CAROLINA CASTANHO MAMBRE BONOMO

Avaliação de índices ecocardiográficos de equinos sob efeito de furosemida

São Paulo

2018

CAROLINA CASTANHO MAMBRE BONOMO

Avaliação de índices ecocardiográficos de equinos sob efeito de furosemida

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

Departamento:

Clínica Médica

Área de Concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Prof. Dr. Wilson Roberto Fernandes

São Paulo

2018

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

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

T. 3614
FMVZ

Bonomo, Carolina Castanho Mambre
Avaliação de índices ecocardiográficos de equinos sob efeito de furosemida / Carolina
Castanho Mambre Bonomo. – 2018.
90 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2018.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientadora: Prof. Dr. Wilson Roberto Fernandes.

1. Equinos. 2. Ecocardiografia. 3. Furosemida. 4. Hemorragia pulmonar induzida pelo
exercício. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DE ÍNDICES ECOCARDIOGRÁFICOS DE EQUINOS SOB USO DE FUROSEMIDA", protocolada sob o CEUA nº 4598030517, sob a responsabilidade de **Wilson Roberto Fernandes e equipe; Carolina Castanho Mambre Bonomo** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 10/05/2017.

We certify that the proposal "ECHOCARDIOGRAPHIC MEASUREMENTS OF HORSES AFTER FUROSEMIDE ADMINISTRATION", utilizing 20 Equines (males and females), protocol number CEUA 4598030517, under the responsibility of **Wilson Roberto Fernandes and team; Carolina Castanho Mambre Bonomo** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 05/10/2017.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 06/2017 a 08/2017

Área: Clínica Médica Veterinária

Origem: Animais de proprietários

Espécie: Equídeos

sexo: Machos e Fêmeas

idade: 24 a 60 meses

N: 20

Linhagem: Puro Sangue Inglês

Peso: 380 a 600 kg

Resumo: O presente estudo propõe verificar através de exame ecocardiográfico as alterações transitórias que podem ser possivelmente observadas no coração de equinos em resposta ao uso de furosemida, com atenção especial ao lado direito do coração, além de verificar, através de exame Doppler a variação de fluxo da artéria pulmonar.

Local do experimento: Jockey Clube de São Paulo

São Paulo, 22 de dezembro de 2017

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretária Executiva

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: Bonomo, Carolina Castanho Mambre

Título: Avaliação de índices ecocardiográficos de equinos sob efeito de furosemida

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

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

*Aos meus pais, Elena e Carlos
pelo exemplo de família, de
bom humor, de força, de
harmonia e amor*

*Ao meu avô, Baltazar Mambre,
pela presença constante e pelo
amparo de tão longe*

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela força interna maior que me permitiu trilhar este caminho até aqui, já que as adversidades foram tantas...

Aos meus pais, Elena e Carlos, pelo apoio incondicional a mais este projeto de vida, sem o qual eu não teria chegado até aqui. Pelo amor, por estarem sempre tão disponíveis (até para ficar no laboratório comigo), por me animarem, pela preocupação...infinitamente obrigada! À minha irmã, Bruna, pelo apoio também e por partilhar destas angústias que só um pós-graduando pode entender. Às minhas tias, Cecília e Elisene, que sempre estiveram ao meu lado, vibrando por mais esta conquista.

Ao meu companheiro para tudo, Paolo Soares, sem a participação deste, este projeto não teria acontecido. Pelas madrugadas examinando cavalos, pelo recrutamento dos animais, por acreditar sempre que vai dar certo e por me incentivar e apoiar em tantos outros projetos que não só esse. Por fazer parte de uma parte tão grande de nossas vidas. Pelo amparo nos momentos difíceis, e pela presença obrigatória nos momentos felizes, Parafraseando ele mesmo, acho que não temos palavras para expressar nossa gratidão e importância um ao outro. À sua família, que também é parte da minha trajetória nestes anos, que me apoiam e torcem tanto por mim.

Ao meu orientador, Wilson Roberto Fernandes, que de tamanha generosidade me permitiu até sentir parte da família. Pelas 3 Iniciações Científicas, Mestrado, alguns artigos e agora o Doutorado. Que brigou para que projeto se concluísse e meu sonho pudesse ser realizado, que me apoia de forma incondicional em todas as esferas da minha vida, pessoal e profissional. Pelas palavras. Por uma compreensão e uma calma incansáveis, que me norteiam sempre.

À professora Carla Belli pelas conversas divertidas, animadoras, sempre tão presente e tão colaborativa. Ao professor Stefano Hagen pela participação sempre tão peculiar e tão engrandecedora. À professora Alice Della Libera e ao professor Fernando Benesi, por cada encontro revigorante com vocês.

À Carolina e Marisa Pellegrini, que foram uma extensão de mim na realização da parte experimental. Pela alegria e infinita vontade de ajudar.

À Cristina Amaral e Rebecca Pessoa, minhas conselheiras para assuntos ecocardiográficos. Pela coragem em se aproximar dos cavalos (mesmo com um acréscimo de alergia) e imensa generosidade de vocês.

Ao Roberto Foz, que além de grande apoiador, foi extremamente solícito em me ajudar na conclusão deste projeto.

Ao Jockey Club de São Paulo pela autorização para realização deste projeto, às residentes do Hospital Veterinário do Jockey Club pelo auxílio com parte deste experimento, e a Luis Renato Oseliero que recebeu e apoiou a concretização deste projeto.

À Clara Mori e Maria Helena, que me ajudaram imensamente em toda a parte laboratorial. À Adelaide Borges por todo o auxílio com os assuntos acadêmicos.

Aos médicos-veterinários Heitor e Leonardo pela disponibilidade e grande auxílio na maratona da realização dos exames.

Aos amigos queridos, que não irei nomear, mas que de alguma forma contribuíram, de perto ou de longe, com este caminhar.

Aos amigos e colegas da Swiss Re, que apoiaram e fizeram parte de outro lado da minha trajetória até aqui, e mesmo distantes do mundo acadêmico, torcem tão positivamente por este projeto. À Janaina Diniz, pela imensa generosidade e oportunidade, e a Hilton Santos e Raymond Germing, pelo suporte de todas as formas para a concretização deste feito.

“(...)Ao optar pelas atitudes construtivas você cresce como ser humano e filho direto de Deus. Positivo atrai positivo. Alegria atrai alegria. Faz bem para o corpo, para a mente e para a alma(...)”

Pablo Neruda

RESUMO

BONOMO, C. C. M. **Avaliação de índices ecocardiográficos de equinos sob efeito de furosemida.** [Echocardiographic evaluation of horses under furosemide effect]. 2018. 90f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Muitos equinos participantes de provas de corrida, ao exame endoscópico, apresentam evidências de ocorrência de Hemorragia Pulmonar Induzida pelo Exercício (HPIE). A HPIE trata-se de um sangramento de origem pulmonar que ocorre em equinos durante atividade física intensa e, pela alta prevalência, muitas vezes associada aos equinos de corrida. Considerando, baseado nos estudos realizados, que o principal mecanismo descrito no desenvolvimento dos quadros de HPIE envolve o aumento da pressão transmural, resultante do aumento da pressão pulmonar causada pelo exercício físico, a furosemida parece ter papel importante na atenuação destes fatores, o que suporta a sua utilização nestes animais. Foram avaliados 21 equinos da raça Puro Sangue Inglês, atletas de distintas modalidades (corrida e polo), com e sem HPIE em dois momentos, antes (T0) e 4 horas após a administração da furosemida (T1) na dose de 0,5 mg/kg. Os animais foram submetidos a exame ecocardiográfico nos dois momentos, e também a colheita de sangue para avaliação hematológica e bioquímica. Ao exame ecocardiográfico foram consideradas as seguintes variáveis: FC, DC, VEj, FEj, VSFVE, VDFVE, FS, SIV, PLVE, DVE em sístole e diástole, AEs, Ao, AE:Ao, TEVE, E-S, e pico de velocidade do fluxo na artéria pulmonar. Para os exames laboratoriais foram consideradas as seguintes variáveis: He, Hb, Ht, VCM, HCM, CHCM, Leu, Neu, Linf, Mon, Plaq, AST, GGT, Alb, Pt, BT e BD. O uso da furosemida exerceu influência sobre os índices ecocardiográficos estudados de animais sem HPIE alterando a velocidade do fluxo da artéria pulmonar e o TEVE. Os demais parâmetros ecocardiográficos estudados bem como os parâmetros hemáticos não apresentaram alteração significativa, exceção feita aos valores de ureia e creatinina que aumentaram em T1, em função da hemoconcentração, sendo significantemente maiores no grupo sem HPIE.

Palavras-chave: Equinos. Ecocardiografia. Furosemida. Hemorragia Pulmonar Induzida pelo Exercício.

ABSTRACT

BONOMO, C. C. M. **Echocardiographic evaluation of horses under furosemide effect.** [Avaliação de índices ecocardiográficos de equinos sob efeito de furosemida]. 2018. 90f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Many racehorses at endoscopic examination after race present evidence of Exercise Induced Pulmonary Hemorrhage (HPIE). HPIE is a bleeding that occurs from pulmonary origin in horses during intense physical activity, often associated, by the high prevalence, to the racehorses, being able to present itself in many other equines, since undergoing intense physical exercise. Considering, based on previous studies, that the main mechanism involved in the development of HPIE involves the increase of the transmural pressure, resulting from the increase of the pulmonary pressure caused by the physical exercise, furosemide seems to play an important role in the attenuation of these factors, which supports their use in these animals. Twenty-one Thoroughbred horses, athletes, with and without HPIE were evaluated at two moments, before (T0) and 4 hours after furosemide administration (T1) at a dose of 0.5 mg / kg. All equines were submitted to echocardiographic examination at both moments, as well as blood sampling for hematological and biochemical evaluation. Echocardiographic examination showed the following variables: HR, EC, VE, FEV, FEV, FVLV, FVL, FS, SIV, PLVE, SVD in systole and diastole, AEs, Ao, AE: Ao, TEVE, ES, and flow in the pulmonary artery. For the laboratory tests, the following variables were considered: He, Hb, Ht, VCM, HCM, CHCM, Leu, Neu, Linf, Mon, Plaq, AST, GGT, Alb, Pt, BT and BD. Furosemide influenced some echocardiographic indexes of non-HPIE animals, altering the velocity of pulmonary artery flow and TEVE. All others echocardiographic and hematological parameters did not present any influence of furosemide administration, although urea and creatinine values have increased in T1 due to the hemoconcentration in non-HPIE group.

