ORSON NOBUMITSU KAMAKURA

**Avaliação comparativa dos efeitos do anlodipino e da
pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães**

São Paulo
2016

ORSON NOBUMITSU KAMAKURA

Avaliação comparativa dos efeitos do anlodipino e da pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Clínica Médica

Área de Concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Maria Helena Matiko
Akao Larsson

São Paulo

2016

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.3258 FMVZ	<p>Kamakura, Orson Nobumitsu Avaliação comparativa dos efeitos do anlodipino e da pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães / Orson Nobumitsu Kamakura. -- 2016. 128 f. il.</p> <p>Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2016.</p> <p>Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.</p> <p>Área de concentração: Clínica Veterinária.</p> <p>Orientador: Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson.</p> <p>1. IVC. 2. Endocardiose mitral. 3. Anlodipino. 4. Pimobendana. 5. Cães. I. Título.</p>
----------------	--

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação comparativa dos efeitos da amlodipino ou pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães", protocolado sob o nº 3099/2013, utilizando 20 (vinte) cães, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson, foi aprovado em reunião de 14/8/2013 e está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

We certify that the Research "Comparative evaluation of effects of amlodipine or pimobendan in chronic mitral valve failure in dogs", protocol number 3099/2013, utilizing 20 (twenty) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson, was approved in the meeting of day 8/14/2013 and agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee in the Use of Animals of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo.

São Paulo, 14 de agosto de 2013.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: KAMAKURA, Orson Nobumitsu

Título: **Avaliação comparativa dos efeitos do anlodipino e da pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães**

Dissertação 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 Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

*Aos meus pais, Oscar Naoto
Kamakura (em memória) e Shoko
Nobumitsu Kamakura por todos os
ensinamentos e esforços para minha
formação*

*Aos meus irmãos Suzanne, Sylvia,
Sandra e Oliver, por serem
simplesmente maravilhosos*

*À minha esposa Tatiana e aos meus
filhos Yuri e Maitê, razões da minha
vida*

Agradecimentos

À querida professora Maria Helena Matiko Akao Larsson, por me receber de braços abertos, por sua serenidade, sabedoria e por toda sua orientação;

Ao amigo Guilherme Goldfeder, pelas sugestões e elaboração do projeto de pesquisa, pela ajuda na condução dos casos clínicos, por compartilhar toda sua experiência clínica e pela realização dos exames ecodopplercardiográficos;

Aos pós-graduandos Paula Itikawa, Lilian Petrus, André Gimenez, Jacqueline Castro, Matheus Mantovani, Mariana Ueda e Caio Duarte, por compartilharem dessa jornada, pela troca de ideias e experiências e por colaborarem na triagem dos pacientes estudados;

Aos enfermeiros Antônio Carlos Malaquias, Carlito dos Santos Belau, Gilberto Pereira da Cruz e Milton Gregório dos Santos, por toda a ajuda com as colheitas e auxílios na contenção dos pacientes;

Ao senhor Clarismundo Milani, que permitiu que dedicasse parte do tempo de trabalho ao mestrado;

À Drogavet São Paulo, pelo fornecimento das amostras de anlodipino e pela realização das manipulações dos medicamentos utilizados neste projeto;

À Boehringer do Brasil, pelo fornecimento das amostras de Vetmedin®, utilizadas neste projeto;

Às residentes Suzana, Priscila e Cristina, por toda a ajuda com os pacientes estudados;

Aos meus amigos e colegas do Instituto Dog Bakery de Medicina Animal, pelo convívio harmonioso que temos e pela ajuda nos períodos de minha ausência.

A todos meus professores da época de graduação, que despertaram em mim o hábito de sempre ir atrás das informações e querer sempre aprender mais.

Aos Carvalhos, por serem minha segunda família e por serem pessoas boas, de bem.

*“Podemos julgar o coração de um
homem pela forma como ele trata os
animais”*

Immanuel Kant

RESUMO

KAMAKURA, O. N. **Avaliação comparativa dos efeitos do anlodipino e da pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães.** [Comparative evaluation of the effects of amlodipine and pimobendan in chronic mitral valve regurgitation in dogs]. 2016. 128 f. Dissertação (Mestrado em Ciências). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

A insuficiência valvar crônica de mitral (IVCM) é a principal cardiopatia de cães, correspondendo a 75-85% dos casos de cardiopatias. É causada pela degeneração mixomatosa da valva mitral (endocardiose de mitral) sendo, então, uma doença degenerativa adquirida e que pode ocasionar a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Pode acometer qualquer raça de cão, mas é mais frequentemente observada nas raças de pequeno porte, dentre as quais, Poodle miniatura, Spitz Alemão, Dachshund, Yorkshire Terrier, Chihuahua e Cavalier King Charles Spaniel. Na endocardiose de mitral, o volume sanguíneo regurgitado causa sobrecarga do lado esquerdo do coração, devido ao aumento das pressões atrial e ventricular esquerdas, seguida de dilatação e hipertrofia dessas cavidades cardíacas. A elevação da pressão ventricular esquerda pode causar hipertensão pulmonar, congestão e, em estágios avançados, edema pulmonar. A doença pode evoluir assintomática, enquanto que naqueles casos que evoluem para insuficiência cardíaca congestiva (ICC) os sintomas mais usuais são: tosse, intolerância ao exercício, dispneia e síncope. Em 2009 o colégio americano de medicina interna veterinária (*American College of Veterinary Internal Medicine - ACVIM*) elaborou diretrizes para o tratamento da IVCM, tendo por base a classificação funcional adaptada do American College of Cardiology. Neste trabalho foram utilizados os fármacos anlodipino e pimobendana em associação a outros usualmente indicados no tratamento da ICC em cães, segundo consenso de 2009, indicados no tratamento da ICC em cães. Dois grupos (A e B) de cães, cada um constituído por 10 pacientes com IVCM em estágio C, foram tratados com furosemida e maleato de enalapril, sendo que os animais do grupo A receberam pimobendana e os do grupo B, anlodipino.

Os animais foram avaliados em diferentes momentos (T_0 , T_{30} , T_{60}) observando-se as alterações nos exames ecodopplercardiográfico e eletrocardiográfico, bem como de pressão arterial sistólica.

Palavras-chave: IVCM. Endocardiose mitral. Anlodipino. Pimobendana. Cães.

ABSTRACT

KAMAKURA, O. N. **Comparative evaluation of the effects of amlodipine and pimobendan in chronic mitral valve regurgitation in dogs.** [Avaliação comparativa dos efeitos do anlodipino e da pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães]. 2016. 128 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Chronic mitral valve regurgitation is the most frequent heart disease of dogs, accounting for 75-85 % of cases of heart diseases. It is caused by myxomatous mitral valve degeneration (mitral endocardiosis), therefore, an acquired degenerative disease that can lead to congestive heart failure (CHF). It affects any breed of dog, but is most often seen in small-sized breeds, like Miniature Poodle, German Spitz, Dachshund, Yorkshire Terrier, Chihuahua, and Cavalier King Charles Spaniel. In mitral endocardiosis, regurgitated blood volume causes overload on the left side of the heart due to increased left atrial and ventricular pressures, followed by dilation and hypertrophy of these heart chambers. The increase in left ventricular pressure can cause pulmonary hypertension, congestion and, in advanced stages, pulmonary edema. The disease can be asymptomatic, but in those cases that progress to congestive heart failure (CHF), the most common symptoms are coughing, exercise intolerance, dyspnea and syncope. In 2009 the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) has developed guidelines for the treatment of IVCM, based on the adapted functional classification of the American College of Cardiology. In this paper, amlodipine and pimobendan were used in combination with other commonly used drugs indicated in the treatment of CHF in dogs. Two groups (A and B) of dogs were used, each one consisted by 10 patients in stage C. Both received furosemide and enalapril maleate and animals of group A, additionally, received pimobendan and those of group B, amlodipine. All animals were evaluated at three different times (T_0 , T_{30} , T_{60}) observing changes in echodopplercardiographic and electrocardiographic examinations, as well as systolic blood pressure.

Keywords: CHF. Mitral endocardiosis. Amlodipine. Pimobendan. Dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Pressão arterial sistólica (mmHg), dos grupos A e B nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015.....	45
Figura 2 –	boxplot da variável pressão arterial sistólica (PAS) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	46
Figura 3 –	boxplot da variável pressão arterial sistólica (PAS) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	46
Figura 4 –	Frequência cardíaca dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015	48
Figura 5 –	boxplot da variável frequência cardíaca (FC) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	48
Figura 6 –	boxplot da variável frequência cardíaca (FC) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	49
Figura 7 –	Espessura de septo interventricular dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015.....	50
Figura 8 -	boxplot da variável espessura de septo interventricular (ESIV) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	50
Figura 9 -	boxplot da variável espessura de septo interventricular (ESIV) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	51
Figura 10 –	Espessura de parede livre de ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015.....	52
Figura 11 -	boxplot da variável espessura de parede livre de ventrículo esquerdo (PLVE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	52
Figura 12 -	boxplot da variável espessura de parede livre de ventrículo esquerdo (PLVE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	53

Figura 13 –	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015.....	54
Figura 14 -	boxplot da variável diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	54
Figura 15 -	boxplot da variável espessura diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015	55
Figura 16 –	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	56
Figura 17 -	boxplot da variável diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo (DSVE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.	56
Figura 18 -	boxplot da variável diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo (DSVE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	57
Figura 19 –	Função ventricular esquerda dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	58
Figura 20 -	boxplot da variável função ventricular esquerda do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	58
Figura 21 -	boxplot da variável função ventricular esquerda do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.	59
Figura 22 –	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	60
Figura 23 -	boxplot da variável fração de ejeção ventricular esquerda do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	60
Figura 24 -	boxplot da variável fração de ejeção ventricular esquerda do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	61
Figura 25 –	Diâmetro atrial esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	62

Figura 26 -	boxplot da variável diâmetro atrial esquerdo (DAE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	62
Figura 27-	boxplot da variável diâmetro atrial esquerdo (DAE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	63
Figura 28 –	Diâmetro aórtico dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	64
Figura 29 -	boxplot da variável diâmetro aórtico do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	64
Figura 30 -	boxplot da variável diâmetro aórtico do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	65
Figura 31 –	Relação átrio esquerdo / aorta dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	66
Figura 32 -	boxplot da variável relação átrio esquerdo/aorta do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	66
Figura 33 -	boxplot da variável relação átrio esquerdo/aorta do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	67
Figura 34 –	Velocidade de onda E dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	68
Figura 35 -	boxplot da variável velocidade de onda E do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	68
Figura 36 -	boxplot da variável velocidade de onda E do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	69
Figura 37 –	Velocidade de onda A dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	70
Figura 38 -	boxplot da variável velocidade de onda A do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	70

Figura 39 - boxplot da variável velocidade de onda A do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	71
Figura 40 – Tempo de desaceleração da onda E dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	72
Figura 41- boxplot da variável tempo de desaceleração da onda E do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	72
Figura 42 - boxplot da variável tempo de desaceleração da onda E do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	73
Figura 43 – Relação da onda E/onda A (relação E/A) dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	74
Figura 44 - boxplot da variável relação onda E/onda A do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	74
Figura 45 - boxplot da variável relação onda E/onda A do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	75
Figura 46 – Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	76
Figura 47 - boxplot da variável tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	76
Figura 48 - boxplot da variável tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	77
Figura 49 – Relação onda E/Tempo de relaxamento isovolumétrico (E/TRIV) dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	78
Figura 50 - boxplot da variável relação onda E/TRIV do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	78

Figura 51 -	boxplot da variável relação onda E/TRIV do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	79
Figura 52 -	Velocidade de onda Em dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	80
Figura 53 -	boxplot da variável velocidade de onda Em, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	80
Figura 54 -	boxplot da variável velocidade de onda Em, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	81
Figura 55 -	Velocidade de onda Am dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	83
Figura 56 -	boxplot da variável velocidade de onda Am ,do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	83
Figura 57-	boxplot da variável velocidade de onda Am ,do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	84
Figura 58 -	Velocidade do fluxo aórtico dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	85
Figura 59 -	boxplot da variável velocidade do fluxo aórtico, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	86
Figura 60 -	boxplot da variável velocidade do fluxo aórtico, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	86
Figura 61 –	Gradiente de pressão aórtica dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	87
Figura 62 -	boxplot da variável gradiente de pressão aórtica, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	88

Figura 63 -	boxplot da variável gradiente de pressão aórtica, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	88
Figura 64 –	Velocidade do fluxo pulmonar dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	89
Figura 65 -	boxplot da variável velocidade de fluxo pulmonar, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	90
Figura 66 -	boxplot da variável velocidade de fluxo pulmonar, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	90
Figura 67 –	Gradiente de pressão pulmonar dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	91
Figura 68 -	boxplot da variável gradiente de pressão pulmonar, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	92
Figura 69 -	boxplot da variável gradiente de pressão pulmonar, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015	92
Figura 70 –	Velocidade máxima de regurgitação mitral dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	93
Figura 71 -	boxplot da variável velocidade máxima de regurgitação mitral, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	94
Figura 72 -	boxplot da variável velocidade máxima de regurgitação mitral, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	94
Figura 73 –	Gradiente de pressão de regurgitação mitral dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	96
Figura 74 -	boxplot da variável gradiente de pressão de regurgitação mitral, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	96

Figura 75 - boxplot da variável gradiente de pressão de regurgitação mitral, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.....	97
Figura 76 – Amplitude de onda P, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	98
Figura 77 – Duração da onda P, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	99
Figura 78 – Intervalo PR, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	100
Figura 79 – Médias de amplitude de QRS, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	101
Figura 80 – Duração de QRS, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	102
Figura 81 – Duração do intervalo QT, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição amostral, segundo o grupo – São Paulo, 2013-2015.....	43
Tabela 2 -	Distribuição amostral, segundo o sexo – São Paulo, 2013-2015.....	43
Tabela 3 -	Distribuição amostral, segundo a definição racial – São Paulo, 2013-2015.....	44
Tabela 4 -	Distribuição amostral, segundo o peso (kg).....	44
Tabela 5 -	Estatística descritiva da idade (anos) dos pacientes por grupo e total – São Paulo 2013-2015	44
Tabela 6 -	Estatística descritiva da pressão arterial sistólica (PAS), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	45
Tabela 7 -	Estatística descritiva da frequência cardíaca (FC), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	47
Tabela 8 -	Estatística descritiva da espessura de septo interventricular (ESIV), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	49
Tabela 9 -	Estatística descritiva da espessura de parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	51
Tabela 10 -	Estatística descritiva do diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	53
Tabela 11 -	Estatística descritiva de diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	55
Tabela 12 -	Estatística descritiva da função ventricular esquerda (FVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	57

Tabela 13 -	Estatística descritiva da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	59
Tabela 14 -	Estatística descritiva do diâmetro atrial esquerdo, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	61
Tabela 15 -	Estatística descritiva do diâmetro aórtico, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	63
Tabela 16 -	Estatística descritiva da relação átrio esquerdo/aorta (Ae/Ao), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	65
Tabela 17 -	Estatística descritiva da velocidade da onda E, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	67
Tabela 18 -	Estatística descritiva da velocidade da onda A, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	69
Tabela 19 -	Estatística descritiva do tempo de desaceleração da onda E (TDE) dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	71
Tabela 20 -	Estatística descritiva da relação onda E/ondaA (rel E/A), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	73
Tabela 21 -	Estatística descritiva do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015..	75
Tabela 22 -	Estatística descritiva da relação onda E/TRIV, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	77
Tabela 23 -	Estatística descritiva da velocidade da onda Em, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	79

Tabela 24 -	Análise comparativa entre os tempos, dentro do grupo anlodipino.....	82
Tabela 25 -	Análise comparativa entre tempos correspondentes, entre os grupos.	82
Tabela 26 -	Estatística descritiva da velocidade da onda Am, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	82
Tabela 27 -	Análise comparativa entre tempos correspondentes, entre os grupos.	84
Tabela 28 -	Estatística descritiva da velocidade do fluxo aórtico, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	85
Tabela 29 -	Estatística descritiva do gradiente de pressão aórtica, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	87
Tabela 30 -	Estatística descritiva da velocidade do fluxo da artéria pulmonar (Vel fluxo AP), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015..	89
Tabela 31 -	Estatística descritiva do gradiente de pressão pulmonar, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015	91
Tabela 32 -	Estatística descritiva da velocidade máxima da regurgitação mitral, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.....	93
Tabela 33 -	Estatística descritiva do gradiente de pressão da regurgitação mitral, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015..	95
Tabela 34 -	Estatística descritiva da amplitude da onda P do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015..	97
Tabela 35 -	Estatística descritiva da duração da onda P do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015..	98

- Tabela 36 - Estatística descritiva da duração do intervalo PR do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015.. 99
- Tabela 37 - Estatística descritiva da amplitude do complexo QRS do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015 100
- Tabela 38 - Estatística descritiva da duração do complexo QRS do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015 101
- Tabela 39 - Estatística descritiva da duração do intervalo QT do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015 102

