T0	0,68	diminuído	0,77	0,74	diminuído	1,12	0,77	6,34	5,55	204
24	T1	0,56	diminuído	0,71	0,62	diminuído	0,9	0,57	6,71	6	233
24	T2	0,51	diminuído	0,98	0,77	diminuído	1,02	0,6	6,79	5,78	165
25	T0		diminuído	1,53	0,88	diminuído	1,3	0,84	8,96	7,1	443
25	T1	0,54	diminuído	1,39	0,98	diminuído	1,02	0,73	7,85	6,03	311
25	T2	5,06	diminuído	1,24	0,61	diminuído	1,06	0,63	8,61	6,65	405
25	T3	0,18	diminuído	1,46	0,82	diminuído	1,61	0,96	8,7	6,69	399

Legenda: Ao/AE - relação aorta/átrio esquerdo Plivre/Esp/Dia - espessura parede livre na diástole
 Sep/Mov - movimento septal Diamet/Diast - diâmetro diastólico
 Sep/Esp/Sis - espessura septal na sístole Diametr/Sis - diâmetro sistólico
 Sep/Esp/Dia - espessura septal na diástole Vol/DiasF - volume diastólico final
 Plivre/Mov - movimento parede livre
 Plivre/Esp/Sis - espessura parede livre na sístole

Quadro 26- Características ecocardiográficas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo, 2006