Keywords: Horses. Echocardiography. Furosemide. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Posicionamento do cursor para o modo Doppler através da janela paraesternal direita, na vista do eixo menor, logo abaixo da valva pulmonar.....44
- Figura 2 – Imagem obtida em modo Doppler através da janela paraesternal direita, na vista do eixo menor, logo abaixo da valva pulmonar para avaliação da velocidade do fluxo na artéria pulmonar.....44
- Figura 3 – Imagem em modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, evidenciando a dificuldade em se mensurar a espessura da PLVE em animais com dimensões cardíacas de valores superiores.....52
- Figura 4 – Imagem em modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, com destaque à estrutura da PLVE, nos casos onde foi possível a sua mensuração.....52
- Figura 5 – Imagem em modo B do corte longitudinal da via de entrada do VE, através da janela paraesternal direita, onde foi possível mensurar o diâmetro do átrio esquerdo em sístole.....53
- Figura 6 – Imagem em modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, onde foi possível mensurar a distância do ponto E ao septo interventricular.....53
- Figura 7 – Imagem em modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, onde foi possível mensurar o diâmetro aórtico em diástole e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.....54

LISTA TABELAS

Tabela 1 - Número total de animais distribuídos com relação ao sexo – São Paulo, 2017.....	46
Tabela 2 - Número total de animais distribuídos com relação à idade – São Paulo, 2017.....	46
Tabela 3 - Distribuição dos animais quanto ao esporte e quanto à ocorrência de HPIE – São Paulo, 2017.....	47
Tabela 4 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo M, pela janela paraesternal direita, de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), volume de ejeção (VEj), fração de ejeção (FEj), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) e fração de encurtamento (FS) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017.....	48
Tabela 5 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo M, pela janela paraesternal direita, de septo interventricular (SIV), diâmetro do ventrículo esquerdo (DVE) e parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) em diástole (d) e sístole (s) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017).....	49
Tabela 6 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo B pela janela paraesternal direita, de diâmetro do átrio esquerdo em sístole (AEs) e em modo M, pela janela paraesternal direita, de diâmetro aórtico em diástole (Ao), relação AE:Ao, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE) e distância do ponto e ao SIV (E-S) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017.....	50
Tabela 7 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo Doppler pela janela paraesternal direita, da velocidade do fluxo na artéria pulmonar (AP) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017.....	54

Tabela 8 - Análise estatística dos valores obtidos de hemograma, sendo concentração de hemácias (He), concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017).....	56
Tabela 9 - Análise estatística dos valores obtidos de leucograma, sendo concentração de leucócitos totais (Leu), de neutrófilos (Neu), linfócitos (Linf) e monócitos (Mon) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017).....	57
Tabela 10 - Análise estatística dos valores obtidos de contagem de plaquetas (Plaq) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017).....	57
Tabela 11 - Análise estatística dos valores obtidos de função hepática, sendo aspartatoaminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT), albumina (Alb), proteína total (Pt), bilirrubina total (BT) e direta (BD) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017).....	58
Tabela 12 - Análise estatística dos valores obtidos de função renal, sendo ureia (U) e creatinina (Cre), em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017.....	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Representação gráfica, do tipo Boxplot, dos valores de TEVE para animais dos grupos com e sem HPIE comparando-se T0 e T1.....	51
Gráfico 2 - Representação gráfica, do tipo Boxplot, dos valores de AP para animais dos grupos com e sem HPIE comparando T0 e T1.....	55
Gráfico 3 - Representação gráfica, em colunas, dos valores médios de AP para todos os animais e as subdivisões dos grupos, comparando-se T0 e T1.....	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEs	átrio esquerdo em sístole
Ao	diâmetro aórtico
AP	artéria pulmonar
AE:Ao	relação átrio esquerdo e aorta
bpm	batimentos por minuto
cm	Centímetros
d	Diástole
dl	Decilitro
DC	débito cardíaco
DVE	diâmetro interno do ventrículo esquerdo
E	ponto de maior abertura da valva mitral
EIC	espaço intercostal
E-S	distância do ponto E ao septo interventricular
FC	frequência cardíaca
FEj	fração de ejeção
FR	frequência respiratória
FS	<i>fractional shortening</i> (fração de encurtamento)
HPiE	hemorragia pulmonar induzida pelo exercício
kg	quilogramas
mg	miligramas
ml	mililitros
mpm	mpm
PLVE	parede livre do ventrículo esquerdo
PSI	Puro Sangue Inglês
s	sístole
SIV	septo interventricular
TEVE	tempo de ejeção do ventrículo esquerdo
TPC	tempo de preenchimento capilar
VDFVE	volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VEj	volume de ejeção

VESVD	via de entrada e saída do ventrículo esquerdo
VEVD	via de entrada do ventrículo direito
VSFVE	volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VSVD	via de saída do ventrículo direito

LISTA DE SÍMBOLOS

% porcentagem

< menor

> maior

= igual

μ micro

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A – Dados individuais gerais dos animais.....	78
APÊNDICE B – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T0 – parte I.....	79
APÊNDICE C – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T0 – parte II.....	80
APÊNDICE D – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T0 – parte III.....	81
APÊNDICE E – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T1 – parte I.....	82
APÊNDICE F – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T1 – parte II.....	83
APÊNDICE G – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T1 – parte III.....	84
APÊNDICE H – Dados individuais de hemograma e plaquetas dos animais em T0.....	85
APÊNDICE I – Dados individuais de hemograma e plaquetas dos animais em T1.....	86
APÊNDICE J – Dados individuais de leucograma dos animais em T0.....	87
APÊNDICE K – Dados individuais de leucograma dos animais em T1.....	88
APÊNDICE L – Dados individuais de exame bioquímico dos animais em T0.....	89
APÊNDICE M – Dados individuais de exame bioquímico dos animais em T1.....	90

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	24
2.1	HEMORRAGIA PULMONAR INDUZIDA PELO EXERCÍCIO EM EQUINOS....	24
2.2	A FUROSEMIDA E SEU USO EM EQUINOS	27
2.3	ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS PARA AVALIAÇÃO DE EQUINOS.....	32
3	OBJETIVOS.....	36
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
4.1	ANIMAIS.....	37
4.2	EXAME CLÍNICO.....	38
4.3	EXAMES LABORATORIAIS.....	38
4.4	EXAME ECOCARDIOGRÁFICO.....	39
4.5	TÉCNICA DE EXAME ECOCARDIOGRÁFICO.....	40
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
5	RESULTADOS.....	46
6	DISCUSSÃO.....	60
7	CONCLUSÕES.....	68
	REFERÊNCIAS.....	69
	APÊNDICES.....	78

AVALIAÇÃO DE ÍNDICES ECOCARDIOGRÁFICOS DE EQUINOS SOB EFEITO DE FUROSEMIDA

1 INTRODUÇÃO

Um grande conjunto de características anatômicas e fisiológicas permitem aos equinos exercerem uma extraordinária capacidade atlética que depende, sobretudo, do funcionamento integrado de todas estas (HINCHCLIFF; GEOR, 2004). Sabe-se, no entanto, que há uma série de limitações para que os equinos desempenhem, com frequência, sua capacidade máxima, e em muitos casos, há evidências de que algumas limitações podem já ter sido atingidas em algumas raças, como é o caso dos equinos participantes de provas de corrida (representados no Brasil pelos equinos da raça Puro Sangue Inglês). Um exemplo é que o número de vitórias de um equino em provas de corrida, para as raças que praticam este esporte, não varia significativamente desde aproximadamente 1970 (HINCHCLIFF, 2014a).

A seleção genética de equinos Puro Sangue Inglês pode ter grande efeito sobre isso, sendo uma população geneticamente mais restrita, originária de um número muito pequeno de ancestrais comuns, e submetidos aos mesmo modelo de nutrição, manejo e treinamento (DENNY, 2008). Esta certa homogeneidade pode promover limitações, mas também favorece a presença de características desejáveis entre as raças, como por exemplo, entre os equinos de corrida, que já tiveram genes identificados e relacionados à sua capacidade em desempenhar altas velocidades (BARREY, 2014).

Para o desempenho de altas velocidades, estes equinos apresentam, entre outros aspectos, um consumo de oxigênio máximo extremamente elevado, que pode superar em 40 vezes o valor de consumo de oxigênio em repouso (EVANS; ROSE, 1988). Para isto, sua capacidade de ventilação, volume corrente e frequência respiratória devem aumentar consideravelmente (EVANS; ROSE, 1988) e todos os sistemas fisiológicos e bioquímicos envolvidos neste aumento do consumo de oxigênio estão sujeitos a ajustes consideráveis para atingir os requerimentos metabólicos da atividade física (ART; BAYLY, 2014).

Soma-se a este contexto a capacidade de aumento do débito cardíaco, ou o elevado débito cardíaco máximo dos equinos (JONES et al., 1989). O débito cardíaco é o produto da frequência cardíaca e o volume de ejeção, e é ele que determina a capacidade de transporte de

oxigênio para os tecidos. Em um equino da raça Puro Sangue Inglês, o débito cardíaco durante um exercício intenso pode chegar a mais de 400 L/min. Após o aumento do débito cardíaco, a capacidade pulmonar de oxigenar, associada à capacidade de aumento do hematócrito, e aumento da concentração de hemoglobina capaz de absorver este excesso de oxigênio, permitindo assim que os tecidos requisitados durante a atividade física (musculatura cardíaca e musculatura esquelética, principalmente) recebam este aporte, através da grande rede vascular presente em seu interior. A somatória destes fatos nos fornece uma visão geral de como estes equinos conseguem manter sua capacidade aeróbica em grande eficiência (HINCHCLIFF; GEOR, 2008).

Além do reconhecimento da capacidade em desempenhar altas velocidades, de sua capacidade pulmonar e cardiovascular também de proporções acima do verificado em outras espécies, equinos da raça Puro Sangue Inglês também estão sujeitos a apresentarem com frequência quadros ou alterações comuns à raça e ao esporte que praticam (CHEETHAM; HOLCOMBE; DUCHARME, 2014).

A incapacidade de equinos Puro Sangue Inglês em desempenhar o padrão esperado durante uma prova de corrida, quando não relacionada à alterações do sistema músculo esquelético, é frequentemente atribuída à ocorrência de Hemorragia Pulmonar Induzida pelo Exercício (HPIE), dadas as evidências de que muitos equinos com perda de desempenho em atividade física apresentarem evidência citológica de HPIE em avaliações microscópicas de aspirados traqueais ou lavado broncoalveolar, ou mesmo apresentarem sangue evidente ao exame endoscópico da árvore traqueobrônquica (MCKANE; CANFIELD; ROSE, 1993). Ainda assim, reforça-se que a diminuição do desempenho atlético pode estar relacionada a uma série de causas, no entanto, sua associação com quadros de epistaxe é frequentemente atribuída a quadros de HPIE (HINCHCLIFF, 2014b).