LISTA DE ABREVIATURAS

ACVIM – american college of veterinary internal medicine
Ae/Ao – relação átrio esquerdo /aorta
AMP – adenosina monofosfato
AMPc – adenosina monofosfato cíclica
AP – artéria pulmonar
ARJ/LAA - relação área do jato regurgitante/área do átrio esquerdo
CHF – congestive heart failure
CKD – chronic kidney disease
DAE – diâmetro atrial esquerdo
DDVE – diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DP – desvio padrão
DSVE – diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo
ECA – enzima conversora da angiotensina
ECG - eletrocardiograma
EP – erro padrão
ESIV – espessura de septo interventricular
FC – frequência cardíaca
FDA – food and drug administration
FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda
FMVZ-USP - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo
FVE – função ventricular esquerda
GMP – guanosina monofosfato
GMPc – guanosina monofosfato cíclico
ICC – insuficiência cardíaca congestiva
IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina
ISACHC - International Small Animal Cardiac Health Council
IVCM – insuficiência valvar crônica de mitral
IVCMT – insuficiência valvar crônica de mitral e tricúspide
NYHA – New York Heart Association
PAS – pressão arterial sistólica
PDE-3 – fosfodiesterase-3

PLVE – parede livre de ventrículo esquerdo

SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona

TDE – tempo de desaceleração da onda E

TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

VCM – Departamento de clínica médica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
3	OBJETIVOS	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	Local	38
4.2	Animais	38
4.3	Critérios de inclusão	38
4.4	Critérios de exclusão	38
4.5	Grupos experimentais.....	39
4.6	Exames.....	39
4.6.1	<i>Hemograma e bioquímica sérica</i>	39
4.6.2	<i>Função cardiovascular</i>	40
4.7	Estatística	41
5	RESULTADOS	43
6	DISCUSSÃO	104
6.1	Anlodipino.....	104
6.2	Pimobendana	105
6.3	Aspectos gerais	107
6.4	Pressão arterial sistólica.....	110
6.5	Eletrocardiograma	111
6.6	Ecodopplercardiograma.....	112
6.7	Limitações	114
7	CONCLUSÕES	116
	REFERÊNCIAS	117

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência valvar crônica de mitral (IVCM), também denominada degeneração mixomatosa de mitral, endocardiose de mitral e doença valvar crônica de mitral é primeira causa de mortalidade e morbidade cardíaca em cães, representando 75% de todas as doenças cardiovasculares nesta espécie. Causa degeneração mixomatosa dos folhetos da valva mitral, entretanto em até 30% dos pacientes acometidos pode haver também degeneração da valva tricúlide. Animais de pequeno porte são mais acometidos, mas também ocorre em cães de grande porte. Algumas raças são especialmente mais representadas, como a Cavalier King Charles Spaniel, na qual a prevalência em paciente acima de 10 anos pode chegar a 90%. A prevalência em machos é 1,5 vezes maior do que em fêmeas. A doença, de causa desconhecida, é insidiosa e nem todos os pacientes que apresentam insuficiência valvar tornam-se sintomáticos.

O diagnóstico baseia-se em exames clínico e complementares, sendo o ecodopplercardiograma a ferramenta que mais traz informações acerca do funcionamento cardíaco e hemodinâmica, fornecendo o diagnóstico definitivo, bem como instrumento de monitoração da evolução.

A IVCM pode ser classificada de acordo com o grau de acometimento funcional e morfológico, sendo a classificação do American College of Cardiology adaptada e mais adotada. Nesta, os pacientes são classificados em A (pacientes assintomáticos, mas com predisposição), B1 (pacientes com insuficiência valvar, assintomáticos e sem remodelamento cardíaco), B2 (pacientes com insuficiência valvar, assintomáticos e com remodelamento cardíaco), C (pacientes com manifestações de insuficiência cardíaca congestiva e remodelamento cardíaco) e D (pacientes com manifestações avançadas, refratários ao tratamento médico).

Atualmente o tratamento dos pacientes com IVCM é guiado com base na classe funcional. De forma geral, os medicamentos visam a redução da pré e pós-carga, facilitando o trabalho cardíaco, reduzindo a fração regurgitante, melhorando o débito cardíaco e aliviando a congestão sanguínea.

Em pacientes em estágio C, recomenda-se o uso de furosemida, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) como o enalapril e o benazepril e a pimobendana, um inodilatador relativamente recente. O uso de outros medicamentos como a digoxina, espironolactona, beta-bloqueadores e o besilato de anlodipino não é consenso entre os médicos veterinários cardiologistas.

A pimobendana atua por sensibilização ao cálcio e inibição da fosfodiesterase-3, agindo de forma dupla, possuindo tanto efeitos vasodilatadores como inotrópicos, sendo amplamente utilizada no tratamento médico dos pacientes em estágios C e D da IVCM. Entretanto, no estágio C é sabido que o inotropismo está, em geral, preservado.

O besilato de anlodipino é um antagonista de canais de cálcio, vasodilatador mais potente que os IECAs, utilizado para o controle da hipertensão arterial em cães e gatos. No homem, também é usado para o tratamento da angina. Apresenta ação prolongada e não interfere, significativamente, nos cronotropismo e inotropismo cardíacos. Seu uso em pacientes em estágio C da IVCM não é consenso.

Estudos em cães compararam os efeitos da pimobendana com outros medicamentos que reduzem a pós-carga, como a furosemida e os IECAs. Da mesma forma, há estudos comparando os efeitos do anlodipino com inibidores da enzima conversora de angiotensina (enalapril e benazepril). Entretanto não há estudo comparativo entre a pimobendana e o besilato de anlodipino.

Este estudo objetiva avaliar se o uso de um vasodilatador puro tem efeitos similares ao de um inodilatador num grupo de pacientes com IVCM, em estágio em que a redução do inotropismo não é esperada. A hipótese é que os efeitos da pimobendana promovam efeitos cardiovasculares similares ao do anlodipino.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Cerca de 10% dos cães levados para atendimentos veterinários apresentam cardiopatia (ATKINS et al., 2009). A insuficiência valvar crônica de mitral (IVCM) é a cardiopatia mais comum e a que mais frequentemente causa insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em cães, correspondendo a aproximadamente dois terços dos atendimentos cardiológicos (BUCHANAN, 1977; EGENVALL; BONNETT; HÄGGSTRÖM, 2006; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). Os termos degeneração valvar mixomatosa, transformação mixomatosa, endocardiose, degeneração mucoide, doença valvar crônica e doença valvar degenerativa são termos relacionados à mesma doença (ABBOTT; KOVACIC, 2008).

A enfermidade acomete principalmente cães de raças pequenas, de até 15 kg, como Poodle miniatura, Dachshund, Chihuahua, Spitz Alemão, Yorkshire e Cavalier King Charles Spaniel, mas, eventualmente, os animais de maior porte podem ser acometidos. Os machos são aproximadamente 1,5 vezes mais afetados que as fêmeas. A valva mitral é mais comumente acometida, porém até 30% desses cardiopatas podem apresentar também o envolvimento da valva tricúspide. Os idosos são mais predispostos (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

A evolução da doença nas raças pequenas é, na maioria dos casos, lenta e pode ser assintomática até que ocorra descompensação, enquanto que nos animais de maior porte, a tendência é de uma evolução mais rápida (BORGARELLI et al., 2004). O prognóstico é variável, sendo que alguns animais podem apresentar a endocardiose da mitral e serem assintomáticos por toda a vida, ao passo que outros apresentam evolução rápida e, após a manifestação dos sintomas decorrentes da ICC, a sobrevida média é de um ano (BENCH; HEART, 1999). Os sintomas mais comuns são dispneia, taquipneia, tosse, cansaço fácil, intolerância ao exercício, cianose, síncope e morte (HÄGGSTRÖM et al., 2013).

A IVCM é caracterizada pela irregularidade da valva mitral, que se degenera progressivamente. Tal degeneração é caracterizada por alteração na constituição celular e da matriz intercelular da estrutura valvar, incluindo os

folhetos e as cordoalhas tendíneas. Progressivamente, os folhetos valvulares são deformados impedindo fechamento perfeito da valva, ocasionando a regurgitação. Histologicamente, há uma deposição de mucopolissacarídeos nos folhetos valvulares, assim como também se pode observar fibrose. Tal degeneração é estéril, não tendo correlação com endocardite. Em casos mais avançados da doença, pode ocorrer o alongamento e ruptura de cordoalhas tendíneas (BORGARELLI et al., 2012). A causa da doença e os fatores que determinam a progressão da lesão são desconhecidos, mas é provável um componente hereditário em algumas raças (SWENSON et al., 1996; OLSEN; FREDHOLM; PEDERSEN, 1999). Por ser frequentemente observada em animais condrodistróficos e associada a outras alterações como degeneração de disco intervertebral, sugere-se que seja a manifestação de uma alteração sistêmica de tecido conectivo (ABBOTT; KOVACIC, 2008).

Em animais saudáveis a coaptação dos folhetos valvulares é completa e há mínima ou nenhuma regurgitação, sendo todo o volume sistólico esquerdo ejetado pela artéria aorta. Quando da degeneração valvar, uma fração do volume sistólico é ejetada pelo orifício regurgitante para o átrio esquerdo, câmara de baixa pressão. O volume de sangue regurgitado causa aumento do trabalho cardíaco e consequente remodelamento ventricular. O efeito final é a cardiomegalia por hipertrofia excêntrica e disfunção ventricular (ABBOTT; KOVACIC, 2008).

A disfunção sistólica ocasiona uma série de alterações orgânicas adaptativas. Mediadores locais ou sistêmicos, neuro-hormonais e inflamatórios são liberados e contribuem para a progressão da lesão valvar, remodelamento e disfunção ventricular. Ocorre a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na tentativa de equilibrar a diminuição do volume sistólico, mas que acaba, em longo prazo, prejudicando ainda mais o sistema cardiovascular (EPSTEIN, 2001b).

O tratamento da IVCM consiste no uso de diuréticos e medicações adicionais, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e, mais recentemente, a pimobendana, um medicamento com ação dupla, inotrópica e vasodilatadora (ATKINS et al., 2009).

A pimobendana é um fármaco com ação vasodilatadora e inotrópica por mecanismo duplo, por sensibilização ao cálcio e inibição da fosfodiesterase 3

(PDE-3) (BOYLE; LEECH, 2012). A PDE3 é clinicamente importante por seu papel na regulação da musculatura cardíaca, musculatura lisa vascular e agregação plaquetária. A PDE-3 é uma enzima que hidroliza a adenosina monofosfato cíclico (AMPc) em adenosina monofosfato (AMP) e a guanosina monofosfato cíclico (GMPc) em GMP.

A AMPc é um importante segundo mensageiro, derivado da interação do ATP com a adenil ciclase e permite a transdução de sinais intracelulares recebidos de moléculas sinalizadoras captadas por receptores de superfície celular.

O efeito da inibição da PDE-3 é um aumento nos níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (BRUNKHORST et al., 1989).

A ativação de receptores ligados à proteína-G localizadas nas membranas induz à ativação da produção de AMPc. O AMP-cíclico, enquanto presente no interior da célula ativa a proteína quinase dependente de AMP-cíclico, que fosforila uma série de outras proteínas, ativando-as ou inibindo-as, interferindo na dinâmica celular por promover alterações em permeabilidade da membrana celular, alteração na contração de músculos lisos, ativação de sínteses proteicas e aumento de secreção celular (BRUNKHORST et al., 1989; HAMBLETON et al., 2005). A ação inibitória da PDE-3 pela pimobendana é a principal responsável pela ação inotrópica positiva em corações saudáveis. Estudos indicam que no coração com doença crônica, o efeito inotrópico é devido, principalmente, à sensibilização ao cálcio (SCHELD et al., 1989; SATO et al., 1999).

A sensibilização ao cálcio, principal efeito inotrópico, envolve o aumento da afinidade ao cálcio do sítio regulador de ligação da troponina cardíaca (SOLARO; FUJINO; SPERELAKIS, 1989), sendo que esse efeito ocorre sem o aumento de íons de cálcio intracelular e não causa aumento da demanda energética, como acontece com outros inotrópicos como a digoxina (OHTÉ et al., 1997; FUENTES et al., 2002).

A ligação do cálcio com a troponina cardíaca causa a ativação da interação da proteína miofibrilar, geração de força e contração miocárdica. O grau de ativação e, portanto, a força de contração, estão diretamente relacionados à concentração de cálcio livre citossólico, assim como sua afinidade pela troponina cardíaca (BOYLE; LEECH, 2012).

Além do efeito inotrópico, a pimobendana causa dilatação arterial e venosa. Esses efeitos são mediados pela inibição de PDE nas células musculares lisas vasculares, que eleva a AMPc e a GMPc, dois sistemas enzimáticos que participam da manutenção das células musculares lisas vasculares. Aumentando a AMPc e a GMPc no músculo liso vascular, fica facilitada a captação do cálcio por locais de armazenamento intracelular reduzindo a disponibilidade para contração (MCDANIEL; REMBOLD; MURPHY, 1994). O efeito final é a vasodilatação tanto da vasculatura sistêmica como pulmonar devido ao relaxamento da musculatura lisa. Apesar de ter efeito venodilatador mais pronunciado que arteriodilatador em algumas espécies, a pimobendana é considerada como tendo efeito dilatador balanceado (FUJIMOTO; MATSUDA, 1990).

A pimobendana tem, ainda, como efeitos adicionais, ação no sistema imune pela inibição da produção de mediadores pró-inflamatórios e inibição da síntese de óxido nítrico (IWASAKI; MATSUMORI; YAMADA, 1999), ação sobre a secreção de catecolaminas, reduzindo a síntese e secreção em culturas celulares de medula adrenal (TOYOHIRA et al., 2005). Possui, ainda, ação antitrombótica pela inibição da PDE-3 e efeitos sobre o ritmo cardíaco. Em animais anestesiados, a pimobendana causa a diminuição do período refratário no átrio, ventrículo e nó atrioventricular (MCDANIEL; REMBOLD; MURPHY, 1994).

A pimobendana é aprovada para uso pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da doença cardíaca congestiva leve, moderada ou grave em cães com cardiomiopatia dilatada e doença cardíaca crônica congestiva. Estudos mostram que o efeito na força de contração é dose dependente até 0,5 mg/kg. Alguns estudos sugerem a dose de 0,4 a 0,6 mg/kg divididos em duas administrações com intervalo de 12 horas (FDA FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY). As concentrações plasmáticas máximas em cães para a pimobendana e seu metabólito são de uma a quatro horas após administração oral. A ligação com proteínas plasmáticas em cães é acima de 90%. Os metabólitos são conjugados com sulfato ou ácido glicurônico e excretados principalmente pelas fezes (VETERINARY MEDICINE LABELS, 2011). Em seres humanos, apenas 5% da pimobendana é eliminada pelos rins, o que descarta preocupações com doses em pacientes azotêmicos

(PRZECHERA et al., 1991). A meia-vida de eliminação da pimobendana e seu metabólito é de 0,5h e 1h, respectivamente. Apesar da curta meia vida do fármaco, os efeitos farmacodinâmicos permanecem por até mais de oito horas em seres humanos (CHU; SHIEH; HU, 1995). O metabólito ativo da pimobendana, UD-CG 212 Cl, tem demonstrado ser um antagonista competitivo para receptores adenosina A1 que participa, em menor grau, do aumento de inotropismo (PARSONS; RAMKUMAR; STILES, 1988). Receptores adenosina A1 possuem um efeito inibitório na maioria dos tecidos. No tecido cardíaco, reduz a concentração de AMPc. Bloqueando a adenosina A1 no coração, há aumento da concentração de AMPc e, como resultado, efeito inotrópico positivo (PARSONS; RAMKUMAR; STILES, 1988; UNGERER et al., 1990). Diferentemente de outros inotrópicos, seu efeito não depende de catecolaminas, estimulação dos receptores beta-adrenérgicos cardíacos ou inibição da bomba Na/K ATPase, sendo classificado como uma droga inotrópica não simpatomimética, não glicosídea (KITZEN; WINBURRY, 1989).

Como efeitos clínicos a pimobendana aumenta o débito cardíaco, reduz tanto a pré como a pós-carga e aumenta a contratilidade miocárdica, sem causar maiores consumos energético e de oxigênio. Adicionalmente, a pimobendana também possui efeito antitrombótico, reduz a atividade nervosa simpática, melhora o relaxamento ventricular esquerdo, deprime a produção de óxido nítrico, além de ter efeitos anti-citocinas que reduzem o fator de necrose tumoral alfa (REMME et al., 1994; MATSUMORI; NUNOKAWA; SASAYAMA, 2000).

Um estudo em cães recebendo pimobendana associado ou não ao meloxicam, por um período de sete dias, mostrou que não houve alteração da função renal (FUSELLIER et al., 2008). Outro estudo em cães saudáveis investigou se a vasodilatação pelo uso de pimobendana ativaria o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Tal ativação não ocorreu, provavelmente, pela manutenção da filtração glomerular pelo efeito inotrópico positivo (SAYER et al., 2009). Este mesmo estudo mostrou que a pimobendana não impede que o SRAA seja ativado quando usado em associação com a furosemida, concluindo que a pimobendana não substitui o uso de IECAs.