Número	tempo	Ao/AE	Sep/Mov	Sep/Esp/Sis	Sep/Esp/Dia	Plivre/Mov	Plivre/Esp/Sis	Plivre/Esp/Dia	Diamet/Dia	Diametr/Sis	Vol/DiasF
26	T0	0,51	diminuído	1,13	0,83	diminuído	1,32	0,8	6,48	5	214
26	T1	0,5	diminuído	0,78	0,69	diminuído	0,78	0,79	6,46	5,42	212
27	T0	0,42	diminuído	1,26	0,97	diminuído	1,38	0,98	7,77	6,7	322
27	T1	0,76	diminuído	1,26	0,94	diminuído	0,93	0,9	7,04	5,82	259
28	T0	0,68	diminuído	0,77	0,57	diminuído	0,85	0,5	6,04	4,92	182
28	T1	0,51	diminuído	0,93	0,64	diminuído	0,92	0,69	5,51	4,57	148
28	T2	0,39	diminuído	0,83	0,61	diminuído	1,2	0,73	5,16	3,99	127
28	T3	0,47	diminuído	1,13	0,56	diminuído	0,99	0,72	5,9	4,29	173
28	T4	0,45	diminuído	1,03	0,71	diminuído	1,21	0,74	5,62	3,85	155
29	T0	0,68	diminuído	1,23	0,98	diminuído	1,2	0,69	7,67	6,44	313
29	T1	0,63	diminuído	1,58	1,33	diminuído	1,26	0,63	8,16	6,62	360
29	T2	0,57	diminuído	1,5	1,3	diminuído	1,3	0,7	8,2	6,5	350
30	T0	0,21	diminuído	1,12	0,88	diminuído	1,08	0,81	7,95	6,92	340
30	T1	0,5	diminuído	0,86	0,75	diminuído	1,07	0,71	8,12	6,76	360
30	T2	0,47	diminuído	0,77	0,74	diminuído	0,96	0,77	8,4	7,07	381
30	T3	0,45	diminuído	0,83	0,87	diminuído	1,08	0,81	7,81	6,97	326
30	T4	0,5	diminuído	0,9	0,95	diminuído	1,1	0,86	7,9	6,7	310
31	T0	0,69	diminuído	0,73	0,69	diminuído	0,97	0,71	7,31	6,62	281
31	T1	1	diminuído	1,27	0,88	diminuído	1,27	0,88	6,6	5,6	223
31	T2	0,68	diminuído	1,02	0,91	diminuído	1,04	0,5	6,79	5,9	281
31	T3	0,74	diminuído	1,13	0,75	diminuído	0,97	0,92	6,95	6,2	223
32	T0	0,49	diminuído	1,33	0,86	diminuído	1,37	0,86	5,15	3,71	126
33	T0	0,76	diminuído	1,56	1,12	diminuído	1,33	1,23	7,21	5,53	273
33	T1	0,6	diminuído	1,49	0,98	diminuído	1,35	1,09	6,47	4,95	213
34	T0	0,68	diminuído	0,82	0,71	diminuído	1,11	0,74	7,39	6,45	287
34	T1	0,76	diminuído	0,92	0,71	diminuído	1,09	0,63	7,51	6,08	299
34	T2	0,52	diminuído	1,03	0,81	diminuído	1,13	0,78	7,29	6,43	278
35	T0	0,57	diminuído	1,14	0,85	diminuído	1,06	0,85	6,36	5,01	205
35	T1	0,53	diminuído	1,36	0,76	diminuído	1,49	0,8	7,52	5,48	300
35	T2	0,6	diminuído	1,24	0,71	diminuído	1,3	0,76	6,86	4,93	244
36	T0	0,51	diminuído	1,03	0,87	diminuído	0,97	0,91	6,6	5,97	223
36	T1	0,57	diminuído	1,05	0,82	diminuído	1,15	0,84	6,88	5,61	245
37	T0	0,72	diminuído	1,54	1,2	diminuído	1,29	0,98	5,56	4,42	118
37	T1	0,64	diminuído	1,56	1,22	diminuído	1,29	1,24	5,01	3,84	118
38	T0	0,38	diminuído	1,26	1,02	diminuído	1,12	0,91	7,67	6,62	313
38	T1	0,6	diminuído	1,23	1,12	diminuído	1,19	0,98	7,11	5,85	264
38	T2	0,6	diminuído	1,85	1	diminuído	1,34	0,83	8,5	6,3	391
39	T0	0,46	diminuído	0,83	0,59	diminuído	0,75	0,56	4,38	3,48	198
39	T1	0,47	diminuído	1,02	0,55	diminuído	0,88	0,59	4,22	3,2	210
40	T0	0,41	diminuído	0,58	0,55	diminuído	0,66	0,5	4,72	4,21	103
40	T1	0,45	diminuído	1,23	0,61	diminuído	0,8	0,67	5,12	3,77	124
40	T2	0,36	diminuído	0,65	0,51	diminuído	0,76	0,51	4,87	3,79	110,7
40	T3	0,41	diminuído	1,09	0,56	diminuído	0,84	0,62	5,52	4,09	148,5
40	T4	0,45	diminuído	1,25	0,66	diminuído	1,15	0,68	5,17	3,55	128
41	T0	1	diminuído	1,34	1,18	diminuído	1,26	1,17	6,22	5,58	195
41	T1	0,8	diminuído	2,03	1,08	diminuído	1,24	1,04	6,44	6,07	212
42	T0	0,74	diminuído	1,36	1,19	diminuído	1,48	1,08	5,91	4,77	189