A HPIE é causada pela ruptura de capilares pulmonares causada durante atividade física com subsequente desenvolvimento de inflamação de tecido pulmonar, fibrose e angiogênese, contribuindo para a continuidade de quadros hemorrágicos durante o exercício físico (O'CALLAGHAN et al, 1987b). Dada a alta prevalência de HPIE em cavalos de corrida, com potencial impacto sobre a redução do desempenho destes animais a longo prazo, muitas Comissões de Corrida pelo mundo autorizam, baseado em determinadas evidências, o uso de furosemida 4 horas antes da corrida ocorrer (MAGID et al., 2000). O diurético Furosemida é frequentemente utilizado em equinos de corrida para prevenir a ocorrência de

HPIE sendo notavelmente eficaz na redução tanto da severidade quanto da frequência de sangramentos de origem pulmonar nestes animais. Outros diversos medicamentos já foram testados, no entanto a sua eficácia em testes à campo ainda não foram demonstradas (HINCHCLIFF, 2014b).

O mecanismo pelo qual a Furosemida consegue reduzir a severidade dos quadros de HPIE não é totalmente conhecido, no entanto, acredita-se que a Furosemida, por atenuar o aumento de pressão causado pelo exercício na artéria pulmonar e nos capilares pulmonares, reduza a frequência ou a severidade da ruptura dos capilares pulmonares (MANOHAR, 1993).

Sabe-se também que o uso de diuréticos pode levar a redução de pré carga causada por desidratação, e também pode levar a alterações estruturais cardíacas transitórias significativas em equinos quando submetidos a avaliação ecocardiográfica, principalmente no tamanho de ventrículo e átrio esquerdos, conferindo neste tipo de avaliação, aspecto de hipertrofia cardíaca (UNDERWOOD, 2011).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HEMORRAGIA PULMONAR INDUZIDA PELO EXERCÍCIO EM EQUINOS

Muitos equinos participantes de provas de corrida, ao exame endoscópico, apresentam evidências de ocorrência de Hemorragia Pulmonar Induzida pelo Exercício, HPIE (PASCOE et al., 1981). A HPIE trata-se de um sangramento que ocorre de origem pulmonar em equinos durante atividade física intensa, muitas vezes associada, pela alta prevalência, aos equinos de corrida, podendo se apresentar em muitos outros equinos, desde que submetidos a exercício físico intenso (HINCHCLIFF et al., 2015).

A prevalência da HPIE varia de acordo com o método utilizado para seu diagnóstico e a frequência com que os equinos são examinados. Quase todos os equinos de corrida, em atividade apresentam hemossiderófagos ao exame de lavado broncoalveolar, indicando que todos estes animais apresentam algum grau de HPIE, no entanto, considerando que muito equinos são avaliados somente ao exame endoscópico, esta prevalência parece ser menor (MCKANE; CANFIELD; ROSE, 1993). Considerando uma única avaliação endoscópica de traqueia e brônquios, em equinos de corrida, a prevalência de HPIE fica em torno de 43 a 75% (PASCOE et al, 1981; RAPHEL; SOMA, 1982).

Entre os cavalos de corrida a severidade ou grau da HPIE aumenta com o aumento da velocidade (RAPHEL; SOMA, 1982), já entre os cavalos de salto, a severidade aumenta com a altura dos obstáculos da prova (VICCINO, 2007), indicando a forte relação linear entre o aumento do esforço juntamente com o aumento do grau de HPIE apresentado pelos animais.

A presença de sangue nas vias aéreas de equinos pode ocorrer durante ou logo após a realização da atividade física, geralmente é bilateral e se resolve dentro de poucas horas após a realização da atividade física, não requerendo tratamento clínico específico (HINCHCLIFF, 2014b) e não levando o animal que a apresenta a outras condições mórbidas ou mesmo ao óbito, sendo muito pouco associada com casos de morte súbita em pistas de corrida durante corrida ou treinamento (LYLE et al., 2011).

A causa mais provável relacionada à ocorrência de HPIE reside na ruptura da membrana dos capilares alveolares com subsequente extravasamento do sangue para o espaço intersticial e alveolar (WEST et al., 1993). A hemorragia que ocorre nesta região, com a movimentação rostral da cabeça que desloca o sangue em direção às vias áreas, acaba

direcionando o sangue para os brônquios e traqueia e, menos frequentemente, para as narinas, caracterizando o quadro de epistaxe (HINCHCLIFF, 2014b).

Sabe-se que os equinos apresentam grande capacidade de aumentar o seu débito cardíaco a aproximadamente 250 l/min durante atividade física, o que é um valor bastante expressivo (POOLE; ERICKSON, 2004), e atender a esta demanda circulatória resulta em aumento significativo da pressão em átrio direito, artéria pulmonar e capilares pulmonares (MANOHAR; GOETZ, 1996).

A ocorrência de ruptura da membrana dos capilares pulmonares é secundária a um aumento significativo que ocorre na pressão transmural (diferença de pressão entre o interior do capilar e o lúmen alveolar) durante o exercício físico. Quando o aumento de pressão transmural supera a resistência da parede do capilar, este se rompe e o sangue extravasa do interior do capilar (WEST; MATHIEU-COSTELLO, 1994).

A avaliação da pressão em átrio direito e da rede vascular pulmonar de animais com HPIE apresenta o mesmo resultado que animais sem HPIE em repouso e após atividade física, ou seja, o aumento causado pelo exercício, em valores absolutos, não é diferente entre estes animais, destacando que não há um processo hipertensivo prévio ao exercício físico envolvido com o desenvolvimento de HPIE (MANOHAR; GOETZ, 1996). Apesar da verificação de que animais com ou sem HPIE não apresentam diferenças do ponto de vista do comportamento vascular, incluindo as pressões dos capilares pulmonares, durante o exercício físico, não se sabe por que motivo alguns animais apresentam sangue em traqueia, ou seja, apresentam quadro de HPIE, e outros não (MANOHAR; GOETZ, 1996).

A fisiopatogenia da HPIE ainda não é totalmente compreendida, ou elucidada, e outras teorias propostas incluem obstrução das vias aéreas superiores, alterações na viscosidade sanguínea e no formato dos eritrócitos, fragilidade capilar, aumento da pressão intratorácica associado ao movimento de galope, doença inflamatória das vias aéreas e anormalidades hemostáticas ou coagulopatias (PASCOE, 1996). É mais provável que mais de um processo esteja envolvido no desenvolvimento deste quadro, mas a evidência de que a hipertensão pulmonar está sempre presente durante atividade física juntamente com quadros de HPIE, leva à sua consideração entre estes possíveis processos responsáveis pelo desenvolvimento de HPIE em equinos (HINCHCLIFF, 2014b).

Há uma série de questionamentos com relação ao papel da inflamação das vias aéreas na causa ou na exacerbação da HPIE pois equinos com graus moderados a severos de HPIE apresentam evidência histológica de inflamação nas vias aéreas inferiores (O'CALLAGHAN et al, 1987c) além da constante associação da presença de HPIE e alterações inflamatórias no lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal (FOGARTY; BUCKLEY, 1991). A associação entre estas causas ainda não foi provada, mas já há evidências de que a inflamação pulmonar leve pode aumentar a severidade de HPIE experimentalmente, dando assim, mais suporte à importância da inflamação no desenvolvimento da HPIE (MCKANE; SLOCOMBE, 2010). Adicionalmente, também não há associações entre o grau de HPIE e o muco traqueal, ou entre tosse (uma manifestação clínica de inflamação) e o número de hemossiderófagos (CHRISTLEY et al., 2001).

Além do diagnóstico através de exame endoscópico, que permite graduar a severidade do quadro de HPIE apresentado (variando em uma escala de 0 a 4) (PASCOE et al, 1981) e das avaliações ao exame do aspirado traqueal ou do lavado broncoalveolar (MCKANE; CANFIELD; ROSE, 1993), que permitem detectar presença de eritrócitos ou de hemossiderófagos, o exame necroscópico permite não só a confirmação do diagnóstico, mas reafirma a característica do desenvolvimento dos quadros de HPIE, que revela a presença de lesões hemorrágicas distribuídas, predominantemente, na região caudodorsal do pulmão (O'CALLAGHAN et al, 1987a).

Ao exame histopatológico de material pulmonar obtido de equinos imediatamente após a realização de atividade física, é possível verificar nesta região pulmonar a evidência da ruptura por estresse dos capilares pulmonares, incluindo ruptura do endotélio capilar e do epitélio alveolar, extensa coleção de hemácias no interstício alveolar e edema intersticial (WEST et al., 1993), e a análise do mesmo material de equinos com HPIE revela o desenvolvimento de inflamação de tecido pulmonar, fibrose e angiogênese à longo prazo, contribuindo para a continuidade de quadros hemorrágicos durante o exercício físico (O'CALLAGHAN et al, 1987b)

O objetivo do tratamento de quadros de HPIE reside, de fato, na profilaxia, para que haja redução do grau de hemorragia apresentado pelo animal (HINCHCLIFF, 2014b). Como não se identificou até a presente data, o mecanismo completo envolvido no desenvolvimento deste quadro, a prevenção da sua ocorrência também não está totalmente estabelecida. No entanto, apesar de vários medicamentos já testados, o diurético furosemida é o único com

eficácia comprovada em condições de corrida (HINCHCLIFF; MORLEY; GUTHRIE, 2009) para redução da severidade do grau de hemorragia pulmonar apresentada pelos animais.

Considerando, baseado nos estudos realizados, que o principal mecanismo envolvido no desenvolvimento dos quadros de HPIE envolve o aumento da pressão transmural, resultante do aumento da pressão pulmonar causada pelo exercício físico (WEST; MATHIEU-COSTELLO, 1994) a furosemida parece ter papel importante na atenuação destes fatores, o que suporta a sua utilização nestes animais (PASCOE et al., 1985).

2.2 FUROSEMIDA E SEU USO EM EQUINOS

Dentre os diuréticos utilizados em Medicina Veterinária, a furosemida está entre os mais indicados para tratamento de diversas enfermidades. Como descrito em sua classificação, é denominada como um diurético de alça por atuar especificamente na Alça de Henle nos néfrons. Esta droga atua promovendo a natriurese, cloriurese e aumento da excreção urinária de íons hidrogênio. Esses efeitos são resultados do que ocorre na reabsorção ativa de sódio e cloro (sistema de co-transporte de sódio). É neste sistema de co-transporte que atuam os diuréticos de alça (KOGIKA, 2006), promovendo a diurese por inibir a reabsorção tubular renal de sódio, levando a excreção urinária de água, sódio, cloro e potássio (MUIR; MILNE; SKARDA, 1976). Este diurético pode ser administrado por via oral ou por via intravenosa, sendo que por via intravenosa possui início de ação em 30 minutos, perdurando seu feito diurético por até 3 horas (KOGIKA, 2006).