Para avaliar os efeitos da pimobendana em cães com IVCM assintomática, um estudo comparou os efeitos farmacodinâmicos de

monoterapia, em longo prazo, com pimobendana e benazepril em cães em classe funcional NYHA I. Observou-se aumento marcante e sustentado da função miocárdica sistólica com o uso da pimobendana, baseado no aumento da fração de encurtamento e diminuição do diâmetro sistólico ventricular esquerdo. Por outro lado, observou-se aumento do fluxo regurgitante e lesões decorrentes desse fluxo (CHETBOUL et al., 2007). Em outro estudo, também com pacientes assintomáticos, mostrou-se que o uso de pimobendana associado ao IECA em 30, 60 e 90 dias não diminuiu a fração regurgitante. O estudo concluiu que o uso de pimobendana em pacientes assintomáticos não altera a gravidade da regurgitação mitral em tais pacientes (OUELLET et al., 2009).

Estudo realizado em 2005, autores descreveram dois casos de cães, sem avaliação prévia pelo ecocardiograma, tratados a longo prazo com pimobendana. Ambos os animais apresentaram evidências de hipertrofia miocárdica e aumento da regurgitação de valva mitral, que melhoraram após a interrupção da medicação (TISSIER et al., 2005).

O estudo vetSCOPE (LOMBARD; JÖNS; BUSSADORI, 2006), comparou pimobendana e benazepril em 76 cães com classificação pela International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) classe II (sintomas com esforço ou excitação) ou III (sintomas em repouso) com doença valvar crônica. Os pacientes poderiam ser medicados com furosemida e antiarrítmicos conforme a necessidade, mas não com digoxina ou outro IECA. O tempo médio de sobrevivência para cães que receberam a pimobendana foi de 415 dias contra 128 dias para os animais que não receberam o medicamento. O estudo QUEST (BOSWOOD et al., 2008a) também comparou a pimobendana com o benazepril em cães com insuficiência cardíaca congestiva por doença valvar mixomatosa de mitral de ocorrência natural em cães. O uso de diuréticos ou digoxina era permitido. O estudo era interrompido nos pacientes nas seguintes condições: morte súbita de causa cardíaca, eutanásia decorrente da doença cardíaca ou falha do tratamento que exigisse a mudança de protocolo médico. A média de tempo para atingir algum desses eventos em cães tratados com pimobendana foi quase o dobro (267 dias) quando comparado aos pacientes tratados com benazepril (140 dias). Tais estudos mostram o efeito superior da pimobendana na sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca

congestiva causada por doença cardíaca valvar crônica quando comparado ao benazepril (BOYLE; LEECH, 2012).

Em estudos clínicos humanos o uso de pimobendana tem mostrado resultados distintos. Alguns estudos mostraram ser benéfico e seguro em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (KUBO et al., 1992; POPULATION, 2002). Entretanto, outros estudos de acompanhamento, em longo prazo, mostraram tendência ao aumento de mortalidade em pacientes com doença cardíaca crônica moderada tratados com pimobendana (LUBSEN et al., 1996). Por outro lado, outro estudo demonstrou redução na incidência de eventos adversos cardíacos tais como piora da insuficiência cardíaca e diminuição da capacidade funcional sem um efeito significativo na mortalidade em pacientes com doença cardíaca crônica leve a moderada (POPULATION, 2002).

Em cães, a pimobendana aumenta o tempo de vida e melhora a qualidade de vida de pacientes com insuficiência valvar crônica de mitral e cardiomiopatia dilatada (FUENTES et al., 2002; SMITH et al., 2005; LOMBARD; JÖNS; BUSSADORI, 2006; BOSWOOD et al., 2008; ATKINS et al., 2009; LARSSON et al., 2014). Estudos têm sugerido que o uso da pimobendana em pacientes com doença cardíaca crônica assintomática pode causar efeitos cardíacos morfológicos e funcionais adversos (TISSIER; PERROT; ENRIQUEZ, 2005; CHETBOUL et al., 2007).

O anlodipino é bloqueador de canais de cálcio de longa ação, derivada da di-hidropiridina que bloqueia o influxo de cálcio através de canais lentos na vasculatura periférica e células musculares lisas coronarianas, causando importante vasodilatação em leitos vasculares coronarianos e periféricos, por relaxamento da musculatura lisa nas paredes arteriais. O bloqueio do influxo dos íons de cálcio é mais acentuado na musculatura lisa vascular que na musculatura cardíaca. Por tal característica, não causa efeito inotrópico negativo ou redução na contratilidade cardíaca. Também não afeta os níveis séricos de cálcio. É bem tolerada e geralmente não causa alguns dos efeitos colaterais frequentemente associados com outros agentes cardiovasculares (alterações lipídicas séricas, distúrbios de condução cardíaca, hipotensão postural). Os efeitos adversos mais comuns da terapia com anlodipino são

edema e eritema, geralmente brandos e relacionados com os efeitos vasodilatadores (MURDOCH; HEEL, 1991).

O anlodipino tem mostrado em estudos pilotos que reduz o volume regurgitante mitral, a área do orifício regurgitante e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, provavelmente por diminuir a pressão ventricular esquerda sistólica (FUENTES et al., 2002). Adicionalmente, aumenta o suprimento de oxigênio ao miocárdio e reduz a demanda, melhorando a capacidade ao exercício em pacientes com isquemia miocárdica sintomática (MURDOCH; HEEL, 1991).

Em humanos, após ingestão oral, o anlodipino é lentamente e quase completamente absorvido. A concentração plasmática máxima acontece entre seis e 12 horas. Possui alta biodisponibilidade oral e não é influenciada pela ingestão de alimentos. É metabolizada pelo fígado e os metabólitos não possuem efeitos farmacológicos. Possui meia vida de eliminação longa comparada a outros bloqueadores de canal de cálcio, o que permite que seja administrada em esquema único diário. A eliminação ocorre pela urina e pelas fezes (MURDOCH; HEEL, 1991).

É um medicamento utilizado comumente para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica, uma alteração cardiovascular relativamente comum em gatos idosos (SNYDER, 1998; HENIK; SNYDER; VOLK, 2014) e em cães com doenças renais e algumas endocrinopatias (ORTEGA et al., 1996; STRUBLE et al., 1998; POUCHELON et al., 2015). O anlodipino também tem indicação no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (PACKER et al., 2013) e hipertensão pulmonar (WOODMANSEY et al., 1996).

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que ocorre como resposta fisiológica nas doenças valvares crônicas, desempenha importante papel na evolução da doença, contribuindo para o remodelamento cardíaco (EPSTEIN, 2001a,b), alterações vasculares (SCHIFFRIN et al., 2000) e renais na hipertensão (EPSTEIN, 2001a). O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com medicamentos como a furosemida, o anlodipino e a hidralazina ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (HÄGGSTRÖM et al., 1996), o que é indesejável, apesar de quase sempre inevitável. Num estudo combinando o uso de anlodipino e enalapril observou-

se que a ativação do SRAA foi atenuada pelo uso do IECA (ATKINS et al., 2007b).

Em outro estudo, autores mostraram que o uso combinado de benazepril e anlodipino no tratamento de cães com regurgitação mitral induzida experimentalmente, reduz, significativamente, a pressão atrial esquerda quando comparada a do grupo controle. A redução da pressão atrial esquerda acompanhou a queda na pressão arterial sistólica e média. O volume sistólico e débito cardíaco aumentaram e a resistência vascular sistêmica diminuiu após o uso do anlodipino. Portanto, a gravidade da regurgitação mitral diminuiu de acordo com a redução da relação área do jato regurgitante/área do átrio esquerdo - ARJ/LAA. Concluiu-se, então, que o anlodipino é benéfico para a redução de pressão atrial esquerda em pacientes com regurgitação mitral, sendo poucos os efeitos colaterais descritos (SUZUKI et al., 2012), podendo causar hiperplasia de gengiva em alguns animais tratados cronicamente (THOMASON et al., 2009).

O anlodipino e os inibidores da enzima conversora de angiotensina são classificados como vasodilatadores, de acordo com o mecanismo de ação. O anlodipino é mais eficaz na redução de pressão arterial sistêmica (ATKINS et al., 2007b). Além disso, em estudos prévios foi observado que os inibidores de ECA não reduzem significativamente a pressão em átrio esquerdo, apesar da redução de pós-carga. Já o anlodipino promove significativa redução da pressão de átrio esquerdo e da resistência vascular sistêmica. Acredita-se que os benefícios do tratamento crônico com inibidores de ECA estejam mais relacionados ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona do que às suas propriedades vasodilatadoras. Por outro lado, a indicação de uso do anlodipino pode promover queda da pressão arterial e com isso causar a ativação do SRAA (SUZUKI et al., 2012)

A dose indicada de anlodipino para cães é de 0,05-1 mg/kg/dia (STRICKLAND, 2008; LANGSTON; BOYD, 2008), entretanto a melhor dose para casos de cães com regurgitação mitral ainda é desconhecida.

A diretriz atual de tratamento da IVCM em cães recomenda o uso combinado de fármacos, incluindo a furosemida, um IECA e a pimobendana (ATKINS et al., 2009). Outros medicamentos como espironolactona e anlodipino podem ser benéficos, entretanto ainda não há demonstração de

uma associação melhor que a da furosemida com a pimobendana (DE MADRON et al., 2011).

Este trabalho tem como objetivo a comparação de dois protocolos de tratamento para cães com IVCM, utilizando pimobendana e anlodipino, associados à furosemida e enalapril.

3 OBJETIVOS

- Avaliar, por meio de eletrocardiografia, determinação da pressão arterial sistêmica e ecodopplercardiografia os efeitos cardiovasculares da pimobendana e do anlodipino em cães com IVCM em estágio C.

- Avaliar, comparativamente, a taxa de sobrevida e a taxa de descompensação dos cães com IVCM medicados com pimobendana ou anlodipino.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local

O estudo foi realizado nos Serviços de Cardiologia e de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica (VCM) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP).

4.2 Animais

Foram incluídos neste estudo pacientes com IVCMT estágio C, de acordo com o consenso de 2009 do ACVIM, atendidos no Serviço de Cardiologia da FMVZ/USP, entre Junho de 2013 e Outubro de 2015, cujos proprietários concordarem em participar da pesquisa.

4.3 Critérios de inclusão

Cães, machos e fêmeas de pequeno porte (até 15 kg), com insuficiência valvar crônica de mitral e/ou tricúspide (IVCMT), estágio C de acordo com o consenso de 2009 do ACVIM, atendidos na rotina do Serviço de Cardiologia da FMVZ-USP.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- pacientes já em tratamento prévio para cardiopatias com medicamentos distintos dos incluídos no projeto;
- pacientes com outras cardiopatias associadas, congênitas ou adquiridas;
- pacientes com pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg
- pacientes com insuficiência renal crônica estágios III e IV, de acordo com IRIS Staging System of CKD, 2009;
- pacientes com outras doenças sistêmicas debilitantes.

4.5 Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos em dois grupos (A e B), cada um composto por 10 animais, sendo que os do grupo A foram tratados com a associação de furosemida, enalapril e pimobendana e os do grupo B com a associação de furosemida, enalapril e anlodipino.

4.6 Exames

4.6.1 Hemograma e bioquímica sérica

Foram realizados hemogramas e perfis bioquímicos basais para eliminação de alterações que caracterizassem fatores de exclusão.

As amostras de sangue para os exames laboratoriais foram colhidas realizando antisepsia local com álcool 70 volumes e venopunção jugular ou cefálica, obtendo cerca de 2 mL de sangue para hemograma e 2 mL para a bioquímica sanguínea.

Os hemogramas foram realizados por aparelho automatizado Siemens® ADVIA 2120i e as contagens diferenciais dos leucócitos, corados por Rosenfeld, por microscopia óptica. Os perfis bioquímicos foram realizados

por analisador automatizado marca Labtest, modelo Labmax 240 e os parâmetros avaliados foram creatinina, ureia, proteína total, albumina, fosfatase alcalina; alanino-aminotransferase.

4.6.2 Função cardiovascular

A avaliação cardíaca foi realizada eletrocardiograficamente (TILLEY, 1992), ecocardiograficamente (BOON, 1998) e pela determinação da pressão arterial sistólica (GALIÈ et al., 2009)

A determinação da pressão arterial foi realizada com o posicionamento dos pacientes padronizado em decúbito lateral direito. Foi utilizado Doppler vascular, esfigmomanômetro e manguitos de tamanhos variados, de acordo com a circunferência do membro torácico esquerdo, em localização logo abaixo da articulação úmero-rádio-ulnar. Foram obtidas três determinações e realizada a média dos valores encontrados. Utilizado aparelho da marca MedMega®, modelo DV610.

Os exames eletrocardiográficos foram realizados em aparelho eletrocardiográfico Ecafex®, modelo ECG-6. Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral direito e registradas as derivações bipolares I, II, III, as unipolares aumentadas aVR, aVL, aVF e as pré-cordiais CV5RL, CV6LL, CV6LU e V10. Os exames foram registrados em amplitude de 1mV = 1cm e velocidade de 25 mm/s, para todas as derivações, e 50 mm/s para a derivação DII. Foram avaliados os seguintes parâmetros: ritmo cardíaco, eixo cardíaco, frequência cardíaca, amplitudes das ondas P e R, duração da onda P, do complexo QRS, dos segmentos PR e QT, avaliação da onda T e do segmento ST.

Os exames ecodopplercardiográficos foram realizados em aparelho (GE® Helthcare Vivid7) com transdutores setoriais de 4-8 MHz e 1,5-3,6 MHz por apenas um examinador (Guilherme Goldfeder), durante o período de atendimento normal do Serviço de Cardiologia da FMVZ-USP.

Os pacientes foram tricotomizados na região torácica entre os 3º e 5º espaços intercostais ventrais bilateralmente. Foram posicionados em decúbitos

laterais esquerdo e direito, sobre mesa vazada na região a ser investigada. Foram realizadas avaliações nos modos bidimensional (modo B), unidimensional (modo M), Doppler pulsátil, contínuo e tecidual. Os exames foram armazenados no aparelho, para posterior interpretação.

Foram avaliados: frequência cardíaca, espessura de septo interventricular, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, função ventricular esquerda, fração de ejeção ventricular esquerda, diâmetro aórtico, diâmetro atrial esquerdo, relação átrio esquerdo/aorta, velocidade da onda E mitral, velocidade da onda A mitral, tempo de desaceleração da onda E, relação onda E/onda A, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), relação onda E/TRIV, velocidade de onda Em, velocidade de onda Am, velocidade de fluxo aórtico, velocidade de fluxo pulmonar, gradiente de pressão aórtico, gradiente de pressão pulmonar, velocidade máxima de regurgitação mitral e gradiente máximo de regurgitação mitral.

Os animais de ambos os grupos serão avaliados de acordo com a metodologia retrorreferida, em três momentos, quais sejam: T_0 , T_{30} e T_{60} , com intervalo de 30 dias.

4.7 Estatística

Para a realização da análise estatística, os dados foram ordenados em tabelas e gráficos lineares e do tipo boxplot. Foi utilizado o programa estatístico SPSS 19.0 por meio de análise de médias pelo teste ANOVA para medidas repetidas. Nos pacientes em que foram obtidas apenas duas das três determinações, foi adotada a intenção de tratar, sendo a terceira mensuração, repetição da última. Pacientes que tiveram apenas uma das três mensurações foram excluídos das análises.

As diferenças entre variáveis foram consideradas estatisticamente significativas nos resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

Os gráficos lineares foram realizados pelo software Microsoft Excel 2007. Os gráficos Boxplot foram realizados *online* pelo site <http://www.imathas.com/stattools/boxplot.html>

5 RESULTADOS

Vinte e cinco pacientes foram triados para o estudo. Foram obtidos dados de 21 pacientes (Tabela 1), sendo 10 do grupo A (pimobendana) e 11 do grupo B (anlodipino). Pacientes que não compareceram aos retornos, que interromperam ou erraram a administração dos medicamentos foram excluídos do estudo, bem como pacientes que faleceram ou apresentaram edema pulmonar ou outro critério de exclusão antes do início da medicação, no intervalo entre a adesão e obtenção das medicações, ou antes, da segunda mensuração.

Houve predominância de machos (66,6%) (Tabela 2). Em relação à distribuição racial, a Poodle foi a raça mais representada, com 42,8% dos pacientes, seguido dos animais sem definição racial (23,8%) (Tabela 3).

A faixa etária variou de sete a 15 anos, com média de 11,85 anos e desvio padrão de 1,87 anos (Tabela 5) e o peso variou de 3,2 a 15,4 kg, com média geral de 7,1 kg e desvio padrão de 3,0 (Tabela 4).