42	T1	0,77	diminuído	1,39	1,07	diminuído	1,47	0,91	6,25	4,85	197
43	T0	0,6	diminuído	0,78	0,63	diminuído	1,08	0,56	7,71	6,73	317
43	T1	0,57	diminuído	0,86	0,63	diminuído	0,98	0,59	7,86	6,83	331
43	T2	0,65	diminuído	1,24	0,82	diminuído	1,12	0,79	7,02	5,91	257
43	T3	0,54	diminuído	1,54	0,88	diminuído	1,15	0,84	7,74	6,23	257
44	T0	0,45	diminuído	0,9	0,88	diminuído	1,25	0,78	5,74	4,7	182
44	T1	0,46	diminuído	1,42	0,98	diminuído	1,07	0,78	6,41	4,67	209
44	T2	0,47	diminuído	1,36	0,88	diminuído	1,22	0,92	6,58	4,44	213
45	T0	0,49	diminuído	0,86	0,83	diminuído	1,22	0,83	5,1	4,49	123
45	T1	0,55	diminuído	0,98	0,84	diminuído	1,14	0,83	5,25	4,43	132
45	T2	0,47	diminuído	0,74	0,74	diminuído	1,03	0,7	5,38	4,91	140
46	T0	0,66	diminuído	1,2	0,78	diminuído	1,1	0,76	7,62	6,32	309
46	T1	0,56	diminuído	1,27	0,8	diminuído	1,06	0,71	7,04	5,94	258
46	T2	0,66	diminuído	1,2	0,78	diminuído	1,1	0,76	7,62	6,32	309
49	T0	0,51	diminuído	0,75	0,56	diminuído	0,85	0,62	6,07	5,24	181
49	T1	0,57	diminuído	1,14	0,78	diminuído	1,06	0,79	5,78	4,77	165
49	T2	0,5	diminuído	0,92	0,69	diminuído	0,84	0,66	5,73	5	161
50	T0	0,37	diminuído	0,81	0,57	diminuído	0,99	0,65	5,49	4,54	146
50	T1	0,52	diminuído	0,63	0,51	diminuído	1	0,45	5,64	4,5	152
50	T2	0,57	diminuído	0,96	0,66	diminuído	1,21	0,66	5,56	4,4	151
51	T0	0,43	diminuído	0,99	0,58	diminuído	1,22	0,76	5,64	4,4	156
51	T1	0,43	diminuído	1,05	0,76	diminuído	0,98	0,78	6,22	5,29	195

Legenda: Ao/AE - relação aorta/átrio esquerdo Plivre/Esp/Dia - espessura parede livre na diástole
 Sep/Mov - movimento septal Diamet/Diast - diâmetro diastólico
 Sep/Esp/Sis - espessura septal na sístole Diametr/Sis - diâmetro sistólico
 Sep/Esp/Dia - espessura septal na diástole Vol/DiasF - volume diastólico final
 Plivre/Mov - movimento parede livre
 Plivre/Esp/Sis - espessura parede livre na sístole

Quadro 27- Características ecocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo, 2006