Este diurético é indicado em medicina veterinária para o tratamento de diversas condições clínicas, como insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal aguda, onde uma rápida e profunda diurese é desejada para o tratamento do animal em algum destes quadros. Além disso, a furosemida também tem sido utilizada para evitar a detecção de presença de drogas ilícitas (*doping*) reduzindo a concentração destas na urina (GABEL et al., 1977) como, por exemplo, no caso do uso de fenilbutazona, onde sabe-se que a furosemida é capaz de reduzir a concentração urinária desta tanto pelo aumento do fluxo urinário (diluindo a droga na urina) como pela redução da excreção de fenilbutazona (TOBIN; ROBERTS; MILLER, 1977).

Para que exerça adequadamente seu efeito diurético a furosemida deve estar presente na membrana luminal do túbulo renal, e a magnitude da diurese pode ser influenciada por diversos fatores (BRATER, 1983). A furosemida é um ácido orgânico que é fortemente ligada às proteínas plasmáticas. Consequentemente, o maior determinante da concentração de furosemida no fluido tubular é o índice de sua secreção pela via de secreção de ácidos orgânicos, não tendo papel importante a taxa de filtração glomerular (BRATER, 1983). Drogas que competem pela via de secreção de ácidos orgânicos podem reduzir o efeito diurético da furosemida (BRATER, 1983).

De forma geral, alterações na ligação com proteínas plasmáticas, fluxo sanguíneo renal e concentração plasmática de furosemida podem, então, alterar a resposta diurética esperada quando do uso deste medicamento (BRATER, 1983).

Em casos de insuficiência cardíaca congestiva sabe-se que o fluxo renal está diminuído, no entanto a furosemida é utilizada para promover o aumento do fluxo sanguíneo renal e promover a diurese. Este mecanismo ainda não é totalmente esclarecido, mas a redução da resposta diurética observada em humanos se deve, principalmente, a diminuição da resposta renal à furosemida, mais do que por alteração na liberação do diurético nos rins (BRATER, 1982).

A diminuição da concentração plasmática de albumina reduz a quantidade de furosemida excretada pelos rins, diminuindo sua resposta diurética. Em estudo realizado por Inoue et al, 1987, verificou-se que ratos analbuminêmicos possuem o mesmo volume, a até maior, de distribuição de furosemida, no entanto, uma diminuição da diurese nesses animais foi verificada.

A resposta diurética para determinada concentração tubular de furosemida diminui quanto maior for o tempo de exposição à droga (ZHU; KOIZUMI, 1987). Este fenômeno aparentemente representa o efeito dos sistemas reguladores sistêmicos que afetam a farmacodinâmica da furosemida, possivelmente em resposta às alterações do equilíbrio de fluidos produzidos pela furosemida (ZHU; KOIZUMI, 1987). A administração repetida de furosemida em curtos intervalos diminui significativamente a resposta diurética em equinos; a resposta diurética frente a dose de 1 mg/kg a cada 4 horas em equinos é 70%, 37% e 26% menor que a resposta à dose inicial, e o mecanismo provável envolvido nesse processo seria a regulação eletrolítica na alça de Henle (TOBIN et al., 1978). Adicionalmente a exposição

repetida à furosemida, em doses diárias de 1mg/kg por 4 dias parece não alterar a contração total de proteínas, sódio, potássio, gamaglutamil transferase, hematócrito, e hemoglobina e hemácias (TOBIN et al., 1978).

Drogas anti-inflamatórias não esteroidais inibem as respostas diurética, natriurética e cloriurética da furosemida. O local da interação da furosemida e das drogas anti-inflamatórias no rim é a alça de Henle (KIRCHNER, 1985). A furosemida atua diretamente estimulando a produção de prostaglandina E₂ na alça de Henle, levando a um aumento do fluxo sanguíneo renal, diminuindo a resistência vascular renal e causando a redistribuição do fluxo sanguíneo para a zona cortical (KIRCHNER, 1985). Assim, algumas drogas anti-inflamatórias não esteroidais, em humanos, evitam que a furosemida promova aumento do fluxo sanguíneo renal e da excreção de prostaglandina E₂, sugerindo que as prostaglandinas vasoativas podem ser mediadores importantes do efeito hemodinâmico intra-renal da furosemida (DATA et al., 1978). No entanto, em equinos, quando comparado o efeito da furosemida administrada conjuntamente com flunixin meglumine não há prejuízo ao seu efeito sobre a redução da pressão vascular pulmonar (MANOHAR, 1994).

Cabe ressaltar que os estudos mais significativos sobre o uso de furosemida em equinos datam principalmente das décadas de 70 e 80, e estes buscavam provar não só o mecanismo pelo qual esta droga atuava em equinos e sua eficácia em prevenir quadros de HPIE, como também entender seu grau de influência sobre o desempenho de equinos, e seu grau de toxicidade principalmente frente a doses repetidas, que poderia então levar a quadros sérios de desidratação, hipocalemia e hiponatremia (GARNER et al., 1975; GABEL, 1977; TOBIN et al., 1978).

Além dos efeitos renais anteriormente mencionados, a furosemida possui efeitos extra renais hemodinâmicos consideráveis. Em humanos, por exemplo, sabe-se que a furosemida pode aumentar a complacência venosa em casos de insuficiência ventricular esquerda (DIKSHIT et al., 1973) e pode reduzir aproximadamente em 23% o volume sanguíneo pulmonar em humanos em recuperação de edema pulmonar, independente do grau de diurese apresentado (BHATIA et al., 1969).

Em continuidade aos efeitos que não renais causados pela furosemida, é de discussão recorrente o fato de que alguns treinadores de cavalos de corrida ou mesmo médico-veterinários creditam à furosemida uma melhoria no desempenho dos animais após sua

administração. Em estudo realizado por Tobin et al., 1978, foram avaliados 9 equinos de provas de trote, e seus tempos de corrida foram comparados através de uma corrida controle (com administração de solução salina) e uma corrida sob uso de furosemida. Neste estudo, os pesquisadores não encontraram qualquer diferença significativa, ou mesmo alguma tendência, de diminuição nos tempos de corrida. A padronização de medidas para um estudo sobre o efeito da furosemida sobre o desempenho de equinos é de difícil realização devido a alta quantidade de fatores intrínsecos envolvidos quando avaliados equinos de corrida (nível de condicionamento, tipo de treinamento, idade, sexo, qualidade do jockey, distâncias, condições de pista, condições ambientais, etc), no entanto em uma revisão sistemática, realizada com diversos trabalhos relacionados a este tema, encontrou-se certa evidência de que a furosemida administrada 4 horas antes da corrida está associada com melhor desempenho dos equinos (HINCHCLIFF et al., 2015).

A furosemida é amplamente indicada para o tratamento de epistaxe em equinos, especificamente quando este ocorre durante o exercício físico. Sua indicação é, primariamente, para administração profilática para equinos em que se há o diagnóstico anterior confirmado de HPIE (MUIR; MILNE; SKARDA; 1976). Ainda que venha sendo utilizada há mais de 30 anos para evitar ou reduzir a ocorrência de HPIE em equinos de corridas, estudos avaliando a eficácia clínica da furosemida, tanto em laboratório como em testes à campo apresentam resultando conflituosos (SULLIVAN et al., 2015). É ainda muito difícil a condução de estudos randomizados, cegos, controlados e em ambientes de treinamentos e corridas reais (HINCHCLIFF; MUIR, 1991).

Ainda que não se entenda o mecanismo exato pelo qual a furosemida atua na prevenção dos episódios de HPIE, sabe-se que ela é capaz de reduzir a severidade do quadro apresentado após sua administração e acredita-se que sua ação ocorra por atenuar o aumento de pressão na artéria pulmonar e nos capilares pulmonares, causada pelo exercício, reduzindo a frequência ou a severidade da ruptura dos capilares pulmonares (MANOHAR, 1993).

Em um trabalho realizado por Pascoe et al, 1985, foram realizadas repetidas avaliações endoscópicas de equinos com HPIE. Estes animais foram submetidos a atividade física e submetidos a 3 protocolos para posterior avaliação endoscópica: sem tratamento, tratamento placebo com solução salina e tratamento com furosemida. Neste estudo, estes pesquisadores concluíram, após todas as avaliações das imagens endoscópicas, que a furosemida não cessou a ocorrência de hemorragia pulmonar, no entanto reduziu sua

manifestação em 64% dos animais estudados, o que representa que a resposta, ainda que significativa, não é homogênea entre todos os animais que apresentam HPIE.

Os determinantes do débito cardíaco são a pré carga, pós carga e a contratilidade miocárdica (LAUGHLIN, 1999). A administração de furosemida causa alterações significativas e imediatas levando a redução da pressão no átrio direito, pressão na artéria pulmonar volume de ejeção e débito cardíaco em cavalos em repouso (MUIR; MILNE; SKARDA, 1976). Efeitos similares foram observados em equinos que receberam furosemida 10 minutos antes de realizar atividade física em piscina (MILNE; MUIR; SKARDA, 1977) e em equinos exercitados em esteira (GOETZ; MANOHAR, 1986). Além, disso sabe-se que durante exercício intenso, a furosemida pode atenuar o aumento da pressão arterial após 120 minutos de sua administração (GOETZ; MANOHAR, 1986).

De forma semelhante, em um estudo de revisão sistemática, Sullivan et al., 2015, 30 anos após o estudo citado anteriormente, em um levantamento de 17 estudos, verificaram que há evidências suficientes para a indicação do uso da furosemida para evitar ou atenuar a ocorrência de HPIE em cavalos de corrida.

Em estudo realizado por Manohar, 1993, verificou-se que após 4 horas da administração de furosemida, na dose de 1 mg/kg, houve redução significativa sobre a pressão em átrio direito, pressão da artéria pulmonar e pressão média dos capilares pulmonares. Adicionalmente, quando feita a análise durante exercício destes mesmos animais, estas mesmas variáveis apresentaram redução significativa, ainda que frente ao aumento causado pelo exercício (o aumento da pressão durante o exercício físico nestas estruturas foi menor do que antes da administração da furosemida). Neste caso, este estudo indica que se o aumento de pressão nos capilares pulmonares e sua ruptura é de fato o mecanismo envolvido na HPIE em equinos, a medicação pré corrida com furosemida realmente pode limitar ou reduzir a incidência da HPIE, mas não evita sua ocorrência.