Tabela 1 - Distribuição amostral, segundo o grupo – São Paulo - 2013-2015

Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	%
A	10	47,7
B	11	52,3
Total	21	100

(1) A – grupo tratado com pimobendana; B – grupo tratado com anlodipino

(2) número absoluto de animais

Tabela 2 – Distribuição amostral, segundo o sexo – São Paulo - 2013-2015

Sexo	N ⁽¹⁾	%
Machos	14	66,6
Fêmeas	07	33,3
Total	21	100

(1) número absoluto de animais

Tabela 3 - Distribuição amostral, segundo a definição racial – São Paulo - 2013-2015

Raça	N ⁽¹⁾	%
Poodle	9	42,85
Pinscher	2	9,5
Yorkshire	1	4,76
Maltês	1	4,76
Lhasa Apso	1	4,76
Schnauzer miniatura	1	4,76
Shitzu	1	4,76
Total	21	76,2*

(1) número absoluto de animais

*Animais sem definição racial: 23,8%

Tabela 4 - Distribuição amostral, segundo o peso (kg)

Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	E.P.	D.P.	Mínimo	Máximo
A	10	7,07	7,15	1,18	3,75	3,2	15,4
B	11	7,12	7,5	0,69	2,3	3,3	10,7
Total	21	7,1	7,2	0,65	3,0	3,2	15,4

(1) A: grupo tratado com pimobendana; B: grupo tratado com anlodipino

(2) número absoluto de animais

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de peso, entre os dois grupos, segundo teste t-Student ($p = 0,889$).

Tabela 5 – Estatística descritiva da idade (anos) dos pacientes por grupo e total – São Paulo - 2013-2015

Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	E.P.	D.P.	Mínimo	Máximo
A	10	12,8	13	0,38	1,22	11	15
B	11	11	11	0,60	2	7	13
Total	21	11,85	12	0,41	1,87	7	15

(1) A: grupo tratado com pimobendana; B: grupo tratado com anlodipino

(2) número absoluto de animais

Utilizando teste t-Student, não houve diferenças significativas nas médias de idade entre os dois grupos ($p = 0,094$), como demonstrada na tabela 5.

Tabela 6 – Estatística descritiva da pressão arterial sistólica (PAS), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

PAS (mmHg)	Grupo A ⁽¹⁾			Grupo B ⁽²⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
Média	136,90	132,50	129,68	115,23	117,50	122,82	125,55	124,64	126,08
Mediana	140,00	130,00	130,00	115,00	110,00	120,00	123,01	123,00	130,00
E.P.	5,73	8,17	7,01	4,97	5,01	6,51	4,40	4,83	4,73
D.P.	18,13	24,51	18,56	16,47	16,62	19,53	20,17	21,62	18,92
Mínimo	106,00	95,00	95,00	90,00	97,50	100,00	90,00	95,00	95,00
Máximo	170,00	179,00	160,00	141,50	145,00	160,00	170,00	179,00	160,00

(1) A – grupo tratado com pimobendana

(2) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 1– Pressão arterial sistólica (mmHg), dos grupos A e B nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

Figura 2 – boxplot da variável pressão arterial sistólica (PAS) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

Figura 3 – boxplot da variável pressão arterial sistólica (PAS) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

ANOVA de medidas repetidas não revelou diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, referente à pressão arterial sistólica, ao longo do tempo (p interação = 0,252), bem como entre os três momentos (p intragrupo = 0,954, válido para os dois grupos). Entretanto, houve diferenças significativas entre os dois grupos (p intergrupo = 0,041, válido para os três momentos), isto é, o grupo PIMO apresentou médias de PAS significativamente maiores que o grupo ANLO nos três momentos.

Tabela 7– Estatística descritiva da frequência cardíaca (FC), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

FC (bpm)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	130,70	130,00	127,80	137,18	144,64	149,27	134,10	137,67	139,05
Mediana	126,00	132,50	131,50	132,00	142,00	148,00	130,00	133,00	136,00
E.P.	5,15	10,16	10,08	6,01	7,28	9,54	3,96	6,19	7,29
D.P.	16,28	30,49	26,66	19,93	24,14	28,62	18,13	27,67	29,16
Mínimo	108,00	75,00	85,00	107,00	109,00	100,00	107,00	75,00	85,00
Máximo	169,00	169,00	172,00	169,00	177,00	200,00	169,00	177,00	200,00

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 4 – Frequência cardíaca dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

Figura 5 – boxplot da variável frequência cardíaca (FC) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

FC pimo T0

FC pimo T30

FC pimo T60

Figura 6 – boxplot da variável frequência cardíaca (FC) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não foram observadas diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, em relação à frequência cardíaca (Tabela 7), ao longo do tempo (p interação = 0,444), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,718, válido para os dois grupos) e bem como entre os dois grupos (Figuras 4, 5 e 6) (p intergrupo = 0,112, válido para os três momentos),

Tabela 8 – Estatística descritiva da espessura de septo interventricular (ESIV), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

ESIV (mm)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,56	0,54	0,56	0,54	0,54	0,55	0,55	0,54	0,56
Mediana	0,52	0,53	0,56	0,51	0,58	0,56	0,51	0,53	0,56
E.P.	0,03	0,02	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02
D.P.	0,10	0,06	0,10	0,14	0,08	0,08	0,12	0,07	0,08
Mínimo	0,43	0,46	0,45	0,39	0,41	0,41	0,39	0,41	0,41
Máximo	0,77	0,64	0,77	0,89	0,65	0,72	0,89	0,65	0,77

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 7 – Espessura de septo interventricular dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

Figura 8 - boxplot da variável espessura de septo interventricular (ESIV) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

ESIV pimo T0

ESIV pimo T30

ESIV pimo T60

Figura 9 - boxplot da variável espessura de septo interventricular (ESIV) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não houve diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, no tocante à espessura do septo interventricular (Tabela 8), ao longo do tempo (p interação = 0,843), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,621, válido para os dois grupos) e bem como entre os dois grupos (Figuras 7, 8 e 9) (p intergrupo = 0,860, válido para os três momentos).

Tabela 9 – Estatística descritiva da espessura de parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

PLVE (mm)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,56	0,55	0,55	0,56	0,54	0,57	0,56	0,55	0,56
Mediana	0,53	0,53	0,55	0,54	0,57	0,53	0,53	0,53	0,53
E.P.	0,03	0,03	0,04	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02
D.P.	0,11	0,08	0,10	0,10	0,06	0,08	0,10	0,07	0,09
Mínimo	0,43	0,46	0,44	0,44	0,43	0,48	0,43	0,43	0,44
Máximo	0,74	0,69	0,77	0,78	0,64	0,76	0,78	0,69	0,77

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 10 – Espessura de parede livre de ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

Figura 11 - boxplot da variável espessura de parede livre de ventrículo esquerdo (PLVE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

PLVE pimo T0

PLVE pimo T30

PLVE pimo T60

Figura 12 - boxplot da variável espessura de parede livre de ventrículo esquerdo (PLVE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não foram observadas diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 9), em relação à parede livre de ventrículo esquerdo ao longo do tempo (p interação = 0,731), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,617, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 10, 11 e 12) (p intergrupo = 0,922, válido para os três momentos).

Tabela 10 - Estatística descritiva do diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

DDVE (mm)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	3,86	3,89	3,91	3,77	3,82	3,86	3,81	3,85	3,89
Mediana	3,63	3,59	3,54	3,80	3,95	3,87	3,65	3,87	3,81
E.P.	0,27	0,31	0,35	0,14	0,13	0,16	0,14	0,15	0,18
D.P.	0,86	0,92	0,93	0,45	0,42	0,47	0,66	0,68	0,70
Mínimo	3,23	3,13	3,13	3,13	3,00	3,00	3,13	3,00	3,00
Máximo	6,10	6,31	6,33	4,70	4,48	4,48	6,10	6,31	6,33

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 13 – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

Figura 14 - boxplot da variável diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

DDVE pimo T0

DDVE pimo T30

DDVE pimo T60

Figura 15 - boxplot da variável espessura diastólica de ventrículo esquerdo (DDVE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo - 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não foram observadas diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 10), em relação ao diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, ao longo do tempo (p interação = 0,875), nem entre os três momentos (Figuras 13, 14 e 15) (p intragrupo = 0,273, válido para os dois grupos) bem como entre os dois grupos (p intergrupo = 0,825, válido para os três momentos).

Tabela 11– Estatística descritiva de diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

DSVE (mm)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	1,91	1,81	1,84	1,75	1,87	1,93	1,83	1,84	1,89
Mediana	1,78	1,65	1,70	1,72	1,77	1,86	1,77	1,73	1,77
E.P.	0,22	0,19	0,22	0,10	0,14	0,14	0,11	0,11	0,13
D.P.	0,69	0,57	0,59	0,33	0,47	0,43	0,52	0,51	0,50
Mínimo	1,45	1,42	1,22	1,23	1,31	1,31	1,23	1,31	1,22
Máximo	3,77	3,37	3,23	2,27	3,01	3,01	3,77	3,37	3,23

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 16 – Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 17 - boxplot da variável diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo (DSVE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.

DSVE pimo T0

DSVE pimo T30

DSVE pimo T60

Figura 18 - boxplot da variável diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo (DSVE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.

DSVE anlo T0

DSVE anlo T30

DSVE anlo T60

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não foram observadas diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, no tocante ao diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (Tabela 11), ao longo do tempo (p interação = 0,086), entre os três momentos (p intragrupo = 0,522, válido para os dois grupos e também entre os dois grupos (Figuras 16, 17 e 18) (p intergrupo = 0,991, válido para os três momentos).

Tabela 12 - Estatística descritiva da função ventricular esquerda (FVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

FVE (%)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	9	7	11	11	9	21	20	16
Média	50,60	53,40	52,80	52,55	51,27	50,09	51,62	52,29	51,38
Mediana	52,50	54,00	52,00	52,00	54,00	51,00	52,00	54,00	51,00
E.P.	2,09	1,15	2,36	1,60	2,24	2,05	1,29	1,31	1,55
D.P.	6,62	3,44	6,23	5,30	7,44	6,14	5,89	5,85	6,18
Mínimo	36,00	46,00	44,00	44,00	33,00	33,00	36,00	33,00	33,00
Máximo	60,00	58,00	65,00	63,00	61,00	56,00	63,00	61,00	65,00

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 19 – Função ventricular esquerda dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 20 - boxplot da variável função ventricular esquerda do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.

FVE pimo T0

FVE pimo T30

FVE pimo T60

Figura 21 - boxplot da variável função ventricular esquerda do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015.

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não foram observadas diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, em relação à função ventricular esquerda (Tabela 12), ao longo do tempo (p interação = 0,123), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,728, válido para os dois grupos), bem como entre os dois grupos (Figuras 19, 20 e 21) (p intergrupo = 0,671, válido para os três momentos).

Tabela 13 – Estatística descritiva da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

FEVE	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,82	0,85	0,84	0,84	0,82	0,81	0,83	0,83	0,83
Mediana	0,85	0,86	0,84	0,83	0,85	0,82	0,84	0,85	0,82
E.P.	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
D.P.	0,07	0,03	0,05	0,05	0,08	0,07	0,06	0,06	0,06
Mínimo	0,65	0,77	0,76	0,75	0,61	0,61	0,65	0,61	0,61
Máximo	0,90	0,89	0,93	0,92	0,90	0,87	0,92	0,90	0,93

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 22 – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 23 - boxplot da variável fração de ejeção ventricular esquerda do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

FE pimo T0

FE pimo T30

FE pimo T60

Figura 24 - boxplot da variável fração de ejeção ventricular esquerda do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não encontramos diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 13), no referente à fração de ejeção ventricular esquerda, ao longo do tempo (p interação = 0,129), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,809, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 22, 23 e 24) (p intergrupo = 0,602, válido para os três momentos).

Tabela 14 – Estatística descritiva do diâmetro atrial esquerdo, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Diâmetro átrio esquerdo (cm).	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	3,28	3,17	3,35	3,15	3,33	3,34	3,21	3,25	3,34
Mediana	3,04	2,93	3,08	3,07	3,40	3,40	3,07	3,11	3,29
E.P.	0,30	0,32	0,41	0,13	0,12	0,14	0,15	0,16	0,19
D.P.	0,94	0,97	1,08	0,43	0,40	0,41	0,71	0,71	0,78
Mínimo	2,54	2,53	2,54	2,58	2,60	2,60	2,54	2,53	2,54
Máximo	5,69	5,82	6,26	4,09	3,98	4,08	5,69	5,82	6,26

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 25 – Diâmetro atrial esquerdo dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 26 - boxplot da variável diâmetro atrial esquerdo (DAE) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Figura 27- boxplot da variável diâmetro atrial esquerdo (DAE) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 14), no tocante ao diâmetro atrial esquerdo, ao longo do tempo (p interação = 0,108), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,142, válido para os dois grupos), bem como entre os dois grupos (Figuras 25, 26 e 27) (p intergrupo = 0,985, válido para os três momentos).

Tabela 15 – Estatística descritiva do diâmetro aórtico, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Diâmetro aórtico (cm).	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	1,34	1,42	1,37	1,44	1,53	1,35	1,39	1,48	1,36
Mediana	1,29	1,35	1,29	1,41	1,38	1,30	1,36	1,37	1,30
E.P.	0,08	0,08	0,09	0,04	0,12	0,06	0,04	0,07	0,05
D.P.	0,25	0,25	0,23	0,14	0,40	0,18	0,20	0,33	0,20
Mínimo	1,06	1,04	1,04	1,22	1,16	1,14	1,06	1,04	1,04
Máximo	1,95	1,90	1,72	1,70	2,60	1,71	1,95	2,60	1,72

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 28 – Diâmetro aórtico dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 29 - boxplot da variável diâmetro aórtico do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

diâmetro aórtico pimo T0

diâmetro aórtico pimo T30

diâmetro aórtico pimo T60

Figura 30 - boxplot da variável diâmetro aórtico do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

diâmetro aórtico anlo T0

diâmetro aórtico anlo T30

diâmetro aórtico anlo T60

ANOVA de medidas repetidas não revelou diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, no tocante ao diâmetro aórtico (Tabela 15), ao longo do tempo (p interação = 0,320), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,083, válido para os dois grupos), bem como entre os dois grupos (Figuras 28, 29 e 30) (p intergrupo = 0,536, válido para os três momentos).

Tabela 16 – Estatística descritiva da relação átrio esquerdo/aorta (Ae/Ao), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Ae/Ao	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	2,41	2,22	2,43	3,15	3,33	3,34	2,30	2,24	2,46
Mediana	2,39	2,03	2,21	3,07	3,40	3,40	2,33	2,06	2,34
E.P.	0,07	0,13	0,22	0,13	0,12	0,14	0,06	0,09	0,11
D.P.	0,23	0,40	0,58	0,43	0,40	0,41	0,29	0,41	0,45
Mínimo	2,10	1,79	1,73	2,58	2,60	2,60	1,85	1,40	1,73
Máximo	2,90	3,06	3,77	4,09	3,98	4,08	2,90	3,06	3,77

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 31 – Relação átrio esquerdo / aorta dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 32 - boxplot da variável relação átrio esquerdo/aorta do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

relação Ae/Ao pimo T0

relação Ae/Ao pimo T30

relação Ae/Ao pimo T60

Figura 33 - boxplot da variável relação átrio esquerdo/aorta do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

relação Ae/Ao anlo T0

relação Ae/Ao anlo T30

relação Ae/Ao anlo T60

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não houve diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 16), em referente à relação átrio esquerdo/aorta, ao longo do tempo (p interação = 0,167), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,056, válido para os dois grupos) e também entre os dois grupos (Figuras 31, 32 e 33) (p intergrupo = 0,771, válido para os três momentos).

Tabela 17 – Estatística descritiva da velocidade da onda E, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Velocidade E (m/s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	1,39	1,36	1,40	1,32	1,39	1,43	1,35	1,37	1,41
Mediana	1,33	1,41	1,38	1,32	1,38	1,34	1,32	1,38	1,34
E.P.	0,09	0,07	0,08	0,06	0,06	0,09	0,05	0,05	0,06
D.P.	0,30	0,21	0,22	0,20	0,20	0,28	0,25	0,20	0,25
Mínimo	1,15	1,05	1,07	1,06	1,04	1,10	1,06	1,04	1,07
Máximo	2,09	1,60	1,79	1,73	1,74	1,85	2,09	1,74	1,85

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 34 – Velocidade de onda E dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 35 - boxplot da variável velocidade de onda E do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

velocidade onda E pimo T0

velocidade onda E pimo T30

velocidade onda E pimo T60

Figura 36 - boxplot da variável velocidade de onda E do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

velocidade onda E anlo T0

velocidade onda E anlo T30

velocidade onda E anlo T60

ANOVA de medidas repetidas não mostrou diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, no tocante à velocidade de onda E (Tabela 17), ao longo do tempo (p interação = 0,439), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,479, válido para os dois grupos), bem como entre os dois grupos (Figuras 34, 35 e 36) (p intergrupo = 0,949, válido para os três momentos).

Tabela 18 – Estatística descritiva da velocidade da onda A, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Velocidade A (m/s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,76	0,81	0,79	0,68	0,67	0,64	0,72	0,73	0,71
Mediana	0,73	0,71	0,66	0,72	0,62	0,60	0,72	0,67	0,63
E.P.	0,10	0,11	0,13	0,05	0,05	0,05	0,06	0,06	0,07
D.P.	0,33	0,33	0,34	0,18	0,17	0,14	0,26	0,26	0,26
Mínimo	0,28	0,36	0,37	0,41	0,47	0,43	0,28	0,36	0,37
Máximo	1,34	1,50	1,48	1,03	0,98	0,86	1,34	1,50	1,48

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 37 – Velocidade de onda A dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 38 - boxplot da variável velocidade de onda A do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

velocidade onda A pimo T0

velocidade onda A pimo T30

velocidade onda A pimo T60

Figura 39 - boxplot da variável velocidade de onda A do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, em relação à velocidade da onda A (Tabela 18), ao longo do tempo (p interação = 0,507), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,791, válido para os dois grupos), e também entre os dois grupos (Figuras 37, 38 e 39) (p intergrupo = 0,270, válido para os três momentos).