Número	tempo	Vol/SisF	Vol Sistol	F. Encurta	F Ejeção	Enc Pared	Stres Sist	Stres Dias	E-Septo	ESCORE
1	T0	119	53,9	15,0%	31,0%	0,53	5,65	10,2	1,49	7
1	T1	96,9	49,2	16,0%	42,0%	0,37	4,55	8,7	1,7	6
2	T0	127	121	25,0%	48,0%	0,92	4,69	12,08	1,13	6
2	T1	102	115	28,0%	53,0%	0,39	3,15	6,3	1,07	6
3	T0	170	63,1	13,0%	27,0%	0,29	6,9	11,2	2,82	8
3	T1	130	50	13,0%	28,0%	0,28	5,09	7,47	2,35	5
3	T2	171	77,8	15,0%	31,0%	0,28	6,12	9,24	2,71	5
4	T0	226	180	15,8%	32,0%	0,38	7,71	12,7	3,75	7
4	T1	226	180	15,8%	32,0%	0,38	7,71	12,7	3,75	7
5	T0	86,4	50,4	17,9%	36,8%	0,60	5,67	11,1	1,02	6
5	T1	61,9	36,6	17,9%	31,0%	0,20	5,3	7,7	1,16	6
5	T2	70,3	45,6	19,0%	39,0%	0,18	5,67	8,4	1,2	5
5	T3	78,7	46,9	17,5%	35,0%	0,19	5,3	8,3	1,24	5
5	T4	72	38	16,4%	34,5%	0,33	4,82	7,7	1,12	5
6	T0	166	44,8	10,4%	22,3%	0,23	7,57	10,5	2,12	8
6	T1	99,3	68,5	20,2%	40,8%	0,41	5,59	9,86	2,59	3
6	T2	104	81,7	22,5%	47,0%	0,73	5,09	11,47	1,72	5
6	T3	104	81,7	22,5%	47,0%	0,73	5,09	11,47	1,72	5
7	T0	124	62	16,0%	33,0%	0,57	4,3	8,1	1,77	9
8	T0	244	92,1	13,2%	27,3%	0,41	7,38	12	3,8	7
8	T1	191	87,1	15,1%	31,0%	0,41	6,85	11,37	1,92	7
9	T0	193	80,5	14,2%	29,4%	0,38	6,58	10,61	3,04	9
10	T0	91,9	69,3	21,0%	43,0%	0,68	3,37	7,24	0,71	4
10	T1	100	77	21,7%	43,3%	0,33	3,51	6,48	0,9	5
10	T2	90,5	73,4	22,0%	44,0%	0,43	4,16	7,68	1,11	5
10	T3	135	93,8	20,0%	41,0%	0,37	5,15	6,9	1,12	5
10	T4	91,4	65,6	20,8%	41,8%	0,73	3,8	8,32	1,26	6
11	T0	102,6	96,1	24,9%	48,0%	0,28	4,86	8,94	1,72	3
11	T1	77,1	70,1	24,3%	47,0%	0,33	3,72	7,33	1,28	4
12	T0	112	33,3	10,5%	23,0%	0,26	5,38	8,2	1,7	7
12	T1	127	65,3	16,5%	34,0%	0,36	4,9	7,92	2,65	7
12	T2	87,2	57,1	19,4%	39,5%	0,54	3,66	6,99	1,29	7
13	T0	216	53,7	9,3%	0,2%	0,44	4,31	8,55	3,5	8
13	T1	126	69,4	17,3%	0,4%	0,40	4,6	9,3	3	6
13	T2	143	48	11,8%	0,25%	0,64	4,08	7,6	2,5	7
13	T3	149	63	14,2%	0,3%	0,56	5,18	9,5	2,2	8
14	T0	126	69,4	12,0%	25,8%	0,70	4,7	9,1	2,03	7
14	T1	130	72	8,7%	19,0%	0,42	7,48	11,6	2,04	5
15	T0	38,5	34	23,1%	47,0%	0,25	2,4	3,18	1,08	7
16	T1	204	56,2	10,2%	22,0%	0,10	6,53	8,11	3,96	5
17	T0	216	53,7	20,0%	38,8%	0,65	6,39	7,93	1,98	8
17	T1	200	48	12,0%	25,0%	0,51	4,11	7,08	2,48	7
18	T0	92,4	37	13,0%	28,0%	0,33	5,2	8,96	1,91	8
18	T1	163	68,8	14,0%	29,0%	0,49	9,9	17,2	2,6	8
19	T0	214	175	8,4%	18,3%	0,38	7,05	10,62	2,52	7
20	T0	73,7	34,2	14,9%	32,0%	0,21	3,24	4,62	1,1	9
20	T1	73,7	35,8	15,4%	32,6%	0,40	2,92	4,84	1,47	7
20	T2	77,6	43,3	17,2%	36,0%	0,27	3,02	4,63	1,64	7

20	T3	91,4	42,6	15,4%	32,6%	0,27	3,02	4,63	1,64	8
21	T0	76,6	78	25,2%	49,0%	0,28	2,8	4,82	1,42	8
21	T1	58,1	78,9	30,5%	58,0%	0,41	2,7	5,5	1,5	6
21	T2	70,4	119	34,6%	62,8%	0,15	2,41	4,3	1,56	6
22	T0	106,9	84,9	22,1%	44,0%	0,44	3,63	8,37	1,11	6
22	T1	113	91,1	23,0%	45,0%	0,23	5,11	8,58	0,96	7
22	T2	99,8	73,3	21,0%	42,0%	0,47	3,54	6,62	1,37	4
23	T0	146	47,9	11,5%	24,6%	0,23	5,54	8,17	2,4	9
23	T1	128	71,3	17,5%	35,7%	0,18	5,51	7,85	2,2	5
24	T0	151	52,3	12,1%	26,0%	0,45	4,95	8,23	2	5
24	T1	181	52,1	10,6%	22,0%	0,58	6,66	11,77	2,24	4
24	T2	165	73,2	14,8%	31,0%	0,70	5,67	11,3	2,3	5
25	T0	263	179	20,7%	40,5%	0,55	5,46	10,67	4,1	7
25	T1	182	129	21,1%	41,8%	0,40	5,9	10,75	1,51	7
25	T2	227	178	22,7%	44,0%	0,68	6,3	13,7	2,3	9
25	T3	222	160	23,1%	44,5%	0,23	4,15	9,06	2,52	10