Quando comparados equinos que receberam furosemida (1 mg/kg) e solução salina, para uma avaliação cruzada, verificou-se que estes animais são de 3 a 4 vezes mais propensos a desenvolver HPIE de grau 1, ou maior, quando recebem solução salina (HINCHCLIFF; MORLEY; GUTHRIE, 2009), ressaltando mais uma vez, o papel da furosemida na atenuação dos quadros de HPIE.

Outra característica importante da furosemida é que, ainda que este seja capaz de atenuar a pressão na artéria pulmonar, a uma dose de 0,5 mg/kg, não afeta a distribuição da perfusão sanguínea pulmonar nos equinos durante a atividade física (BATHIA et al., 1969), ou seja, ainda que em repouso ela consiga redirecionar o fluxo sanguíneo pulmonar das áreas dorsais (mais afetadas pela HPIE) para áreas mais ventrais, o exercício se sobressai ao diurético, e retira todo seu efeito sobre essa redistribuição, não sendo este o caminho pelo qual a furosemida atenua os quadros de HPIE (ERICKSON et al., 1999).

Apesar do rápido início de ação para seu efeito diurético, há um certo intervalo para que as alterações de pressão esperadas ocorram na artéria pulmonar de equinos (MAGID et al., 2000). Os efeitos hemodinâmicos pulmonares não ocorrem quando a furosemida é administrada 1 hora antes do exercício e a atenuação da hipertensão, que ocorre devido ao exercício, nos capilares pulmonares é verificada de 2 a 4 horas após a sua administração, não sendo indicada a administração da furosemida com intervalo menor de 4 horas antes de uma atividade física para fins de prevenção de quadros de HPIE (MAGID et al., 2000).

Ainda que seja amplamente utilizada, muito se discute sobre a dose de furosemida efetiva, segura e viável para a prevenção de quadros de HPIE. Sabe-se, porém, que não há um aumento linear da redução da hipertensão capilar e do grau de HPIE com o aumento da dose da furosemida (MANOHAR; GOETZ; SULLIVAN; GRIFFIN, 1997). No entanto, há fortes evidências de que a furosemida administrada na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg por via intravenosa 4 horas antes de atividade física intensa diminui a severidade da incidência da HPIE (SOMA; UBOH, 1998).

2.3 ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS PARA AVALIAÇÃO DE EQUINOS

O exame ecocardiográfico representa um método diagnóstico amplamente difundido, com uma notável capacidade de aproximar o conhecimento teórico de sua aplicação prática. A imagem ultrassonográfica pode gerar imagens das estruturas cardíacas e demonstrar como estas se movimentam em certo período de tempo, oferecendo a facilidade de acessar parâmetros relacionados à função cardíaca e auxiliando na avaliação de função, estrutura e fisiologia cardíacas (BRUNNER. 1995). Além disso, este tipo de técnica não é invasiva, não

causa dor ao paciente, e não apresenta efeitos colaterais. Devemos ressaltar também, que as medidas podem ser repetidas o quanto necessário, sem que tragam qualquer prejuízo ao paciente (BRUNNER, 1995).

Em equinos, a avaliação ecocardiográfica representa o método padrão para avaliação não invasiva de dimensões de câmaras cardíacas, estrutura e função (DECLOEDT et al., 2017), além de permitir a avaliação de função, estrutura e fluxo sanguíneo, esta avaliação permite também identificar lesões, disfunções ou anormalidades estruturais cardíacas que podem ser causa de queda de desempenho e fornecendo, assim, informação importante para se determinar o condicionamento físico do animal (POOLE; ERICKSON, 2004).

Entre as diferentes raças de equinos, os cavalos Puro Sangue Inglês (PSI), que participam de provas de corrida, apresentam os maiores tamanhos de coração, e de acordo com Evans e Rose (1988) há uma relação linear entre o peso do coração destes animais e o débito cardíaco, e entre o débito cardíaco e o consumo de oxigênio, permitindo que estes animais, que apresentem corações saudáveis e maiores, cheguem a 400 – 500 L/min de débito cardíaco e um consumo de oxigênio de 240 ml O₂/kg/min. Acompanhando este grande tamanho, o volume de ejeção, que contribui para o aumento significativo de débito cardíaco, tanto do ventrículo esquerdo como do direito, pode ficar em torno de 1000 ml em repouso, e chegar a 1700 ml durante o exercício (EVANS, 1994).

Entre o mercado de cavalos de corrida PSI, é comum que seja esperado que animais com estruturas cardíacas maiores tenham mais sucesso em corridas, o que levou ao grande número de trabalhos de índices ecocardiográficos realizados com animais desta raça (YOUNG, 2003). Sabe-se que, por exemplo, o peso do coração pode chegar a 1,1% do peso corpóreo de um equino atleta (POOLE; ERICKSON, 2004) e que equinos da raça apresentam historicamente corações maiores (KUBO et al., 1974). A técnica e as medidas de referência para equinos encontram-se descritas por vários autores (VOROS, 1991; REEF, 1998, BOON, 2011).

Equinos da raça Puro Sangue Inglês, quando utilizados para a prática esportiva de corridas equestres apresentam com frequência manifestações clínicas de Hemorragia Pulmonar Induzida por Exercício (HPIE). A ocorrência e prevalência de HPIE, regurgitação das valvas mitral e tricúspide estão descritas e há indícios que o surgimento ou manifestação destas aumente com o tempo de treinamento físico intenso (YOUNG et al., 2006). No entanto,

ainda que estas sejam de comum verificação entre equinos com HPIE, não há correlação entre a associação destas (YOUNG et al., 2006).

Apesar da patogenia do desenvolvimento de HPIE não estar elucidada completamente, todas as evidências apontam para a ruptura por estresse dos capilares pulmonares, causada por um aumento da pressão transmural (WEST, 1993). O átrio esquerdo pode também exercer certa influência sobre o aumento de pressão dos capilares pulmonares e aumento da pressão transmural dada a associação positiva entre HPIE e fibrilação atrial (FREGEIN; DEEM, 1980). Equinos com regurgitação de valva mitral podem apresentar um aumento do diâmetro e da pressão em átrio esquerdo e, por efeito resultante, sobre a circulação pulmonar.

O lado direito do coração deve sofrer influência semelhante durante o exercício físico, dada a reconhecida hipertensão pulmonar transitória observada durante a realização de atividade física (MANOHAR; GOETZ, 1996). O aumento de pressão e também da demanda cardiovascular causada pelo exercício, causa uma série de alterações descritas, principalmente em relação ao ventrículo esquerdo de equinos (PATTESON et al, 1995). Em todas as espécies o ventrículo direito é estruturalmente uma câmara complexa de difícil avaliação com formato irregular, alongado, trabeculado o que garante a este segmento uma extensa área de superfície considerando seu tamanho intracavitário (YOUNG et al, 2006). Por ser muito difícil de se avaliar esta câmara através do exame ecocardiográfico de forma precisa, há poucos relatos sobre sua estrutura, função e resposta ao treinamento físico (HELWEGEN, et al, 2006; YOUNG et al, 2006).

Em trabalho realizado por Youg et al, 2006, verificou-se através de mensuração pela vista de eixo menor, pela janela parasternal direita, em modo M, que há correlação positiva entre o aumento das dimensões de ventrículo direito com casos de HPIE, no entanto não verificou qualquer relação da ocorrência de HPIE com regurgitação valvar. Já a relação de aumento do diâmetro de ventrículo direito com a severidade de regurgitação tricúspide em equinos está documentada, mas a presença da correlação entre a ocorrência de ambas ainda não fica esclarecida (HELWEGEN, et al, 2006). Trabalhos mais recentes relacionados à avaliação do ventrículo direito por outras janelas cardíacas menos convencionais, como a janela paraesternal esquerda, e com medidas também menos convencionais (por exemplo área do ventrículo direito e índice de excursão do anel valvar pulmonar) têm surgido para melhor entendimento do desenvolvimento e função desta câmara cardíaca e também para melhor apuração da sua relação com determinados quadros, como a HPIE (DECLOEDT et al., 2015).

Além das alterações causadas pelo exercício, o exame ecocardiográfico pode também fornecer imagens características quando na avaliação de equinos desidratados (UNDERWOOD et al., 2011). A desidratação pode causar redução do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole e diástole, redução do diâmetro do átrio esquerdo e redução do volume de ejeção, além de aumento da espessura do septo interventricular em diástole e da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (UNDERWOOD et al., 2011). Com base nestes dados, entende-se que o espessamento transitório das paredes cardíacas causado pela desidratação pode conferir aspecto de um coração “pseudohipertrofiado” ao exame ecocardiográfico do ventrículo esquerdo, o que pode afetar diretamente a interpretação destes resultados. Sendo assim, a ecocardiografia representa uma ferramenta útil para a monitoração da hidratação de equinos, e estas alterações devem ser levadas em conta para que não haja um diagnóstico indevido de alteração patológica (UNDERWOOD et al., 2011).

Ainda que já existam muitos trabalhos quantitativos relacionados à ecocardiografia em equinos, a análise com ênfase aos efeitos diretos do uso de um diurético (furosemida) para prevenção de quadros de HPIE se faz necessária para que possamos ampliar nosso entendimento sobre a adaptação a esta situação específica e frequente especialmente entre os equinos.

HIPÓTESE

O uso de diurético para prevenção de HPIE promove redução de pré carga suficiente para promover alterações transitórias na estrutura e função cardíacas em equinos com HPIE.

3 OBJETIVOS

Avaliar o efeito da Furosemida para prevenção de quadros de Hemorragia Pulmonar Induzida pelo Exercício sobre a resposta cardíaca de equinos atletas através de:

- Avaliação de índices ecocardiográficos (de estrutura e função) que possam sofrer alterações significativas após a administração de furosemida;
- Avaliação índices ecocardiográficos que sejam significativos, ou diferentes, entre animais com e sem HPIE.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram avaliados 21 equinos atletas da raça Puro Sangue Inglês, com idades entre 3 e 15 anos, machos e fêmeas. Os animais foram classificados, para fins de análise dos dados obtidos, em 2 grupos diferentes com relação à atividade física principal, conforme a seguir:

- Grupo Corrida: equinos participantes de provas de corrida, alojados no Jockey Club de São Paulo;
- Grupo Polo: equinos participantes de provas de polo equestre, alojados em propriedades particulares na cidade de Indaiatuba, SP.