Tabela 19 – Estatística descritiva do tempo de desaceleração da onda E (TDE) dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

TDE (ms)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	92,99	92,40	96,70	90,36	86,09	89,64	91,62	89,10	93,00
Mediana	99,46	94,00	97,00	94,00	85,00	86,00	95,00	90,00	90,00
E.P.	6,11	5,87	5,87	4,58	4,70	5,81	3,69	3,68	4,14
D.P.	19,33	17,60	15,54	15,19	15,57	17,44	16,90	16,46	16,55
Mínimo	59,00	59,00	66,00	62,00	55,00	61,00	59,00	55,00	61,00
Máximo	115,00	115,00	117,00	111,00	118,00	132,00	115,00	118,00	132,00

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 40 – Tempo de desaceleração da onda E dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 41- boxplot da variável tempo de desaceleração da onda E do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

desaceleração E pimo T0

desaceleração E pimo T30

desaceleração E pimo T60

Figura 42 - boxplot da variável tempo de desaceleração da onda E do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

ANOVA de medidas repetidas não revelou diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, referentes ao tempo de desaceleração da onda E (Tabela 19), ao longo do tempo (p interação = 0,875) nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,692, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 40, 41 e 42) (p intergrupo = 0,307, válido para os três momentos).

Tabela 20 – Estatística descritiva da relação onda E/ondaA (rel E/A), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Rel E/A	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	2,28	1,95	2,10	2,04	2,21	2,29	2,16	2,09	2,20
Mediana	2,13	1,99	2,01	1,97	2,00	2,29	1,98	2,00	2,14
E.P.	0,39	0,28	0,38	0,16	0,19	0,15	0,20	0,16	0,19
D.P.	1,24	0,84	1,02	0,53	0,62	0,45	0,92	0,73	0,76
Mínimo	0,86	1,03	1,05	1,25	1,30	1,50	0,86	1,03	1,05
Máximo	4,82	3,69	4,22	2,93	3,19	3,19	4,82	3,69	4,22

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 43 – Relação da onda E/onda A (relação E/A) dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 44 - boxplot da variável relação onda E/onda A do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

relação E/A pimo T0

relação E/A pimo T30

relação E/A pimo T60

Figura 45 - boxplot da variável relação onda E/onda A do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

ANOVA de medidas repetidas não mostrou diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, no tocante à relação onda E/onda A (Tabela 20), ao longo do tempo (p interação = 0,055), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,488, válido para os dois grupos) bem como entre os dois grupos (Figuras 43, 44 e 45) (p intergrupo = 0,832, válido para os três momentos).

Tabela 21 – Estatística descritiva do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

TRIV (ms)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	45,30	52,10	52,70	46,82	45,45	44,64	46,10	48,62	48,48
Mediana	49,50	51,00	49,50	40,00	44,00	40,00	46,00	50,00	46,00
E.P.	3,73	4,31	5,94	5,73	3,93	7,43	3,40	2,93	4,85
D.P.	11,79	12,93	15,71	18,99	13,02	22,28	15,60	13,10	19,40
Mínimo	22,00	36,00	27,00	25,00	30,00	15,00	22,00	30,00	15,00
Máximo	59,00	81,00	85,00	79,00	69,00	92,00	79,00	81,00	92,00

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 46 – Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 47 - boxplot da variável tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

TRIV pimo T0

TRIV pimo T30

TRIV pimo T60

Figura 48 - boxplot da variável tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

ANOVA de medidas repetidas não detectou diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, referente ao tempo de relaxamento isovolumétrico (Tabela 21), ao longo do tempo (p interação = 0,365), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,696, válido para os dois grupos) e também entre os dois grupos (Figuras 46, 47 e 48) (p intergrupo = 0,459, válido para os três momentos).

Tabela 22 – Estatística descritiva da relação onda E/TRIV, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

E/TRIV	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos os grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	3,51	2,78	2,93	3,31	3,35	4,24	3,41	3,08	3,62
Mediana	2,53	2,74	2,63	3,07	2,88	4,00	2,60	2,88	3,18
E.P.	0,71	0,30	0,47	0,45	0,40	1,01	0,41	0,26	0,60
D.P.	2,26	0,89	1,23	1,51	1,32	3,04	1,86	1,15	2,40
Mínimo	2,25	1,39	1,56	1,37	1,84	1,19	1,37	1,39	1,19
Máximo	9,50	4,27	5,70	5,80	5,80	12,30	9,50	5,80	12,30

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 49 – Relação onda E/Tempo de relaxamento isovolumétrico (E/TRIV) dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 50 - boxplot da variável relação onda E/TRIV do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

relação E/TRIV pimo T0

relação E/TRIV pimo T30

relação E/TRIV pimo T60

Figura 51 - boxplot da variável relação onda E/TRIV do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

relação E/TRIV anlo T0

relação E/TRIV anlo T30

relação E/TRIV anlo T60

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos, no tocante à relação onda E/TRIV (Tabela 22), ao longo do tempo (p interação = 0,272), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,518, válido para os dois grupos) assim como entre os dois grupos (Figuras 49, 50 e 51) (p intergrupo = 0,376, válido para os três momentos).

Tabela 23 – Estatística descritiva da velocidade da onda Em, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Velocidade Em (cm/s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	10,76	11,94	11,51	14,73	12,86	12,52	12,84	12,43	12,04
Mediana	10,50	12,12	12,90	14,46	11,82	11,09	13,21	12,08	12,15
E.P.	1,13	1,00	1,51	1,10	1,14	1,14	0,89	0,76	0,91
D.P.	3,56	3,01	3,99	3,66	3,79	3,41	4,07	3,39	3,64
Mínimo	5,48	6,00	1,54	8,22	7,56	7,20	5,48	6,00	1,54
Máximo	16,00	16,26	14,49	20,65	22,18	18,48	20,65	22,18	18,48

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 52 - Velocidade de onda Em dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 53 - boxplot da variável velocidade de onda Em, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

velocidade Em pimo T0

velocidade Em pimo T30

velocidade Em pimo T60

Figura 54 - boxplot da variável velocidade de onda Em, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

velocidade Em anlo T0

velocidade Em anlo T30

velocidade Em anlo T60

O comportamento dos dois grupos (A e B) mostrou-se diferente, relativamente à velocidade da onda Em (Tabela 23), ao longo do tempo (Figuras 52, 53 e 54), (p interação = 0,022) segundo ANOVA para medidas repetidas, o que implica na análise de cada grupo separadamente.

Grupo A - pimobendana

Não se observaram diferenças significativas nos valores médios da velocidade de onda Em entre os três momentos (p intragrupo = 0,498).

Grupo B – anlodipino

Diferenças significativas nos valores médios de velocidade de onda Em ao longo do tempo (p intragrupo = 0,010) foram observadas ao comparar T_0 com T_{60} , conforme demonstrado na tabela 24.

Tabela 24 – Análise comparativa entre os tempos, dentro do grupo anlodipino

Comparações de pares

momento	momento	p ^b
0	30	,113
	60	,004
30	60	1,000

b. Ajuste para diversas
comparações: Bonferroni.

Comparação entre os grupos (p intergrupo)

Tabela 25 – Análise comparativa entre tempos correspondentes, entre os grupos.

ANOVA		p
Vel_Onda_Em_0	Entre Grupos	,021
Vel_Onda_Em_30	Entre Grupos	,547
Vel_Onda_Em_60	Entre Grupos	,537

A tabela 25 mostra que os grupos começaram (T_0) com valores significativamente diferentes (p intergrupo em $T_0 = 0,021$), mas que tanto em T_{30} como em T_{60} não houve diferenças entre os dois grupos.

Tabela 26 – Estatística descritiva da velocidade da onda Am, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Velocidade Am (cm/s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	8,71	9,05	5,93	8,82	8,52	6,86	8,77	8,77	6,41
Mediana	7,81	8,18	6,16	8,77	8,00	6,50	8,76	8,00	6,16
E.P.	1,62	1,50	0,94	0,85	1,18	0,78	0,87	0,92	0,60
D.P.	5,11	4,49	2,48	2,82	3,90	2,35	3,96	4,10	2,40
Mínimo	2,53	4,41	0,68	5,58	3,96	3,19	2,53	3,96	0,68
Máximo	19,00	19,00	8,35	13,36	17,39	11,58	19,00	19,00	11,58

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 55 - Velocidade de onda Am dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 56 - boxplot da variável velocidade de onda Am ,do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

velocidade Am pimo T0

velocidade Am pimo T30

velocidade Am pimo T60

Figura 57- boxplot da variável velocidade de onda Am ,do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

velocidade Am anlo T0

velocidade Am anlo T30

velocidade Am anlo T60

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não encontramos diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 26) ao longo do tempo (p interação = 0,767). Mas encontramos que ambos os grupos tiveram as médias de Vel. Onda Am diferentes ao longo do tempo (Figuras 55, 56 e 57) (p intragrupo = 0,031). Procurando em qual momento a diferença entre os momentos foi significativa, encontramos:

Tabela 27 – Análise comparativa entre tempos correspondentes, entre os grupos.

Comparações de pares

momento	momento	p^b
0	30	1,000
	60	,073
30	60	,042

b. Ajuste para diversas comparações: Bonferroni.

Ou seja, vemos que os valores médios de velocidade de onda Am em T_{60} diferem significativamente de T_{30} (Tabela 27) ($p = 0,042$, válido para os dois grupos).

Comparando os grupos, não encontramos diferenças entre eles em nenhum momento (p intergrupo = 0,877, válido para os três momentos).

Tabela 28 – Estatística descritiva da velocidade do fluxo aórtico, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Vel. fluxo aórtico (m/s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	1,30	1,24	1,24	1,09	1,13	1,09	1,19	1,18	1,16
Mediana	1,25	1,25	1,17	1,06	1,08	0,97	1,10	1,09	1,04
E.P.	0,11	0,10	0,12	0,07	0,07	0,08	0,07	0,06	0,07
D.P.	0,36	0,29	0,31	0,24	0,24	0,24	0,31	0,26	0,28
Mínimo	0,93	0,85	0,93	0,74	0,87	0,84	0,74	0,85	0,84
Máximo	1,78	1,78	1,72	1,56	1,59	1,59	1,78	1,78	1,72

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 58 - Velocidade do fluxo aórtico dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 59 - boxplot da variável velocidade do fluxo aórtico, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

fluxo aórtico pimo T0

fluxo aórtico pimo T30

fluxo aórtico pimo T60

Figura 60 - boxplot da variável velocidade do fluxo aórtico, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

fluxo aórtico anlo T0

fluxo aórtico anlo T30

fluxo aórtico anlo T60

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 28), em relação à velocidade do fluxo aórtico, ao longo do tempo (p interação = 0,312)

nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,639, válido para os dois grupos) assim como entre os dois grupos (Figuras 58, 59 e 60) (p intergrupo = 0,198, válido para os três momentos).

Tabela 29 – Estatística descritiva do gradiente de pressão aórtica, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Grad. pressão aórtica (mmHg)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	9	7	11	11	9	21	20	16
Média	7,20	6,44	6,49	6,07	5,27	4,87	6,61	5,83	5,64
Mediana	6,28	6,20	5,53	4,98	4,68	3,79	4,98	4,82	4,29
E.P.	1,22	1,01	1,25	1,26	0,72	0,78	0,87	0,61	0,72
D.P.	3,86	3,03	3,31	4,18	2,39	2,35	3,98	2,71	2,89
Mínimo	3,48	2,90	3,48	2,21	3,04	2,78	2,21	2,90	2,78
Máximo	12,74	12,69	11,88	16,78	10,11	10,11	16,78	12,69	11,88

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 61 – Gradiente de pressão aórtica dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 62 - boxplot da variável gradiente de pressão aórtica, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Figura 63 - boxplot da variável gradiente de pressão aórtica, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não observamos diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 29), em relação ao gradiente de pressão aórtica ao longo do tempo (p interação = 0,829), nem

entre os três momentos (p intragrupo = 0,249, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 61, 62 e 63) (p intergrupo = 0,306, válido para os três momentos).

Tabela 30 – Estatística descritiva da velocidade do fluxo da artéria pulmonar (Vel fluxo AP), dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Vel fluxo AP (m/s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,82	0,83	0,74	0,68	0,67	0,73	0,74	0,75	0,73
Mediana	0,81	0,76	0,71	0,69	0,65	0,70	0,74	0,73	0,70
E.P.	0,05	0,07	0,06	0,04	0,05	0,06	0,04	0,05	0,04
D.P.	0,17	0,21	0,17	0,15	0,17	0,19	0,17	0,20	0,18
Mínimo	0,64	0,64	0,47	0,44	0,45	0,49	0,44	0,45	0,47
Máximo	1,17	1,22	0,95	0,88	1,01	1,06	1,17	1,22	1,06

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 64 – Velocidade do fluxo pulmonar dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 65 - boxplot da variável velocidade de fluxo pulmonar, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

fluxo pulmonar pimo T0

fluxo pulmonar pimo T30

fluxo pulmonar pimo T60

Figura 66 - boxplot da variável velocidade de fluxo pulmonar, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

fluxo pulmonar anlo T0

fluxo pulmonar anlo T30

fluxo pulmonar anlo T60

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 30), no tocante à velocidade de fluxo pulmonar ao longo do tempo (p interação =

0,057), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,658, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 64, 65 e 66) (p intergrupo = 0,164, válido para os três momentos).

Tabela 31 – Estatística descritiva do gradiente de pressão pulmonar, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Grad pressão pulmonar (mmHg)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	2,81	2,94	2,28	1,95	1,93	2,25	2,36	2,41	2,26
Mediana	2,66	2,32	2,02	1,90	1,69	2,00	2,26	2,14	2,00
E.P.	0,39	0,52	0,38	0,24	0,29	0,40	0,24	0,30	0,27
D.P.	1,25	1,56	1,00	0,79	0,97	1,19	1,10	1,36	1,08
Mínimo	1,62	1,65	0,87	0,79	0,80	0,97	0,79	0,80	0,87
Máximo	5,71	5,91	3,59	3,13	4,10	4,47	5,71	5,91	4,47

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 67 – Gradiente de pressão pulmonar dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 68 - boxplot da variável gradiente de pressão pulmonar, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Figura 69 - boxplot da variável gradiente de pressão pulmonar, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 31), em relação ao gradiente de pressão pulmonar ao longo do tempo (p interação =

0,117), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,638, válido para os dois grupos), bem como entre os dois grupos (Figuras 67, 68 e 69) (p intergrupo = 0,178, válido para os três momentos).

Tabela 32 – Estatística descritiva da velocidade máxima da regurgitação mitral, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Vel regurgitação mitral (m/s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	9	7	11	11	9	21	20	16
Média	5,14	5,40	5,22	4,96	4,92	4,94	5,04	5,14	5,02
Mediana	5,05	5,48	5,01	4,94	5,00	5,00	4,99	5,01	5,00
E.P.	0,22	0,20	0,23	0,09	0,16	0,18	0,11	0,13	0,15
D.P.	0,71	0,61	0,61	0,30	0,52	0,55	0,52	0,60	0,60
Mínimo	4,13	4,45	4,30	4,52	4,20	4,26	4,13	4,20	4,15
Máximo	6,33	6,43	6,50	5,50	6,10	5,80	6,33	6,43	6,50

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 70 – Velocidade máxima de regurgitação mitral dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 71 - boxplot da variável velocidade máxima de regurgitação mitral, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

vel regurgitação mitral pimo T0

vel regurgitação mitral pimo T30

vel regurgitação mitral pimo T60

Figura 72 - boxplot da variável velocidade máxima de regurgitação mitral, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

vel regurgitação mitral anlo T0

vel regurgitação mitral anlo T30

vel regurgitação mitral anlo T60

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 32), em relação à velocidade máxima de regurgitação mitral ao longo do tempo (p interação = 0,491), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,687, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 70, 71 e 72) (p intergrupo = 0,131, válido para os três momentos).

Tabela 33 – Estatística descritiva do gradiente de pressão da regurgitação mitral, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Grad regurgitação mitral (mmHg)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	9	9	9	11	11	11	20	20	20
Média	107,45	118,18	110,34	98,91	97,37	98,62	102,76	106,73	102,23
Mediana	102,00	120,13	100,40	97,78	99,89	99,89	99,53	100,26	99,89
E.P.	9,44	8,79	10,05	3,67	6,40	7,38	4,74	5,67	6,23
D.P.	29,85	26,38	26,59	12,16	21,22	22,15	21,72	25,35	24,91
Mínimo	68,13	79,21	73,96	81,72	70,71	72,50	68,13	70,71	68,90
Máximo	160,51	165,00	168,91	121,31	149,22	134,50	160,51	165,00	168,91

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 73 – Gradiente de pressão de regurgitação mitral dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Figura 74 - boxplot da variável gradiente de pressão de regurgitação mitral, do grupo pimobendana, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

grad regurgitação mitral pimo T0

grad regurgitação mitral pimo T30

grad regurgitação mitral pimo T60

Figura 75 - boxplot da variável gradiente de pressão de regurgitação mitral, do grupo anlodipino, nos três tempos analisados - São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não observamos diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 33), em relação ao gradiente de pressão de regurgitação mitral ao longo do tempo (p interação = 0,497), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,677, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 73, 74 e 75) (p intergrupo = 0,123, válido para os três momentos).