Legenda: Vol/SisF - volume sistólico final Stres Sist - estresse sistólico
 Vol Sistol - volume sistólico Stres Dias - estresse diastólico
 F. Encurta - fração de encurtamento Distan E-Sep - distância E-septo
 F. Ejeção - fração de ejeção ESCORE - escore clínico
 Enc Pared - encurtamento de parede

Quadro 28- Características ecocardiográficas dos animais não tratados com carvedilol (grupo NT) incluídos no estudo – São Paulo, 2006

Número	tempo	Vol/SisF	Vol Sistol	F. Encurta	F Ejeção	Enc Pared	Stres Sist	Stres Dias	E-Septo	ESCORE
26	T0	123	90,6	21,0%	42,0%	0,39	3,86	8,1	1,55	6
26	T1	142	70,4	16,0%	33,0%	0,30	6,9	8,18	2,1	6
27	T0	235	83,2	13,0%	26,6%	0,41	4,85	7,93	1,9	5
27	T1	172	83,5	16,0%	32,8%	0,30	6,25	7,82	1,7	4
28	T0	113	68,8	18,0%	38,0%	0,70	5,79	12,08	1,81	9
28	T1	95,8	52,1	17,0%	35,0%	0,33	4,97	7,98	1,67	5
28	T2	69,5	57,6	25,0%	45,0%	0,64	3,32	7,06	1,32	5
28	T3	82,6	90,6	27,0%	52,3%	0,37	4,3	8,2	1,4	5
28	T4	63,9	91	31,0%	59,0%	0,63	3,18	7,59	0,7	4
29	T0	211	102	16,0%	32,0%	0,30	6,57	12,7	1,82	6
29	T1	225	135	18,0%	37,0%	0,35	5,25	7,98	2,45	3
29	T2	225	135	25,0%	40,0%	0,38	5,5	7,06	1,5	3
30	T0	252	89,8	12,9%	26,7%	0,33	6,4	9,81	2,64	8
30	T1	235	123	17,5%	34,8%	0,50	6,31	11,4	3,7	6
30	T2	261	118	16,6%	31,0%	0,25	7,36	10,9	4,6	6
30	T3	252	73,6	10,7%	22,5%	0,20	7,5	11,2	3,3	6
30	T4	240	71	14,0%	22,5%	0,20	7,5	11,2	2,9	6
31	T0	225	56,4	9,4%	20,0%	0,37	6,82	10,29	2,77	5
31	T1	153	69,9	15,1%	31,2%	0,28	6,4	8,25	2,3	4
31	T2	225	56,4	12,3%	25,9%	0,11	5,67	13,6	2,03	4
31	T3	153	69,9	10,9%	22,9%	0,34	6,39	9,26	2,54	4
32	T0	58,4	68,1	27,8%	53,8%	0,59	2,7	5,99	1,05	7
33	T0	149	123	23,3%	45,0%	0,08	4,15	5,86	1,96	7
33	T1	115	98,2	23,4%	46,0%	0,19	3,7	5,9	1,03	6
34	T0	212	75,4	12,6%	26,2%	0,50	5,81	9,99	2,03	6
34	T1	105	113	21,0%	37,9%	0,73	5,58	11,9	1,97	5
34	T2	210	69,1	22,7%	25,0%	0,45	5,7	9,34	1,04	4
35	T0	118	86,7	21,2%	42,0%	0,20	7,5	4,72	1,47	6
35	T1	146	153	27,1%	51,0%	0,46	3,68	9,4	1,92	5
35	T2	114	129	28,1%	53,0%	0,71	3,79	9,02	1,2	4
36	T0	177	45,6	11,0%	20,4%	0,06	6,15	7,25	1,73	10
36	T1	154	91,3	23,0%	37,0%	0,37	4,87	8,19	1,92	6
37	T0	63,9	54,8	16,0%	25,0%	0,00	3,42	5,67	1,33	5
37	T1	63,9	54,8	23,1%	46,2%	0,00	2,98	4,04	1,38	3
38	T0	225	88,5	14%	28,00%	0,10	5,9	8,42	1,65	7
38	T1	169	94,7	36%	17,00%	0,21	4,9	7,2	1,53	4
38	T2	181	183	25%	46%	0,61	4,7	10,2	1,1	3
39	T0	93	82	18,5%	42,0%	0,34	4,64	7,82	1,38	8
39	T1	99	93	24,0%	48,0%	0,49	3,6	7,15	0,91	4
40	T0	79	24,3	10,8%	23,5%	0,32	6,38	9,44	1,7	7
40	T1	60,7	63,9	26,2%	51,2%	0,19	4,71	7,64	1,55	6
40	T2	62,8	48,7	21,5%	43,6%	0,35	4,86	9,55	1,68	5
40	T3	76,8	76	25,8%	49,8%	0,26	4,87	8,9	1,66	3
40	T4	52,6	75,4	31,4%	58,0%	0,41	3,08	7,6	1,77	3
41	T0	152	43	10,2%	22,0%	0,07	4,43	5,31	2,17	7
41	T1	147	64,3	14,3%	29,5%	0,19	4,89	6,19	2,6	6
42	T0	86	54	19,2%	39,0%	0,37	3,12	5,47	1,23	6
42	T1	88	68	22,4%	44,0%	0,61	3,3	6,87	1,02	5