E também quanto ao histórico de hemorragia pulmonar induzida por exercício, em outros 2 grupos:

- Grupo com histórico positivo de ocorrência de HPIE (Com HPIE), previamente confirmada por exame endoscópico pelos veterinários responsáveis por cada animal ou em prova oficiais onde tenham sido submetidos ao exame;
- Grupo sem histórico de ocorrência de HPIE (Sem HPIE).

Todos os animais foram avaliados, independente do grupo, em 2 tempos distintos:

- T0: Avaliação imediatamente antes da administração de Furosemida;
- T1: Avaliação após 4 horas da administração de Furosemida.

Foram realizados exames clínicos iniciais, inclusive para a seleção dos animais, e em cada momento foram realizados exames físicos, exame ecocardiográficos e colheita de sangue dos animais para análise conforme descrição a seguir.

Para a administração de Furosemida (Zalix®, MSD Saúde Animal, apresentação em frasco-ampola de 10 ml, a uma concentração de 50 mg/ml) foi utilizada apenas uma dose de 0,5 mg/kg por via intravenosa, aplicada na veia jugular, conforme estabelecido pela regulamentação de Corridas do Jockey Clube de São Paulo (última atualização em 2000 –

disponível em www.jockeysp.com.br), sendo este o protocolo adotado para prevenção do quadro de Hemorragia Pulmonar Induzida pelo Exercício.

4.2 EXAME CLÍNICO

O histórico dos animais deste estudo consta de sexo, idade, pelagem, peso corpóreo, regime de criação, e histórico de doenças anteriores, incluindo episódios de hemorragia pulmonar induzida por exercício.

No exame físico foram avaliadas as funções vitais; tais como: frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, movimentos cecais e caracterização do pulso arterial. Em seguida, foi realizado exame mais detalhado observando a condição corpórea, a coloração das mucosas oral e oculares, o tempo de preenchimento capilar, o preenchimento da veia jugular e o grau de hidratação; e palpando-se os linfonodos submandibulares e o choque pré cordial. Foram realizadas as auscultações cardíacas em ambos os hemitórax.

4.3 EXAMES LABORATORIAIS

Foram obtidas amostras sanguíneas dos animais imediatamente antes da aplicação de furosemida, T0, e em T1, através de punção das veias jugulares, após adequada limpeza da região com álcool e gaze estéril.

Para realização de hemograma completo as amostras de sangue foram obtidas em tubo à vácuo com EDTA (BD Vacuteiner®), refrigeradas e depois homogeneizadas e processadas em analisador hematológico automático BC-2800Vet Mindray® em até no máximo 12 horas após a colheita da amostra. Todas as amostras foram analisadas em duplicata no aparelho. Foram obtidos valores de: concentração de hemácias (He - M/ μ L), concentração de hemoglobina (Hb - g/dL), hematócrito (Ht - %), volume corpuscular médio (VCM - fL), hemoglobina corpuscular média (HCM - pg), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM - g/dL), concentração de plaquetas (Pla - mil/ μ L), concentração de leucócitos totais (Leu - mil/ μ L), concentração de neutrófilos (Neu - mil/ μ L), concentração de monócitos (Mon - mil/ μ L) e concentração de linfócitos (Linf - mil/ μ L).

Para a análise bioquímica, as amostras de sangue foram colhidas em tubo seco (BD Vacuteiner®) e refrigeradas para separação do soro sanguíneo. Em até 12 horas após a colheita, os tubos foram centrifugados e o soro então aliqotado em ependorfes. As amostras foram congeladas para posterior processamento em analisador bioquímico automático LabMax 240 Labtest®. Para as enzimas hepáticas os resultados obtidos foram apresentados a 25°C. Foram obtidos valores de: aspartato aminotransferase (AST – U/L), gama glutamiltransferase (GGT – U/L), albumina (Alb - g/dL), proteína total (Pt - g/dL), bilirrubinas total (BT – mg/dL) e direta (BD – mg/dL), ureia (U – mg/dL) e creatinina (Cre – mg/dL).

Para análise de AST, GGT e ureia foram utilizados kits de reagentes comerciais BioSystems® e para as demais variáveis bioquímicas foram utilizados kits de reagentes comerciais Labtest®.

4.4 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO

Para o exame ecocardiográfico, os animais encontravam-se calmos, contidos apenas pelo cabresto, em um ambiente tranquilo e de pouca luz, como sugerido por Vöros (1991). Seguiu-se com a limpeza da região, compreendida entre o 3º e 5º espaços intercostais (EIC) da janela cardíaca direita, com água e sabão, e se aplicou quantidade suficiente de gel de contato ultrassonográfico para uma visualização adequada das estruturas cardíacas, evitando a presença de ar entre pêlo e transdutor (LONG, 1992; REEF, 1998).

Por questões estéticas, considerando que os animais estavam em fase de competição, não foi realizada a tricotomia da região para realização do exame, assim, foi aplicada uma pequena quantidade de gel de contato ultrassonográfico a mais no local para diminuir a presença de ar entre pelo e transdutor, antes da aplicação do gel de contato ultrassonográfico no transdutor.

Para facilitar o exame na janela cardíaca direita, o membro anterior direito encontrava-se posicionado um pouco à frente do membro contralateral, como sugerido por Long (1992) e Reef (1998).

O aparelho de ultrassom utilizado foi o 180 Plus versão 1.9, Sonosite®, com capacidade de realizar exames no modo-M (unidimensional), modo B (bidimensional) e

Doppler (Pulsátil e Colorido), equipado com transdutor C15 Sonosite®, microconvexo, eletrônico e multi-setorial de 2 a 4 megahertz (MHz).

Foram utilizados os modos B (bidimensional), M (unidimensional) e Doppler Pulsátil para a realização do exame ecocardiográfico. Nestas modalidades foi possível avaliar simetria de movimentação das estruturas, inexistências de alterações anatômicas, ou indícios sugerissem presença de doença.

Ao exame do modo B foi mensurado o seguinte índice cardíaco: átrio esquerdo em sístole (AEs).

Ao exame do modo M foram avaliados os seguintes índices cardíacos: espessuras de septo interventricular (SIV), parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) e diâmetro interno de ventrículo esquerdo (DVE), durante o fim da diástole (d) e pico de sístole (s); diâmetro aórtico em final de diástole (Ao), razão entre AE:Ao, distância do ponto E (maior abertura da valva mitral) ao septo interventricular (E-S), tempo de ejeção ventricular – da abertura ao fechamento dos folhetos da valva aórtica (TEVE), fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FS), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEj), volume de ejeção do ventrículo esquerdo (VEj), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE), débito cardíaco (DC) e frequência cardíaca (FC). Ao exame do modo Doppler Pulsátil foi mensurada a velocidade do fluxo na artéria pulmonar (AP).

4.5 TÉCNICA DE EXAME ECOCARDIOGRÁFICO

O exame foi realizado através da janela cardíaca direita, na região compreendida entre o terceiro e quinto espaços intercostais, acima do olécrano e caudal ao músculo tríceps (REEF, 1998). O transdutor foi ajustado a uma profundidade de 25 cm e a uma frequência de 2 MHz.

Pela técnica descrita por Reef (1998) para o modo bidimensional, inicia-se o exame com uma vista paraesternal do eixo maior, ou corte longitudinal, das vias de entrada e saída do ventrículo direito (VESVD), a mais cranial. O transdutor deve ser posicionado no 4º EIC direito, em um ponto médio da distância entre a articulação escápulo-umeral e o olécrano, e o marcador deve estar em uma posição dorsal e levemente cranial, angulado em direção ao 3º

EIC esquerdo. Nesta posição, é possível a visualização do átrio direito, valva tricúspide, via de entrada do ventrículo direito (VEVD), via de saída do ventrículo direito (VSVD), valva pulmonar, artéria pulmonar e aorta, e anormalidades das valvas tricúspide e pulmonar e da artéria pulmonar podem ser detectadas. Para se obter imagens da vista paraesternal do eixo maior da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e aorta, mantém-se o transdutor na mesma posição, apenas promovendo uma angulação em direção ao 4º EIC esquerdo, ao nível da valva aórtica. As estruturas passíveis de visualização neste plano são o átrio direito, valva tricúspide, ventrículo direito, septo interventricular, via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), valva aórtica, arco aórtico, aurícula esquerda e parte da artéria pulmonar. Anormalidades das valvas tricúspide e aórtica e arco aórtico podem ser visualizadas, assim como a maioria dos defeitos de septo interventricular.

A vista paraesternal de eixo maior mais caudal é a das quatro câmaras cardíacas, obtida com a angulação do transdutor em direção ao 5º EIC esquerdo, ao nível da valva mitral. Esta vista permite a visualização do átrio direito, valva tricúspide, septo interventricular, átrio esquerdo, valva mitral, ventrículo esquerdo e parede livre do ventrículo esquerdo e as lesões associadas às valvas tricúspide e mitral podem ser caracterizadas, além de se poder determinar os parâmetros de tamanho e função ventriculares. A mensuração do átrio esquerdo é obtida nesta via, durante a sístole ventricular, em seu maior diâmetro interno.

Para a obtenção das vistas do eixo menor, ou corte transverso, rotaciona-se o transdutor em 90º no sentido horário, até que o marcador esteja em uma posição cranial e levemente ventral. A vista do ventrículo esquerdo é obtida quando o transdutor está angulado em direção ao 5º EIC esquerdo e levemente em direção ventral, podendo-se visualizar os músculos papilares e o ápice. A imagem da valva mitral pode ser conseguida orientando-se o transdutor perpendicularmente ao coração e à parede torácica. O plano da valva aórtica é obtido apontando-se o transdutor para o 4º EIC esquerdo com uma pequena rotação em sentido horário.

As imagens ecocardiográficas em modo M devem ser obtidas a partir de imagens do eixo menor, com o cursor posicionado no maior diâmetro e o mais perpendicular possível à estrutura a ser examinada, para se evitar planos de imagem oblíquos e que levem a valores de medidas equivocados.

Para a obtenção de ecocardiografia em modo M da valva aórtica, o cursor é posicionado através do centro de seus folhetos valvares, na vista do eixo menor. Nesta

posição, a valva tricúspide, arco aórtico com os folhetos valvares são visualizados, e as mensurações-padrão incluem o diâmetro do arco aórtico (Ao) e tempo de ejeção (TEVE). O diâmetro aórtico é medido no final da diástole e obtém-se também a razão AE:Ao, que deve ser maior que um segundo Vöros et al. (1991). O tempo de ejeção é medido da abertura ao fechamento dos folhetos valvares da aorta.