Tabela 34 – Estatística descritiva da amplitude da onda P do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Onda P (mV)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,29	0,26	0,26	0,30	0,33	0,28	0,30	0,30	0,27
Mediana	0,30	0,25	0,25	0,30	0,40	0,30	0,30	0,30	0,30
E.P.	0,04	0,04	0,05	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,03
D.P.	0,12	0,13	0,13	0,09	0,09	0,10	0,10	0,11	0,11
Mínimo	0,20	0,10	0,10	0,20	0,20	0,10	0,20	0,10	0,10
Máximo	0,60	0,50	0,50	0,40	0,40	0,40	0,60	0,50	0,50

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 76 – Amplitude de onda P, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observaram diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 34), em relação à amplitude de onda P ao longo do tempo (p interação = 0,274), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,352, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figuras 76, 77 e 78) (p intergrupo = 0,447, válido para os três momentos).

Tabela 35 – Estatística descritiva da duração da onda P do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Onda P (s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Mediana	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
E.P.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
D.P.	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01
Mínimo	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,04
Máximo	0,05	0,05	0,06	0,06	0,05	0,05	0,06	0,05	0,06

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 77 – Duração da onda P, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não encontramos diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 34), em relação à duração da onda P ao longo do tempo (p interação = 0,191), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,467, válido para os dois grupos), bem como entre os dois grupos (Figura 76) (p intergrupo = 0,952, válido para os três momentos).

Tabela 36 – Estatística descritiva da duração do intervalo PR do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Intervalo PR (s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,09	0,09	0,09	0,10	0,09	0,10	0,10	0,09	0,09
Mediana	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,10	0,09	0,09
E.P.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
D.P.	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Mínimo	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Máximo	0,12	0,10	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 78 – Intervalo PR, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não observamos diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 36), em relação ao intervalo PR ao longo do tempo (p interação = 0,841), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,410, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figura 78) (p intergrupo = 0,605, válido para os três momentos).

Tabela 37 – Estatística descritiva da amplitude do complexo QRS do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo - 2013-2015

QRS (mV)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	1,96	1,92	1,92	1,96	2,05	2,06	1,96	1,99	2,00
Mediana	2,15	2,05	1,90	2,10	2,20	2,10	2,10	2,10	2,00
E.P.	0,17	0,19	0,22	0,14	0,15	0,14	0,11	0,12	0,13
D.P.	0,55	0,58	0,59	0,46	0,51	0,42	0,49	0,53	0,50
Mínimo	0,70	0,60	0,80	1,20	1,30	1,50	0,70	0,60	0,80
Máximo	2,50	2,40	2,60	2,60	2,80	2,80	2,60	2,80	2,80

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 79 – Médias de amplitude de QRS, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não observamos diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 37), em relação à amplitude de QRS, ao longo do tempo (p interação = 0,446), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,869, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figura 79) (p intergrupo = 0,667, válido para os três momentos).

Tabela 38 – Estatística descritiva da duração do complexo QRS do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

QRS (s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Mediana	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
E.P.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
D.P.	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01
Mínimo	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Máximo	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 80 – Duração de QRS, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Utilizando ANOVA de medidas repetidas, não se observam diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 38), em relação à duração de QRS ao longo do tempo (p interação = 0,624), entre os três momentos (p intragrupo = 0,066, válido para os dois grupos), bem como entre os dois grupos (Figura 80) (p intergrupo = 0,216, válido para os três momentos).

Tabela 39 – Estatística descritiva da duração do intervalo QT do eletrocardiograma, dos grupos A e B e de ambos os grupos, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

Intervalo QT (s)	Grupo A ⁽²⁾			Grupo B ⁽³⁾			Ambos grupos		
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60
N ⁽¹⁾	10	10	10	11	11	11	21	21	21
Média	0,19	0,19	0,19	0,18	0,19	0,18	0,19	0,19	0,18
Mediana	0,19	0,18	0,19	0,18	0,19	0,18	0,18	0,18	0,18
E.P.	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
D.P.	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Mínimo	0,18	0,18	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
Máximo	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20

(1) N – número absoluto de animais

(2) A – grupo tratado com pimobendana

(3) B – grupo tratado com anlodipino

Figura 81 – Duração do intervalo QT, dos grupos A e B, nos três tempos avaliados – São Paulo, 2013-2015

ANOVA de medidas repetidas, não demonstrou diferenças significativas no comportamento dos dois grupos (Tabela 39), em relação à duração do intervalo QT, ao longo do tempo (p interação = 0,592), nem entre os três momentos (p intragrupo = 0,518, válido para os dois grupos), assim como entre os dois grupos (Figura 81) (p intergrupo = 0,311, válido para os três momentos).

6 DISCUSSÃO

6.1 Anlodipino

O anlodipino é um bloqueador de canais de cálcio de ação longa, usado principalmente para o tratamento da hipertensão arterial. Seu uso em pacientes com regurgitação mitral tem como objetivo facilitar o fluxo sanguíneo arterial e reduzir a fração regurgitante com a redução da pós-carga pela redução da resistência vascular sistêmica. Tem ação hipotensora mais acentuada que os inibidores da ECA, como o enalapril e o benazepril, os mais comumente utilizados no tratamento da ICC em cães (THOMASON et al., 2009).

Assim como a furosemida, seu uso isolado causa ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sendo indicado uso concomitante de inibidores da ECA nos pacientes com cardiopatias congestivas. O grau de ativação do SRAA é menor comparativamente à furosemida e atenuado pelo uso do maleato de enalapril (ATKINS et al., 2007b; SAYER et al., 2009; LANTIS et al., 2015).

Neste estudo, igualmente como no trabalho supracitado, é provável que a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) pelo anlodipino na dose de 0,1mg/kg a cada 12 horas por via oral tenha sido minimizada pelos inibidores de ECA, entretanto não foram realizadas análises laboratoriais para comprovar tal suposição.

Em outro estudo (SUZUKI et al., 2012), foram comparados os efeitos do anlodipino e do benazepril na pressão de átrio esquerdo de cães com regurgitação mitral induzida, experimentalmente, utilizando doses mais elevadas de anlodipino (0,2 mg/kg a cada 12 horas) e benazepril (0,5 mg/kg a cada 12 horas), obtendo queda significativa da pressão atrial esquerda com o uso do anlodipino, mas não com benazepril.

6.2 Pimobendana

A pimobendana é um fármaco inibidor da fosfodiesterase-3 com efeitos mistos, vasodilatadores e inotrópicos positivos (inodilatador). A ação vasodilatadora é mediada pela inibição da fosfodiesterase, enquanto a ação inotrópica resulta do aumento da sensibilidade da troponina C miocárdica ao cálcio intracelular (VAN MEEL; DIEDEREN, 1989; CARCELES et al., 2003). Como resultado final, a pimobendana pode causar aumento do débito cardíaco e da contratilidade miocárdica e reduções tanto da pré, como da pós-carga, reduzindo as manifestações de congestão cardíaca (FUENTES et al., 2002). Ao contrário dos diuréticos de alça (LOVERN et al., 2001), da hidralazina (HÄGGSTRÖM et al., 1996) e do anlodipino (ATKINS et al., 2007b), a pimobendana isoladamente, em cães saudáveis, na dose de 0,5 mg/kg a cada 12 horas, parece não estimular o SRAA, apesar de possuir efeitos vasodilatadores, provavelmente pela compensação do efeito inotrópico positivo, que deve conseguir manter a taxa de filtração glomerular (SAYER et al., 2009). Já associada à furosemida, a ativação do SRAA foi potencializada na dose de 0,5 mg/kg a cada 12 horas (AMES et al., 2013), mas não, quando usada na dose preconizada de 0,25 mg/kg a cada 12 horas (LANTIS et al., 2011).

A pimobendana aumenta o tempo de vida e a qualidade de vida em paciente com IVCM e cardiomiopatia dilatada (FUENTES et al., 2002; SMITH et al., 2005; LOMBARD; JÖNS; BUSSADORI, 2006; O'GRADY et al., 2008; SUMMERFIELD et al., 2012). É amplamente usada para o tratamento da IVCM e da cardiomiopatia dilatada e, desde 2009, faz parte das diretrizes para o tratamento da IVCM, em associação com furosemida e inibidores da ECA (ATKINS et al., 2009).

O uso da pimobendana na IVCM é controverso. Há discussão acerca do benefício da medicação nos estágios iniciais e intermediários da IVCM, em que a redução do inotropismo é menos evidente. Segundo Smith et al. (2005) e Borgarelli et al. (2007), tal perda de inotropismo ocorre apenas nos estágios terminais da doença, o que causa controvérsia em relação ao seu uso nesses estágios em que o inotropismo acha-se preservado. Outro estudo, entretanto,

nega que a função sistólica esteja diminuída apenas nos estágios avançados ou terminais da doença cardíaca. (LORD et al., 2003). Outros autores também observaram efeitos benéficos com a utilização da pimobendana já em estágios iniciais da ICC (FUENTES, 2004; SMITH et al., 2005).

Alguns autores sugerem que as movimentações da parede livre do ventrículo esquerdo, bem como do septo interventricular, nos pacientes com insuficiência valvar mitral, estão marcadamente aumentadas pelo aumento na pré-carga, mascarando os efeitos do estado de redução inotrópica e dificultando seu reconhecimento nos estágios mais precoces (ECKBERG et al., 1973). Adicionalmente, a ativação do sistema simpático também pode contribuir para mascarar a perda de contratilidade miocárdica (NAGATSU et al., 1994).

Por outro lado, estudos mostram que o uso da pimobendana precocemente pode acarretar alguns efeitos colaterais funcionais e morfológicos em doses próximas das usuais (TISSIER et al., 2005). Chetboul et al. (2007) compararam os efeitos em longo prazo, do uso de pimobendana e do benazepril em doses usuais, em pacientes assintomáticos, avaliando os possíveis efeitos deletérios ao coração. Foi observado que o grau de sopro cardíaco no grupo pimobendana foi significativamente maior, aumentado em dois graus. Houve espessamento dos folhetos mitrais aos 414 dias, assim como alterações morfológicas como espessamento nas cordas tendíneas. Algumas publicações relatam efeitos secundários, que variam de hipotensão a hipertensão e taquicardia (REINKER et al., 2012). No presente estudo não foram evidenciadas alterações morfológicas compatíveis com lesões induzidas pelo uso da pimobendana.

A pimobendana tem sido bastante estudada e há vários trabalhos avaliando seus efeitos em comparação com outros fármacos utilizados no tratamento da ICC.

Estudos multicêntricos como o LIVE (Long-term Investigation of Veterinary Enalapril), o BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) e o QUEST realizaram comparações entre tratamentos, para determinação do melhor protocolo. No LIVE comparou-se o tratamento entre enalapril e placebo. Os animais com IVCm que receberam enalapril apresentaram média de sobrevida de 159,5 dias enquanto os pacientes do grupo controle, 86,6 dias

(ETTINGER et al., 1998). Já no BENCH, a comparação foi entre o benazepril e placebo. A média de sobrevida no grupo tratado foi de 248 dias contra 158 dias do grupo controle. Além do aumento de sobrevida de 2,7 vezes, os animais do grupo benazepril apresentaram melhor tolerância ao exercício e estado geral (BENCH; HEART, 1999). No maior estudo avaliando os efeitos da pimobendana, o estudo QUEST, esse fármaco foi comparado ao benazepril. As médias de tempo até atingirem óbito ou eutanásia relacionados à cardiopatia ou falha de tratamento foi de 267 dias para o grupo pimobendana e 140 dias para o grupo benazepril, concluindo-se que a pimobendana prolonga o tempo de sobrevida quando comparada ao tratamento com benazepril (BOSWOOD et al., 2008b). Dois anos antes, outro estudo, de menor número amostral, também comparou os tratamentos com pimobendana e benazepril, observando tempo médio até descompensação ou óbito de 415 dias para o grupo pimobendana e 128 dias para o grupo benazepril (LOMBARD; JÖNS; BUSSADORI, 2006).

Com tantos estudos com resultados variados, além da discussão acerca do benefício do inodilatador em pacientes sintomáticos cuja preservação de inotropismo é discutida, o presente estudo buscou, por avaliações comparativas seriadas, se a pimobendana, teria efeitos semelhantes ao anlodipino, um vasodilatador potente.

6.3 Aspectos gerais

O estudo foi realizado de forma duplo-cego e randomizado, eliminando a possibilidade de tendências dos avaliadores. Além disso, os exames ecocardiográficos foram todos realizados por um mesmo examinador, minimizando as variações que poderiam influenciar nos resultados, como já descrito em literatura (DUKES-MCEWAN et al., 2004).

A insuficiência valvar crônica de mitral (IVCM) é a doença mais frequente em cães, atingindo cerca de 75% de todas as doenças cardiovasculares na espécie (HÄGGSTRÖM; HÖGLUND; BORGARELLI, 2009; ETTINGER; FELDMAN, 2005). Machos, animais de pequeno porte e idosos

são mais frequentemente acometidos (ETTINGER; FELDMAN, 2005), corroborando o que foi observado neste estudo.

Os objetivos do tratamento nos pacientes com ICC são de minimizar as consequências da sobrecarga volumétrica (redução de pré e pós-cargas), reduzir o trabalho cardíaco e retardar o remodelamento cardíaco secundário (CARABELLO, 2000). O presente trabalho avaliou os efeitos do tratamento com anlodipino ou pimobendana, comparação não encontrada na literatura médica e veterinária.

A ICC nem sempre é manifestada nos animais que apresentam a degeneração mixomatosa dos folhetos valvares pela característica de longo período pré-clínico da doença. Borgareli et al. (2008) relataram que mais de 70% dos animais assintomáticos estavam vivos ao término do estudo, em acompanhamento de 6,6 anos. Em outro estudo, 82% dos cães acompanhados mantiveram-se assintomáticos após 12 meses de acompanhamento (POUCHELON et al., 2008). Estudo em 124 cães com a doença compensada demonstrou que o uso de enalapril promove, apenas, modesto retardo no desenvolvimento das manifestações congestivas (851 dias assintomáticos para o grupo tratado e 778 dias para o grupo placebo) (ATKINS et al., 2007a). Kvar et al. (2002) obtiveram resultados similares, também com o enalapril, mas em cães da raça Cavalier King Charles Spaniel, sabidamente predisposta a manifestar a doença congestiva em idades mais jovens. No presente estudo, todos os pacientes selecionados encontravam-se em estágio C, ou seja, estavam ou que já estiveram descompensados, em quadro de ICC. A progressão da evolução da ICC (estadiamento), durante o tratamento não foi objetivo deste trabalho.

Os pacientes que progridem para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresentam prognóstico dependente de fatores como participação do proprietário no tratamento, complicações cardiovasculares como hipertensão pulmonar, tamponamento cardíaco, arritmias ou ruptura de cordoalhas tendíneas e presença de comorbidades, em especial a doença renal crônica (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). No presente estudo, apenas um paciente apresentou complicação por doença concomitante. Entre 30 e 60 dias de tratamento, tal paciente foi excluído do estudo por desenvolver azotemia importante. Nem todos os pacientes puderam ter a avaliação do gradiente de

pressão pulmonar estimada. Entretanto, dos 21 paciente participantes, ao menos 16 (76%) apresentam, em pelo menos uma das avaliações, pressão pulmonar estimada >40 mmHg, porcentagem maior que os 16% observados por Serres et al. (2006). Uma possível explicação para tal diferença, foi o critério de seleção dos pacientes, com IVCM compensada ou não no estudo de Serres.

Não foram observadas outras complicações cardiovasculares como arritmias importantes, ruptura de cordoalha tendínea ou tamponamento cardíaco. O presente estudo avaliou 60 dias de tratamento e não objetivou avaliar médias de sobrevida.

Inicialmente, foram selecionados 25 pacientes, mas quatro destes foram excluídos por não comparecimento aos retornos, por óbito precoce ou por erro de medicação. Dos 21 animais, 10 foram tratados com pimobendana na dose de 0,25 mg/kg, a cada 12 horas, por via oral (grupo A) e 11 foram medicados com o anlodipino na dose de 0,1 mg/kg, a cada 12 horas por via oral (grupo B). Todos receberam, além dos medicamentos do estudo, furosemida via oral em doses adequadas a cada caso e maleato de enalapril na dose padronizada de 0,5 mg/kg, a cada 12 horas por via oral.

No presente estudo foi observada predisposição racial para o Poodle, uma das raças que são predispostas à degeneração valvar crônica de mitral. A maior frequência observada para a raça pode ser devido à maior prevalência da mesma no atendimento da rotina clínica do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo.