43	T0	233	83,4	12,7%	26,3%	0,92	6,23	13,8	2,48	7
43	T1	241	89,6	15,2%	27,0%	0,66	6,97	13,3	2,9	7
43	T2	173	83,1	20,2%	32,3%	0,42	5,27	8,88	1,83	6
43	T3	173	83,1	21,0%	38,7%	0,37	9,81	5,41	1,75	5
44	T0	102	80	18,1%	37,0%	0,60	3,76	7,36	1,55	7
44	T1	100	108	27,1%	51,8%	0,37	4,36	8,22	1,51	5
44	T2	98	110	32,5%	60,0%	0,30	3,7	7,15	1,3	5
45	T0	91,9	31,8	12,0%	26,0%	0,47	3,66	6,14	1,44	6
45	T1	89	43,3	15,6%	32,7%	0,37	3,88	6,32	1,67	5
45	T2	113	26,7	8,7%	19,0%	0,47	4,76	7,68	1,68	6
46	T0	202	106	17,0%	34,4%	0,45	5,74	10,02	3,24	7
46	T1	175	82,8	19,8%	32,0%	0,49	5,6	9,91	2,64	5
46	T2	202	106	17,0%	34,4%	0,45	5,74	10,02	3,24	4
49	T0	136	54	13,6%	28,6%	0,37	6,16	9,79	1,7	5
49	T1	105	59,2	17,4%	36,0%	0,34	4,5	7,31	1,56	6
49	T2	118	43,7	22,0%	26,9%	0,27	5,95	8,68	1,5	5
50	T0	92,1	52,5	17,0%	35,0%	0,52	4,5	8,44	2,15	7
50	T1	87,3	65,1	19,0%	39,0%	0,22	4,5	12,5	1,77	6
50	T2	87,6	63,4	20,8%	41,9%	0,83	3,6	8,4	1,98	5
51	T0	79,8	68,5	22,1%	43,5%	0,60	3,6	7,42	1,79	5
51	T1	134	60,6	24,0%	31,0%	0,20	5,4	8,18	2,21	3

Legenda: Vol/SisF - volume sistólico final Stres Sist - estresse sistólico
 Vol Sistol - volume sistólico Stres Dias - estresse diastólico
 F. Encurta - fração de encurtamento Distan E-Sep - distância E-septo
 F. Ejeção - fração de ejeção ESCORE - escore clínico
 Enc Pared - encurtamento de parede

Quadro 29- Características ecocardiográficas dos animais tratados com carvedilol (grupo T) incluídos no estudo – São Paulo, 2006