A ecocardiografia de modo M da valva mitral é obtida colocando-se o cursor através desta valva no plano de eixo menor, o mais perpendicular possível ao septo e parede livre do ventrículo esquerdo. Nesta vista, podem ser observados o ventrículo direito, septo interventricular, folhetos septal e parietal da valva mitral e parede livre do ventrículo esquerdo. A distância entre o ponto máximo de abertura do folheto septal da valva mitral no início da diástole (ponto E) e o septo interventricular é um indicador do diâmetro da VSVE, e pode ser maior que 1 cm, como sugerido por Michima (2003), que encontrou valores iguais a $1,96 \pm 0,58$.

A vista do modo-M do ventrículo esquerdo é obtida com o posicionamento do cursor acima do nível dos músculos papilares e abaixo do nível da valva mitral, o mais perpendicular possível ao septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo, na imagem de eixo menor do ventrículo esquerdo. A parede livre do ventrículo direito, câmara do ventrículo direito, septo interventricular, câmara do ventrículo esquerdo, cordas tendíneas da valva mitral, parede livre do ventrículo esquerdo e pericárdio podem ser observados. As mensurações obtidas incluem as espessuras septal (SIV) e de parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE), diâmetros internos dos ventrículos direito (DIVD) e esquerdo (DIVE), tanto no final da diástole (d) como no pico da sístole (s), além da fração de encurtamento (“fractional shortening” – FS).

A partir dos valores do DVE_d e DVE_s, obtidos no modo-M pela janela cardíaca direita, pode-se calcular os seguintes índices – cálculos realizados pelo próprio aparelho de ultrassom utilizado:

- fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FS%) (LONG, 1992; REEF, 1998), sendo:

$$FS\% = \frac{DVE_d - DVE_s}{DVE_d} \times 100$$

- volume sistólico final (VSFVE) e diastólico (VDFVE) em centímetros cúbicos (cm³), pela fórmula modificada de Teicholz (LIGHTOWLER, 2002), onde:

$$V = \frac{7 \times DVE^3}{2,4 + DVE}$$

- fração de ejeção do ventrículo esquerdo, FEj, porcentagem do volume ejetado durante a sístole ventricular, calculado de acordo com a seguinte fórmula (BOON, 1998):

$$FEj = \frac{VDFVE - VSFVE}{VDFVE} \times 100$$

Para avaliação da artéria pulmonar e consequentemente obtenção da imagem Doppler, utilizou-se o transdutor posicionado na vista do eixo menor, ou corte transversal do ventrículo esquerdo. O transdutor então foi inclinado em direção à base do coração, em sentido dorso-cranial. Uma vez verificada a base do coração, ajustou-se o transdutor em sentido craniocaudal conforme a necessidade para abertura melhor da imagem, e a artéria pulmonar então visualizada à direita da imagem, tendo à esquerda a artéria aorta (BOON, 2011). Para a avaliação em modo Doppler, nesta mesma visualização da artéria pulmonar, o cursor para Doppler Pulsátil foi então posicionado distalmente à valva pulmonar (Figura 1), dentro da artéria pulmonar, sendo o perfil do fluxo negativo e simétrico desde a aceleração até a desaceleração (Figura 2), sendo o pico de velocidade atingido, aproximadamente, na metade da ejeção (BLISSITT; BONAGURA, 1995; BOON, 2011).

Figura 1 – Posicionamento do cursor para o modo Doppler através da janela paraesternal direita, na vista do eixo menor, logo abaixo da valva pulmonar

Fonte: BONOMO, C.C.M., 2017.

Figura 2 – Imagem obtida em modo Doppler através da janela paraesternal direita, na vista do eixo menor, logo abaixo da valva pulmonar para avaliação da velocidade do fluxo na artéria pulmonar

Fonte: BONOMO, C.C.M., 2017.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após o registro em planilhas (Microsoft Excel[®] 2010) os dados foram analisados com o *software* estatístico SPSS 19.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0 Armonk, NY:IBM Corp.).

Realizou-se a análise descritiva dos dados por meio de média e desvio padrão. Para comparação entre T0 e T1 foram utilizados o Teste T pareado para as variáveis que apresentaram distribuição normal e o Teste de Wilcoxon para as demais. Para a comparação entre os grupos (corrida/polo e com/sem HPIE) no mesmo momento, foram utilizados o Teste T de Student e o teste de Mann Whitney.

Em todas as análises o nível de significância utilizado foi de 5%.

5 RESULTADOS

Nenhum dos animais avaliados apresentaram qualquer alteração quanto ao exame físico geral e específico.

Dentre o número total de animais estudados, a distribuição entre os grupos (corrida/ polo e com HPIE/ sem HPIE) de acordo com o sexo segue descrita na Tabela 1.

Tabela 1 – Número total de animais distribuídos com relação ao sexo – São Paulo, 2017

Sexo	Corrida	Polo	Com HPIE	Sem HPIE
Feminino	3	9	4	8
Masculino	6	3	3	6
Total	9	12	7	14

Dentre o número total de animais estudados, a distribuição entre os grupos de acordo com a idade segue descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Número total de animais distribuídos com relação à idade – São Paulo, 2017

Idade (anos)	N	%
1 a 5	11	52,38
6 a 10	6	28,57
11 a 15	4	19,05
Total	21	100

Quando comparadas as idades dos animais de acordo com o grupo ao qual pertenciam, não houve diferença ($p=0,986$) entre os animais com e sem hemorragia, tendo estes grupos apresentado valores médios de $6,71 \pm 1,48$ anos e $7,07 \pm 1$ anos, respectivamente. No entanto, quando feita a mesma comparação, mas com os grupos divididos entre as atividades físicas desempenhadas, houve diferença significativa ($p=0,000$) entre os grupos Corrida, $4,00 \pm 1,12$ anos, e o grupo Polo, $9,17 \pm 3,38$ anos.

O peso médio dos animais foi de $479,76 \pm 31,59$ kg, a média de frequência respiratória verificada foi de $10,55 \pm 4,12$ mpm. Todos animais apresentaram temperatura dentro dos valores de normalidade para a espécie, com valor médio de $37,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Todos animais apresentaram de 2 a 3 movimentos de descargas cecais em 3 minutos, mucosas róseas, tempo de preenchimento capilar de 2 segundos, e turgor de pele normal.

Com relação à comparação dos animais de acordo com a atividade física, o peso médio dos animais do grupo Corrida foi de $490,11 \pm 29,62$ kg e o do grupo Polo foi de $472 \pm 32,00$ kg

($p=0,201$). A mesma comparação feita entre os grupos com e sem HPIE foi de $481,71 \pm 33,52$ kg e de $478,79 \pm 31,83$ kg, respectivamente ($p=0,847$)

Na Tabela 3 encontra-se a distribuição dos grupos com relação ao esporte desempenhado pelos animais e ao histórico positivo de ocorrência de Hemorragia Pulmonar Induzida por Exercício.

Tabela 3 - Distribuição dos animais quanto ao esporte e quanto à ocorrência de HPIE - São Paulo, 2017

Esporte	Com HPIE	Sem HPIE	Total
Corrida	5	4	9
Polo	2	10	12
Total	7	14	21

Com relação à avaliação dos animais antes (T0) e após (T1) da administração de Furosemida, as Tabelas 4, 5 e 6 apresentam os valores obtidos ao exame ecocardiográfico dos animais deste estudo. Nas mesmas Tabelas encontra-se a comparação das variáveis entre os grupos, para o mesmo momento.

Tabela 4 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo M, pela janela paraesternal direita, de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), volume de ejeção (VEj), fração de ejeção (FEj), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) e fração de encurtamento (FS) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M ± DP	M ± DP	
FC (bpm)	Todos	21	34,05 ± 10,28	35,14 ± 9,04	0,543
	Corrida	9	38,78 ± 11,58	38,67 ± 3,15	0,958
	Polo	12	30,50 ± 7,90	32,50 ± 2,34	0,478
	com HPIE	7	37,29 ± 15,27	36,57 ± 14,07	0,852
	sem HPIE	14	32,43 ± 6,81	34,43 ± 5,72	0,332
DC (l/min)	Todos	21	17,80 ± 5,73	17,81 ± 5,91	0,990
	Corrida	9	19,47 ± 4,83	19,88 ± 5,90	0,746
	Polo	12	16,55 ± 6,23	16,27 ± 5,66	0,869
	com HPIE	7	19,04 ± 6,37	18,89 ± 8,19	0,940
	sem HPIE	14	17,18 ± 5,53	17,28 ± 4,67	0,940
VEj (ml)	Todos	21	524,66 ± 112,94	503,98 ± 88,60	0,395
	Corrida	9	514,23 ± 125,57	513,68 ± 84,97	0,988
	Polo	12	532,48 ± 107,56	496,71 ± 94,27	0,278
	com HPIE	7	525,99 ± 101,64	510,90 ± 83,73	0,760
	sem HPIE	14	523,99 ± 121,88	500,52 ± 93,82	0,418
FEj (%)	Todos	21	66,29 ± 6,52	65,05 ± 10,33	0,638
	Corrida	9	66,00 ± 5,72	71,22 ± 3,21 ^a	0,084
	Polo	12	66,50 ± 7,31	60,42 ± 2,45 ^a	0,113
	com HPIE	7	66,43 ± 6,90	64,57 ± 11,15	0,740
	sem HPIE	14	66,21 ± 6,59	65,29 ± 10,33	0,759
VSFVE (ml)	Todos	21	271,26 ± 87,07	284,30 ± 120,90	0,667
	Corrida	9	273,27 ± 100,40	223,39 ± 41,44 ^b	0,048
	Polo	12	269,75 ± 80,29	329,99 ± 28,90 ^b	0,217
	com HPIE	7	277,23 ± 112,63	298,40 ± 144,33	0,734
	sem HPIE	14	268,27 ± 76,02	277,26 ± 112,75	0,802
VDFVE (ml)	Todos	21	796,38 ± 174,11	788,19 ± 154,52	0,843
	Corrida	9	788,60 ± 68,43	736,96 ± 168,35	0,251
	Polo	12	802,22 ± 45,08	826,61 ± 138,00	0,710
	com HPIE	7	803,21 ± 198,93	809,27 ± 169,71	0,935
	sem HPIE	14	792,96 ± 168,34	777,64 ± 151,93	0,769
FS (%)	Todos	21	39,18 ± 5,49	38,38 ± 8,03	0,706
	Corrida	9	38,66 ± 4,69	43,29 ± 2,61 ^c	0,073
	Polo	12	39,57 ± 6,19	34,69 ± 1,78 ^c	0,104
	com HPIE	7	39,26 ± 6,13	37,97 ± 8,65	0,780
	sem HPIE	14	39,14 ± 5,38	38,58 ± 8,04	0,817

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significativa entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

Com base nos dados da Tabela 4 é possível verificar que o uso de furosemida não afetou as variáveis cardíacas avaliadas, com exceção dos animais do grupo Corrida para o VSFVE, visto que estes animais apresentaram valores menores após o uso do diurético.