Observou-se, também, maior acometimento de machos (66,6%), assim como descrito na literatura (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

A média de idade observada (11,8 anos) é semelhante à descrita na literatura, que refere que mais de 90% dos casos ocorrem em animais acima de 10 anos (HÄGGSTRÖM et al., 1992; OLSEN; FREDHOLM; PEDERSEN, 1999; PEDERSEN; LORENTZEN; KRISTENSEN, 1999). Pelo critério de inclusão, os pacientes deste estudo foram limitados a 15 kg. Entretanto, durante todo o estudo nenhum paciente acima de 15 kg chegou a ser triado, sendo que a média de peso de 7,1 kg corrobora com observações de Borgarelli e Buchanan, (2012).

6.4 Pressão arterial sistólica

No presente estudo não houve diferenças significativas, no que diz respeito à pressão arterial sistólica entre os tempos dentro de cada grupo, porém houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, nos três momentos avaliados, sendo as médias do grupo anlodipino mais baixas. Como houve diferença, inclusive na mensuração basal (T_0), em que nenhum fármaco hipotensor estava sendo utilizado, não é possível afirmar que o anlodipino promove maior queda na pressão arterial sistólica que a pimobendana.

Tanto o uso de anlodipino como de anlodipino associado ao enalapril determinaram reduções significativas ($p < 0,05$) das médias de pressão arterial em relação aos valores basais, sendo as maiores diferenças observadas com a associação desses dois medicamentos, mostrando efeito aditivo. Entretanto as doses utilizadas foram significativamente maiores (0,48 – 0,65 mg/kg VO a cada 12 horas) e o tempo de uso mais curto (seis dias). A comparação foi realizada adotando o próprio animal como seu controle (ATKINS et al., 2007b).

Outro estudo, com pacientes com regurgitação mitral moderada, induzida, revelou que o tratamento com pimobendana induz diminuição das pressões arteriais sistólica e média, aumentos da fração de ejeção, da fração de encurtamento e redução do volume regurgitante e da relação átrio esquerdo /aorta (KANNO et al., 2007). Entretanto, Chetboul et al. (2007); Lantis et al. (2011) e Ames et al. (2013) relatam que a pressão arterial sistólica também não se alterou significativamente, assim como Sukuzi et al. (2011) com o tratamento com pimobendana nas doses de 0,25 e 0,5 mg/kg a cada 12 horas.

A possível explicação para que a pimobendana não cause alterações pressóricas, apesar do seu efeito inotrópico positivo, pode ser a compensação causada por seu efeito vasodilatador, como aventado em trabalhos prévios (VERDOUW et al., 1986; CHETBOUL et al., 2007). Outra possível explicação para a não obtenção de alterações pressóricas estatisticamente significativas entre os tratamentos e entre os tempos dos mesmos animais pode ser o pequeno número amostral, a agitação de alguns dos animais à contenção durante os exames e o estresse por estarem em ambiente estranho às suas rotinas, como comentado por Suzuki et al. (2011).

6.5 Eletrocardiograma

A ocorrência de arritmias cardíacas com o uso da pimobendana tem sido estudada, baseada em conhecimentos de acompanhamento do uso deste fármaco em humanos, nos quais foi observado aumento na incidência de mortes súbitas relacionadas a arritmias cardíacas (LUBSEN et al., 1996). Contrariando esses achados, outros estudos mais recentes observaram melhora na qualidade de vida, redução de morbidade sem ocorrência de mortes súbitas em pacientes com cardiomiopatias não isquêmicas e sem antecedentes de arritmias cardíacas (POPULATION, 2002).

Em cães a literatura é conflitante. Alguns estudos não observaram aumento de arritmias quando compararam pimobendana isolada ou quando comparada ao benazepril (SMITH et al., 2005; BOSWOOD et al., 2008a; HÄGGSTRÖM et al., 2013; LAKE-BAKAAR et al., 2015) e outros estudos demonstraram aumento de arritmias com o uso da pimobendana (LYNCH et al., 1988; SMITH et al., 2005).

Neste presente estudo, não foi observada a ocorrência de arritmias ao exame eletrocardiográfico de rotina com duração de dois a três minutos, em nenhum dos grupos. Contrariamente à observação de Burges; Dodd; Gardiner (1989), que verificaram aumento reflexo da frequência cardíaca, causada pelo anlodipino, no presente estudo, não foi observada alteração significativa entre os grupos e dentro do mesmo grupo em relação à frequência cardíaca. Uma possível explicação para esses dados controversos seria o fato da pressão arterial para o grupo também não ter sido reduzida significativamente, o que não promoveria a elevação reflexa da frequência cardíaca. Os resultados deste trabalho corroboram aqueles obtidos por Atkins et al. (2007) e Suzuki et al. (2012) que não observaram, igualmente, alteração desse parâmetro clínico.

Por outro lado, Ohte et al. (1997) e Ames et al. (2013) observaram aumento na frequência cardíaca com o uso da pimobendana, porém o mecanismo pelo qual ocorre essa elevação é desconhecido (AMES et al., 2013). Suzuki et al. (2011) em seu estudo com pimobendana em doses de 0,25

e 0,5mg/kg não observou alterações na frequência cardíaca em relação ao parâmetro basal.

6.6 Ecodopplercardiograma

No presente estudo, os parâmetros ecodopplercardiográficos foram, em sua maioria, significativamente iguais entre os grupos e entre os tempos dentro de um mesmo grupo.

Os únicos parâmetros que diferiram significativamente foram velocidade de onda E entre os grupos, em T_0 , e dentro do grupo anlodipino, entre os momentos T_0 e T_{60} , e velocidade de onda A_m, entre os momentos T_{30} e T_{60} . Tais parâmetros avaliam a função diastólica, mas não foram acompanhados de outros parâmetros que também avaliam o relaxamento miocárdico, sendo provavelmente uma observação que não reflete a real condição diastólica.

Exceção feita aos parâmetros supracitados, as demais mensurações ecocardiográficas também foram condizentes com estudos prévios (ATKINS et al., 2007b; SUZUKI et al., 2012), que também não encontraram valores significativamente diferentes dos basais no grupo anlodipino.

Suzuki et al. (2012) verificaram que o uso de anlodipino promove aumento do débito cardíaco, redução do volume regurgitante e redução das pressões arterial sistêmica e atrial esquerda. De forma semelhante, Suzuki et al. (2011), estudando a pimobendana, observaram que houve elevação do débito cardíaco, da fração de ejeção, reduções nos diâmetros diastólico e sistólico de ventrículo esquerdo, da velocidade de onda E e da pressão atrial esquerda, diferentemente ao obtido neste estudo.

Comparando publicações prévias, que avaliaram os efeitos cardiovasculares tanto da pimobendana como do anlodipino, pode-se deduzir que ambos os medicamentos apresentam efeitos semelhantes.

Chetboul et al. (2007) também observaram estabilidade da pressão arterial e não observaram alterações significativas na relação átrio esquerdo/aorta, ao longo do tratamento com pimobendana, como neste estudo. Diferentemente, houve evidências de aumento de função sistólica refletidas pela observação de aumento em fração de ejeção e redução do diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo.

Em avaliações ecocardiográficas seriadas (30, 90, 180 dias) em pacientes com IVCm, a pimobendana não diminuiu a fração regurgitante. Houve um aumento significativo na fração de ejeção e redução no diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (OUELLET et al., 2009).

Estudo comparando a pimobendana ao benazepril mostrou diferenças significativas da fração de encurtamento (dia 7 x basal dentro do grupo pimobendana), relação átrio esquerdo/aorta (dia 56 x basal dentro do grupo pimobendana), ESVI no dia 7 e EDVI aos dias 7 e 56 (LOMBARD; JÖNS; BUSSADORI, 2006). Nesse trabalho, entretanto, nem todos os pacientes estavam recebendo furosemida.

Outro estudo comparativo revelou vantagem com o tratamento com pimobendana em relação ao benazepril. Nesse estudo, ao ecocardiograma foram avaliados, somente, os parâmetros átrio esquerdo/aorta, fração de encurtamento, diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo e diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, sendo que não foram observadas diferenças entre os grupos ($p > 0,05$) (HÄGGSTRÖM et al., 2013).

Um mesmo grupo de pesquisadores, em 2011 e 2012 (SUZUKI et al., 2011, 2012) realizaram estudos comparativos, em 2011, com pimobendana em duas doses e, em 2012, entre anlodipino e benazepril. Em todos eles, foram avaliados os mesmos parâmetros. À semelhança ao presente estudo, tanto anlodipino como pimobendana conseguiram reduzir de forma significativa a pressão atrial esquerda (10,77 mmHg com 0,5 mg/kg de pimobendana; 12,67 mmHg com 0,25 mg/kg de pimobendana e 11,20 mmHg com 0,1 mg/kg de anlodipino), ao passo que o benazepril não. A pimobendana e o anlodipino não foram comparados diretamente num mesmo estudo, mas com desenhos semelhantes, pode-se pensar que, apesar de ter número amostral pequeno, o presente trabalho pode ter chegado a resultados conclusivos, não indicando superioridade de um fármaco em relação ao outro.

Pode-se hipotetizar que, nos estágios B e C da IVCM, onde o inotropismo ainda está preservado, a diferença entre os efeitos cardiovasculares tanto da pimobendana quanto do anlodipino não sejam tão evidentes. Estudos futuros são necessários para esclarecer essa questão, utilizando um número amostral maior, separados por grupos, incluindo pacientes em estágio D e adotando um grupo controle, apenas com furosemida e inibidores de ECA.

6.7 Limitações

O presente estudo possui uma série de limitações. Dos 21 pacientes acompanhados, três animais do grupo pimobendana faleceram antes dos 60 dias de acompanhamento, sendo um deles antes dos 30 dias (caso 18) e os outros dois antes dos 60 dias (casos 2 e 20). Do grupo anlodipino, dos 11 pacientes estudados, dois apresentaram edema pulmonar cardiogênico (casos 10 e 15) e não puderam terminar o estudo, ambos antes dos 60 dias de acompanhamento. Mesmo fora do estudo, foram acompanhados e, ao final do estudo permaneciam em tratamento. Não houve óbito nesse grupo. O número amostral pequeno dificultou a análise estatística, o tempo de acompanhamento dos pacientes de 60 dias não permitiu a inferência sobre a taxa de mortalidade, sobrevida e descompensação, bem como questionamento sobre a percepção dos proprietários em relação à qualidade de vida.

No presente estudo todos os animais avaliados eram de proprietários e não tiveram a possibilidade de se acostumarem aos exames previamente, como fizeram Suzuki et al. (2011). Alguns deles ficaram excessivamente agitados durante os exames, o que possivelmente interferiu nas mensurações nas médias dos parâmetros eletrocardiográfico, ecocardiográfico e de pressão arterial.

A avaliação de outros exames, como a dosagem de BNP e a realização de radiografias torácicas controles talvez pudessem revelar diferenças não detectadas pelos exames realizados.

Por fim, para a realização do trabalho sob a forma de duplo cego, os fármacos foram manipulados em cápsulas, sendo a pimobendana proveniente do medicamento de referência (Vetmedin®) e o anlodipino proveniente de farmácia de manipulação comercial (Drogavet® São Paulo). Não foram realizados testes de bioequivalência com os medicamentos e, talvez, possa haver algum grau de diferença entre os fármacos utilizados e os medicamentos de referência.

7 CONCLUSÕES

- As avaliações ecodopplercardiográficas, eletrocardiográficas e de pressão arterial sistólica não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos, bem como entre os tempos avaliados dentro do mesmo grupo.

- Os fármacos pimobendana e anlodipino foram seguros para o uso em cães com IVCN em estágio C.

- Estudos futuros, com número amostral maior são necessários para a avaliação comparativa desses dois fármacos.

REFERÊNCIAS

ABBOT, J. A. Acquired valvular disease. In: TILLEY, L. P.; SMITH-JR, F. W. K.; OYAMA, M. A.; SLEEPER, M. M. **Manual of canine and feline cardiology**. St. Louis: Saunders, 2008. p. 110-138.

ABBOTT, L. M.; KOVACIC, J. The pharmacologic spectrum of furosemide. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, n. 1, p. 26–39, fev. 2008.

AMES, M. K.; ATKINS, C. E.; LANTIS, A. C.; WERRE, S. R. Effect of furosemide and high-dosage pimobendan administration on the renin-angiotensin-aldosterone system in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 8, p. 1084–1090, 2013.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; STEPIEN, R. ACVIM Consensus Statement. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142–1150, 2009.

ATKINS, C. E.; KEENE, B. W.; BROWN, W. A.; COATS, J. R.; CRAWFORD, M. A.; DEFRANCESCO, T. C.; EDWARDS, N. J.; FOX, P. R.; LEHMKUHL, L. B.; LUETHY, M. W.; MEURS, K. M.; PETRIE, J.-P.; PIPERS, F. S.; ROSENTHAL, S. L.; SIDLEY, J. A.; STRAUS, J. H. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 7, p. 1061–9, 1 out. 2007a.

ATKINS, C. E.; RAUSCH, W. P.; GARDNER, S. Y.; DEFRANCESCO, T. C. The effect of amlodipine and the combination of amlodipine and enalapril on the renin-angiotensin-aldosterone system in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2003, p. 394–400, 2007b.

BENCH, T.; HEART, C. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure : Results of a multicenter. **Signs**, v. 1, n. 1, p. 7–18, 1999.

BOON, J. A. **Manual of Veterinary Echocardiography**. 1. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 478 p.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. W. Historical review, epidemiology and

natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 93–101, mar. 2012.

BORGARELLI, M.; CROSARA, S.; LAMB, K.; SAVARINO, P.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; HAGGSTROM, J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 1, p. 69–75, 2012.

BORGARELLI, M.; ZINI, E.; D'AGNOLO, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; TURSI, M.; PRUNOTTO, M.; HÄGGSTRÖM, J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology**, v. 6, n. 2, p. 27–34, nov. 2004.

BOSWOOD, A.; GRADY, M. O.; JO, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; BUSSADORI, C. M.; GLAUS, T.; KOVAC, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R. A.; KRESKEN, J.; PATTESON, M.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M. C.; DEINERT, M.; LITTLE, C. J. L.; KVART, C.; FRENCH, A.; WESS, G.; EGGERTSDOTTIR, A. V.; SULLIVAN, M. L. O.; SCHNEIDER, M.; LOMBARD, C. W.; WILLIS, R.; LOUVET, A.; DIFRUSCIA, R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the quest study. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1124–1135, 2008a.

BOYLE, K. L.; LEECH, E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 398–408, ago. 2012.

BRUNKHORST, D.; V DER LEYEN, H.; MEYER, W.; NIGBUR, R.; SCHMIDT-SCHUMACHER, C.; SCHOLZ, H. Relation of positive inotropic and chronotropic effects of pimobendan, UD-CG 212 Cl, milrinone and other phosphodiesterase inhibitors to phosphodiesterase III inhibition in guinea-pig heart. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 339, n. 5, p. 575–83, maio 1989.

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

BURGES, R. A.; DODD, M. G.; GARDINER, D. G. Pharmacologic profile of amlodipine. **The American Journal of Cardiology**, v. 64, n. 17, p. 101–181; discussion 181–201, 7 nov. 1989.

CARABELLO, B. A. The pathophysiology of mitral regurgitation. **The Journal of Heart Valve Disease**, v. 9, n. 5, p. 600–8, set. 2000.

CARCELES, M. D.; ALEIXANDRE, F.; FUENTE, T.; LÓPEZ-VIDAL, J.; LAORDEN, M. L. Effects of rolipram, pimobendan and zaprinast on ischaemia-induced dysrhythmias and on ventricular cyclic nucleotide content in the anaesthetized rat. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 20, n. 3, p. 205–11, mar. 2003.

CHETBOUL, V.; ATHANASSIADIS, N.; CONCORDET, D.; NICOLLE, A.; TESSIER, D.; CASTAGNET, M.; POUCHELON, J. L.; LEFEBVRE, H. P. Observer-dependent variability of quantitative clinical endpoints: the example of canine echocardiography. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 1, p. 49–56, fev. 2004.

CHETBOUL, V.; LEFEBVRE, H. P.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUNI, V.; SAPONARO, V.; SERRES, F.; CONCORDET, D.; NICOLLE, A. P.; POUCHELON, J.-L. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 4, p. 742–753, 2007.

CHU, K. M.; SHIEH, S. M.; HU, O. Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of pimobendan in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after single and repeated oral dosing. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 57, n. 6, p. 610–21, jun. 1995.

DE MADRON, E.; KING, J. N.; STREHLAU, G.; WHITE, R. V. Survival and echocardiographic data in dogs with congestive heart failure caused by mitral valve disease and treated by multiple drugs: a retrospective study of 21 cases. **The Canadian Veterinary Journal. La Revue Vétérinaire Canadienne**, v. 52, n. 11, p. 1219–25, nov. 2011.

DUKES-MCEWAN, J.; FRENCH, A. T.; CORCORAN, B. M. Doppler echocardiography in the dog: measurement variability and reproducibility. **Veterinary Radiology & Ultrasound**: the official journal of the American

College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, v. 43, n. 2, p. 144–52, jan.

ECKBERG, D. L.; GAULT, J. H.; BOUCHARD, R. L.; KARLINER, J. S.; ROSS, J. Mechanics of left ventricular contraction in chronic severe mitral regurgitation. **Circulation**, v. 47, n. 6, p. 1252–9, jun. 1973.

EGENVALL, A.; BONNETT, B. N.; HÄGGSTRÖM, J. Heart Disease as a Cause of Death in Insured Swedish Dogs Younger Than 10 Years of Age. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 4, p. 894–903, 2006.

EPSTEIN, M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. **American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 37, n. 4, p. 677–88, abr. 2001a.

EPSTEIN, M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 94, n. 8, p. 378–83, ago. 2001b.

ETTINGER, S. J.; BENITZ, A. M.; ERICSSON, G. F.; CIFELLI, S.; JERNIGAN, A. D.; LONGHOFFER, S. L.; TRIMBOLI, W.; HANSON, P. D. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 11, p. 1573–7, 1 dez. 1998.

FUENTES, V. L. Use of pimobendan in the management of heart failure. **The Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1145–55, set. 2004.

FUENTES, V. L.; CORCORAN, B.; FRENCH, A.; SCHOBBER, K. E.; KLEEMANN, R.; JUSTUS, C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 3, p. 255–61, 2002.

FUJIMOTO, S.; MATSUDA, T. Effects of pimobendan, a cardiotonic and vasodilating agent with phosphodiesterase inhibiting properties, on isolated arteries and veins of rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 252, n. 3, p. 1304–11, mar. 1990.

FUSELLIER, M.; DESFONTIS, J.-C.; LE ROUX, A.; MADEC, S.; GAUTIER, F.; THULEAU, A.; GOGNY, M. Effect of short-term treatment with meloxicam and pimobendan on the renal function in healthy beagle dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n. 2, p. 150–5, abr. 2008.

GALIÈ, N.; HOEPER, M. M.; HUMBERT, M.; TORBICKI, A.; VACHIERY, J.-L.; BARBERA, J. A.; BEGHETTI, M.; CORRIS, P.; GAINE, S.; GIBBS, J. S.; GOMEZ-SANCHEZ, M. A.; JONDEAU, G.; KLEPETKO, W.; OPITZ, C.; PEACOCK, A.; RUBIN, L.; ZELLWEGER, M.; SIMONNEAU, G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **The European Journal**, v. 34, n. 6, p. 1219–63, 2009.

HÄGGSTRÖM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; JÖNS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J. G.; PATTESON, M.; ÅBLAD, B.; BUSSADORI, C. M.; GLAUS, T.; KOVAČEVIĆ, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R. A.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M. C.; DEINERT, M.; LITTLE, C. J. L.; KVART, C.; FRENCH, A.; RØNN-LANDBO, M.; WESS, G.; EGGERTSDOTTIR, A.; LYNNE O'SULLIVAN, M.; SCHNEIDER, M.; LOMBARD, C. W.; DUKES-MCEWAN, J.; WILLIS, R.; LOUVET, A.; DIFRUSCIA, R. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril: The QUEST study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1441–1451, 2013.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KARLBERG, B. E.; KVART, C.; MADEJ, A.; OLSSON, K. Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, n. 11, p. 1645–52, nov. 1996.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KVART, C.; SWENSON, L. Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. **The Veterinary Record**, v. 131, n. 24, p. 549–53, 12 dez. 1992.

HÄGGSTRÖM, J.; HÖGLUND, K.; BORGARELLI, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 50, p. 25–33, set. 2009. Supplement, 1.

HAMBLETON, R.; KRALL, J.; TIKISHVILI, E.; HONEGGAR, M.; AHMAD, F.; MANGANIELLO, V. C.; MOVSESIAN, M. A. Isoforms of cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE3 and their contribution to cAMP hydrolytic activity in subcellular fractions of human myocardium. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 47, p. 39168–74, 25 nov. 2005.

HENIK, R. A.; SNYDER, P. S.; VOLK, L. M. Treatment of Systemic Hypertension in Cats with Amlodipine Besylate. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 33, n. 3, p. 226–34, 28 jan. 2014.

IWASAKI, A.; MATSUMORI, A.; YAMADA, T. Pimobendan Inhibits the Production of Proinflammatory Cytokines and Gene Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in a Murine Model of Viral Myocarditis. **Journal of the American College of Cardiology** v. 33, n. 5, p. 0–7, 1999.

KANNO, N.; KUSE, H.; KAWASAKI, M.; HARA, A.; KANO, R.; SASAKI, Y. Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 69, n. 4, p. 373–7, abr. 2007.

KUBO, S. H.; GOLLUB, S.; BOURGE, R.; RAHKO, P.; COBB, F.; JESSUP, M.; BROZENA, S.; BRODSKY, M.; KIRLIN, P.; SHANES, J. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. The Pimobendan Multicenter Research Group. **Circulation**, v. 85, n. 3, p. 942–9, mar. 1992.

LAKE-BAKAAR, G. A.; SINGH, M. K.; KASS, P. H.; GRIFFITHS, L. G. Effect of pimobendan on the incidence of arrhythmias in small breed dogs with myxomatous mitral valve degeneration. **Journal of Veterinary Cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 2, p. 120–8, jun. 2015.

LANTIS, A. C.; AMES, M. K.; WERRE, S.; ATKINS, C. E. The effect of enalapril on furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, n. 4, p. 513-517, 2015.

LANTIS, A. C.; ATKINS, C. E.; DEFRANCESCO, T. C.; KEENE, B. W.; WERRE, S. R. Effects of furosemide and the combination of furosemide and the labeled dosage of pimobendan on the circulating renin- angiotensin-aldosterone system in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 12, p. 1646–1651, 2011.

LARSSON, M. H. M. A; SARETTA SCHWARTZ, D.; TEIXEIRA GOLDFEDER, G.; COSTA DE OLIVEIRA, V. M.; HIROMI ITIKAWA, P.; MARQUES MAZINI, A.; ROSA MELO, P. R.; ARANHA MACHADO, F. L.; FERREIRA LIMA JÚNIOR, F.; KAZUE KANAYAMA, K.; PELLEGRINO, A.; TEIXEIRA DANIEL, A. G.; OSSADA, R. Pimobendan improves clinical signs in short term compared to

digoxin or placebo in dogs with heart failure due to chronic degenerative mitral valve disease. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 42, p. 1–7, 2014.

LOMBARD, C. W.; JÖNS, O.; BUSSADORI, C. M. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 4, p. 249–61, 2006.

LORD, P.; ERIKSSON, A.; HÄGGSTRÖM, J.; JÄRVINEN, A.-K.; KVART, C.; HANSSON, K.; MARIPUU, E.; MÄKELÄ, O. Increased pulmonary transit times in asymptomatic dogs with mitral regurgitation. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 6, p. 824–829, 2003.

LOVERN, C. S.; SWECKER, W. S.; LEE, J. C.; MOON, M. L. Additive effects of a sodium chloride restricted diet and furosemide administration in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 11, p. 1793–6, nov. 2001.

LUBSEN, J.; JUST, H.; HJALMARSSON, A. C.; LA FRAMBOISE, D.; REMME, W. J.; HEINRICH-NOLS, J.; DUMONT, J. M.; SEED, P. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 76, n. 3, p. 223–31, set. 1996.

LYNCH, J. J.; KITZEN, J. M.; HOFF, P. T.; LUCCHESI, B. R. Effects of pimobendan (UD-CG 115 BS), a new positive inotropic agent, on ventricular tachycardia and ischemic ventricular fibrillation in a conscious canine model of recent myocardial infarction. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 547–54, jan. 1988.

MATSUMORI, A.; NUNOKAWA, Y.; SASAYAMA, S. Pimobendan inhibits the activation of transcription factor NF-kappaB: a mechanism which explains its inhibition of cytokine production and inducible nitric oxide synthase. **Life Sciences**, v. 67, n. 20, p. 2513–9, 6 out. 2000.

MCDANIEL, N. L.; REMBOLD, C. M.; MURPHY, R. A. Cyclic nucleotide dependent relaxation in vascular smooth muscle. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1380–5, nov. 1994.

MURDOCH, D.; HEEL, R. C. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. **Drugs**, v. 41, n. 3, p. 478–505, mar. 1991.

NAGATSU, M.; ZILE, M. R.; TSUTSUI, H.; SCHMID, P. G.; DEFREYTE, G.; COOPER, G.; CARABELLO, B. A. Native beta-adrenergic support for left ventricular dysfunction in experimental mitral regurgitation normalizes indexes of pump and contractile function. **Circulation**, v. 89, n. 2, p. 818–26, fev. 1994.

O'GRADY, M. R.; MINORS, S. L.; O'SULLIVAN, M. L.; HORNE, R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 897–904, 2008.

OHTE, N.; CHENG, C.; SUZUKI, M.; LITTLE, W. C.; SECTION, C.; GRAY, B.; FOREST, W.; CAROLINA, N. The cardiac effects of pimobendan (But Not Amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing-induced heart failure. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 282, n. 1, p. 23–31, 1997.

OLSEN, L. H.; FREDHOLM, M.; PEDERSEN, H. D. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 5, p. 448–56, 1999.

ORTEGA, T. M.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; WILLITS, N.; COWGILL, L. D. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 209, n. 10, p. 1724–9, 15 nov. 1996.

OUELLET, M.; BÉLANGER, M. C.; DIFRUSCIA, R.; BEAUCHAMP, G. Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 2, p. 258–263, 2009.

PACKER, M.; CARSON, P.; ELKAYAM, U.; KONSTAM, M. A.; MOE, G.; O'CONNOR, C.; ROULEAU, J.-L.; SCHOCKEN, D.; ANDERSON, S. A.; DEMETS, D. L. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy. **JACC: heart failure**, v. 1, n. 4, p. 308–314, 2013.

PARSONS, W. J.; RAMKUMAR, V.; STILES, G. L. The new cardiotonic agent sulmazole is an A1 adenosine receptor antagonist and functionally blocks the inhibitory regulator, Gi. **Molecular Pharmacology**, v. 33, n. 4, p. 441–8, abr. 1988.

PEDERSEN, H. D.; LORENTZEN, K. A.; KRISTENSEN, B. O.
Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. **The Veterinary Record**, v. 144, n. 12, p. 315–20, 20 mar. 1999.

POPULATION, P. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). **Circulation Journal**: official journal of the Japanese Circulation Society, v. 66, n. 2, p. 149–57, 2002.

POUCHELON, J. L.; ATKINS, C. E.; BUSSADORI, C.; OYAMA, M. a.; VADEN, S. L.; BONAGURA, J. D.; CHETBOUL, V.; COWGILL, L. D.; ELLIOT, J.; FRANCEY, T.; GRAUER, G. F.; LUIS FUENTES, V.; SYDNEY MOISE, N.; POLZIN, D. J.; VAN DONGEN, a. M.; VAN ISRAËL, N. Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 9, p. 537–552, 2015.

POUCHELON, J.-L.; JAMET, N.; GOUNI, V.; TISSIER, R.; SERRES, F.; CARLOS SAMPEDRANO, C.; CASTAIGNET, M.; LEFEBVRE, H. P.; CHETBOUL, V. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 905–14, jan. 2008

PRZECHERA, M.; ROTH, W.; KÜHLKAMP, V.; RISLER, T.; HAEHL, M. Pharmacokinetic profile and tolerability of pimobendan in patients with terminal renal insufficiency. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 1, p. 107–11, jan. 1991.

REINKER, L. N.; LEE, J. A.; HOVDA, L. R.; RISHNIW, M. Clinical signs of cardiovascular effects secondary to suspected pimobendan toxicosis in five dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 4, p. 250–255, 2012.

REMME, W. J.; KRUIJSSEN, D. A.; VAN HOOGENHUYZE, D. C.; KRAUSS, X. H.; BARTELS, G. L.; STORM, C. J.; DE LEEUW, P. W. Hemodynamic, neurohumoral, and myocardial energetic effects of pimobendan, a novel calcium-sensitizing compound, in patients with mild to moderate heart failure. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 24, n. 5, p. 730–9, nov. 1994.

SATO, N.; ASAI, K.; OKUMURA, S.; TAKAGI, G.; SHANNON, R. P.; FUJITA-

YAMAGUCHI, Y.; ISHIKAWA, Y.; VATNER, S. F.; VATNER, D. E. Mechanisms of desensitization to a PDE inhibitor (milrinone) in conscious dogs with heart failure. **The American Journal of Physiology**, v. 276, n. 5, pt. 2, p. H1699–705, maio 1999.

SAYER, M. B.; ATKINS, C. E.; FUJII, Y.; ADAMS, A. K.; DEFRANCESCO, T. C.; KEENE, B. W. A cute effect of pimobendan and furosemide on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 5, p. 1003–1006, 2009.

SCHELD, H. H.; FRITSCH, R.; SCHLEPPER, M.; VAN MEEL, J. C. Pimobendan increases calcium sensitivity of skinned human papillary muscle fibers. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 4, p. 360–6, abr. 1989.

SCHIFFRIN, E. L.; PARK, J. B.; INTENGAN, H. D.; TOUYZ, R. M. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. **Circulation**, v. 101, n. 14, p. 1653–9, 11 abr. 2000.

SERRES, F. J.; CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; CARLOS SAMPEDRANO, C.; GOUNI, V.; NICOLLE, A. P.; POUCHELON, J.-L. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 11, p. 1772–1778, 2006.

SMITH, P. J.; FRENCH, A. T.; VAN ISRAËL, N.; SMITH, S. G. W.; SWIFT, S. T.; LEE, A. J.; CORCORAN, B. M.; DUKES-MCEWAN, J. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 46, n. 3, p. 121–30, mar. 2005.

SNYDER, P. S. Amlodipine: A Randomized, Blinded Clinical Trial in 9 Cats with Systemic Hypertension. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 3, p. 157–162, 1998.

SOLARO, R. J.; FUJINO, K.; SPERELAKIS, N. The positive inotropic effect of pimobendan involves stereospecific increases in the calcium sensitivity of cardiac myofilaments. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 14, p. S7–12, jan. 1989. Supplement, 2.

STRUBLE, A. L.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; KASS, P. H. Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. **Journal of the**

American Veterinary Medical Association, v. 213, n. 6, p. 822–5, 15 set. 1998.

SUMMERFIELD, N. J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M. R.; GORDON, S. G.; DUKES-MCEWAN, J.; OYAMA, M. A.; SMITH, S.; PATTESON, M.; FRENCH, A. T.; CULSHAW, G. J.; BRAZ-RUIVO, L.; ESTRADA, A.; O'SULLIVAN, M. L.; LOUREIRO, J.; WILLIS, R.; WATSON, P. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1337–49, 2012.

SUZUKI, S.; FUKUSHIMA, R.; ISHIKAWA, T.; HAMABE, L.; AYTEMIZ, D.; HUAI-CHE, H.; NAKAO, S.; MACHIDA, N.; TANAKA, R. The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. **Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 6, p. 1328–33, 2011.

SUZUKI, S.; FUKUSHIMA, R.; ISHIKAWA, T.; YAMAMOTO, Y.; HAMABE, L.; KIM, S.; YOSHIYUKI, R.; MACHIDA, N.; TANAKA, R. Comparative effects of amlodipine and benazepril on left atrial pressure in dogs with experimentally-induced mitral valve regurgitation. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 166, jan. 2012.

SWENSON, L.; HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; JUNEJA, R. K. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 208, n. 12, p. 2009–12, 15 jun. 1996.

THOMASON, J. D.; FALLAW, T. L.; CARMICHAEL, K. P.; RADLINSKY, M. A.; CALVERT, C. A. Gingival hyperplasia associated with the administration of amlodipine to dogs with degenerative valvular disease (2004-2008). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 39–42, 2009.

TILLEY, L. P. **Essentials of Canine and Feline Electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470 p

TISSIER, R.; CHETBOUL, V.; MORAILLON, R.; NICOLLE, A.; CARLOS, C.; ENRIQUEZ, B.; POUCHELON, J.-L. Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. **Cardiovascular Toxicology**, v. 5, n. 1, p. 43–51, jan. 2005.

TISSIER, R.; PERROT, S.; ENRIQUEZ, B. Amlodipine: One of the main anti-hypertensive drugs in veterinary therapeutics. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 7, p. 53–58, 2005.

TOYOHIRA, Y.; KUBO, T.; WATANABE, M.; UEZONO, Y.; UENO, S.; SHINKAI, K.; TSUTSUI, M.; IZUMI, F.; YANAGIHARA, N. Selective blockade of nicotinic acetylcholine receptors by pimobendan, a drug for the treatment of heart failure: reduction of catecholamine secretion and synthesis in adrenal medullary cells. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 371, n. 2, p. 107–113, fev. 2005.

UNGERER, M.; BÖHM, M.; SCHWINGER, R. H.; ERDMANN, E. Antagonism of novel inotropic agents at A1 adenosine receptors and m-cholinoceptors in human myocardium. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 341, n. 6, p. 577–85, jun. 1990.

VAN MEEL, J. C.; DIEDEREN, W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 14, p. S1–6, jan. 1989. Supplement, 2.

VERDOUW, P. D.; HARTOG, J. M.; DUNCKER, D. J.; ROTH, W.; SAXENA, P. R. Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. **European Journal of Pharmacology**, v. 126, n. 1-2, p. 21–30, 15 jul. 1986.

WOODMANSEY, P. A.; O'TOOLE, L.; CHANNER, K. S.; MORICE, A. H. Acute pulmonary vasodilatory properties of amlodipine in humans with pulmonary hypertension. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 75, n. 2, p. 171–173, 1996.