Tabela 5 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo M, pela janela paraesternal direita, de septo interventricular (SIV), diâmetro do ventrículo esquerdo (DVE) e parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) em diástole (d) e sístole (s) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M ± DP	M ± DP	
SIVd (cm)	Todos	21	3,21 ± 0,42	3,23 ± 0,38	0,800
	Corrida	9	3,49 ± 0,34 ^a	3,38 ± 0,39	0,540
	Polo	12	3,00 ± 0,36 ^a	3,12 ± 0,33	0,262
	com HPIE	7	3,39 ± 0,47	3,37 ± 0,50	0,937
	sem HPIE	14	3,12 ± 0,38	3,17 ± 0,30	0,643
SIVs (cm)	Todos	21	4,67 ± 0,44	4,62 ± 0,44	0,619
	Corrida	9	4,95 ± 0,33 ^b	4,86 ± 0,15 ^c	0,476
	Polo	12	4,45 ± 0,40 ^b	4,45 ± 0,10 ^c	0,958
	com HPIE	7	4,80 ± 0,34	4,61 ± 0,51	0,312
	sem HPIE	14	4,60 ± 0,48	4,63 ± 0,42	0,783
DVEd (cm)	Todos	21	11,64 ± 1,18	11,60 ± 1,06	0,884
	Corrida	9	11,57 ± 0,47	11,24 ± 1,17	0,289
	Polo	12	11,70 ± 0,30	11,88 ± 0,93	0,691
	com HPIE	7	11,69 ± 1,31	11,74 ± 1,14	0,911
	sem HPIE	14	11,62 ± 1,17	11,53 ± 1,06	0,798
DVEs (cm)	Todos	21	7,10 ± 1,06	7,19 ± 1,40	0,802
	Corrida	9	7,12 ± 0,39	6,42 ± 1,47 ^d	0,028
	Polo	12	7,09 ± 0,30	7,77 ± 1,07 ^d	0,233
	com HPIE	7	7,14 ± 0,50	7,33 ± 1,58	0,786
	sem HPIE	14	7,09 ± 0,25	7,12 ± 1,36	0,932
PLVEd (cm)	Todos	5	2,80 ± 0,67	2,68 ± 0,45	0,917
	Corrida	2	3,67 ± 0,83 ^e	2,64 ± 0,33	0,387
	Polo	3	2,55 ± 0,40 ^e	2,75 ± 0,62	0,484
	com HPIE	2	2,98 ± 0,04	2,54 ± 0,32	0,027
	sem HPIE	3	2,74 ± 0,77	2,79 ± 0,53	0,943
PLVEs (cm)	Todos	16	4,18 ± 0,75	4,37 ± 0,76	0,401
	Corrida	7	4,16 ± 0,70	4,73 ± 0,60	0,114
	Polo	9	4,20 ± 0,80	4,11 ± 0,78	0,921
	com HPIE	5	4,23 ± 0,99	4,26 ± 0,48	0,970
	sem HPIE	11	4,17 ± 0,68	4,43 ± 0,89	0,258

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significativa entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

Tabela 6 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo B pela janela paraesternal direita, de diâmetro do átrio esquerdo em sístole (AEs) e em modo M, pela janela paraesternal direita, de diâmetro aórtico em diástole (Ao), relação AE:Ao, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE) e distância do ponto e ao SIV (E-S) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M ± DP	M ± DP	
AEs (cm)	Todos	21	11,51 ± 0,87	11,42 ± 1,02	0,857
	Corrida	9	11,46 ± 0,11	11,42 ± 0,97	0,771
	Polo	12	11,53 ± 1,06	11,42 ± 1,09	0,680
	com HPIE	7	11,80 ± 1,11	11,31 ± 1,62	0,551
	sem HPIE	14	11,37 ± 0,76	11,45 ± 0,87	0,865
Ao (cm)	Todos	21	7,55 ± 0,78	7,47 ± 1,05	0,192
	Corrida	9	7,37 ± 0,71	7,88 ± 0,47	0,418
	Polo	12	7,71 ± 0,84	7,13 ± 0,15	0,013
	com HPIE	7	7,64 ± 0,97	8,22 ± 0,67 ^a	0,596
	sem HPIE	14	7,51 ± 0,70	7,14 ± 0,12 ^a	0,094
AE:Ao	Todos	21	1,50 ± 0,11	1,60 ± 0,19	0,167
	Corrida	9	1,50 ± 0,12	1,53 ± 0,07	0,749
	Polo	12	1,50 ± 0,11	1,64 ± 0,22	0,187
	com HPIE	7	1,46 ± 0,10	1,55 ± 0,05	0,229
	sem HPIE	14	1,52 ± 0,12	1,61 ± 0,21	0,308
TEVE (s)	Todos	21	0,71 ± 0,13	0,67 ± 0,13	0,419
	Corrida	9	0,71 ± 0,13	0,67 ± 0,15	0,628
	Polo	12	0,71 ± 0,14	0,67 ± 0,11	0,528
	com HPIE	7	0,65 ± 0,14	0,73 ± 0,12	0,392
	sem HPIE	14	0,74 ± 0,12	0,64 ± 0,12	0,038
E-S (cm)	Todos	21	1,04 ± 0,32	1,12 ± 0,32	0,323
	Corrida	9	0,95 ± 0,16	1,05 ± 0,35	0,456
	Polo	12	1,10 ± 0,07	1,17 ± 0,29	0,558
	com HPIE	7	0,87 ± 0,29	1,02 ± 0,29	0,395
	sem HPIE	14	1,13 ± 0,30	1,17 ± 0,33	0,634

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significativa entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

A diferença verificada em TEVE na Tabela 6 encontra-se representada no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Representação gráfica, do tipo Boxplot, dos valores de TEVE para animais dos grupos com e sem HPIE comparando-se T0 e T1

Com relação à baixa quantidade de animais onde foi possível obter os dados de espessura de PLVE, com relação número amostral total deste estudo, na Figura 3 é possível verificar a dificuldade da técnica em relação a esta estrutura e na Figura 4 é possível a visualização da mesma imagem, de outro animal, onde foi possível a mensuração da PLVE. Ressalta-se que estas Figuras (3 e 4) são as mesmas utilizadas para a mensuração de FC, SIV e DVE, que também irão fornecer dados para cálculos de outras variáveis, conforme descrição da técnica ecocardiográfica.

Figura 3 – Imagem em Modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, evidenciando a dificuldade em se mensurar a espessura da PLVE em animais com dimensões cardíacas de valores superiores

Figura 4 – Imagem em Modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, com destaque à estrutura da PLVE, nos casos onde foi possível sua mensuração

Na Figura 5 é possível visualizar o corte ultrassonográfico utilizado para a mensuração do diâmetro de AEs e na Figura 6 o corte ultrassonográfico utilizado para mensuração da distância do ponto E-S.

Figura 5 – Imagem em Modo B do corte longitudinal da via de entrada do VE, através da janela paraesternal direita, onde foi possível mensurar o diâmetro do átrio esquerdo em sístole

Figura 6 – Imagem em Modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, onde foi possível mensurar a distância do ponto E ao septo interventricular

Na Figura 7 é possível verificar o corte ultrassonográfico utilizado para mensuração do diâmetro aórtico e do tempo de ejeção ventricular.

Figura 7 – Imagem em Modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo, através da janela paraesternal direita, onde foi possível mensurar o diâmetro aórtico em diástole e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo

Com relação aos valores observados quando realizado o exame Doppler na artéria pulmonar, os dados encontram-se relacionados na Tabela 7.

Tabela 7 - Análise estatística dos valores obtidos através de ecocardiografia Modo Doppler pela janela paraesternal direita, da velocidade do fluxo na artéria pulmonar (AP) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M ± DP	M ± DP	
AP (cm/s)	Todos	21	73,00 ± 11,03	67,68 ± 67,68	0,057
	Corrida	9	81,08 ± 7,37 ^a	80,71 ± 7,34 ^b	0,854
	Polo	12	66,94 ± 9,38 ^a	57,91 ± 9,04 ^b	0,052
	com HPIE	7	74,90 ± 10,23	76,30 ± 10,60 ^c	0,604
	sem HPIE	14	72,04 ± 11,66	63,37 ± 14,00 ^c	0,026

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significativa entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

Nos Gráficos 2 e 3 é possível verificar o comportamento do fluxo na artéria pulmonar entre os animais com e sem HPIE, em T0 e T1.

Gráfico 2 – Representação gráfica, do tipo Boxplot, dos valores de AP para animais dos grupos com e sem HPIE comparando-se T0 e T1

Gráfico 3 – Representação gráfica, em colunas, dos valores médios de AP para todos os animais e as subdivisões dos grupos, comparando-se T0 e T1

Os valores médios obtidos do Hemograma realizado encontram-se distribuídos na Tabela 8. Já os valores do Leucograma e de Plaquetas encontram-se nas Tabelas 9 e 10, respectivamente.

Tabela 8 - Análise estatística dos valores obtidos de hemograma, sendo concentração de hemácias (He), concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M + DP	M + DP	
He (M/ μ L)	Todos	21	8,98 $\pm$ 0,99	8,88 $\pm$ 0,67	0,126
	Corrida	9	9,38 $\pm$ 0,96	9,10 $\pm$ 0,71	0,128
	Polo	12	8,68 $\pm$ 0,94	8,79 $\pm$ 0,66	0,487
	com HPIE	7	9,52 $\pm$ 1,06	9,21 $\pm$ 0,52	0,123
	sem HPIE	14	8,72 $\pm$ 0,87	8,81 $\pm$ 0,17	0,472
Hb (g/dL)	Todos	21	13,86 $\pm$ 1,95	13,51 $\pm$ 1,06	0,101
	Corrida	9	14,82 $\pm$ 2,13 ^a	14,00 $\pm$ 1,00	0,085
	Polo	12	13,13 $\pm$ 1,51 ^a	13,30 $\pm$ 0,88	0,479
	com HPIE	7	15,10 $\pm$ 2,17 ^d	13,83 $\pm$ 1,07	0,176
	sem HPIE	14	13,24 $\pm$ 1,56 ^d	13,44 $\pm$ 1,09	0,337
Ht (%)	Todos	21	42,51 $\pm$ 5,25	42,29 $\pm$ 3,32	0,093
	Corrida	9	44,73 $\pm$ 5,59	42,82 $\pm$ 3,71	0,100
	Polo	12	40,85 $\pm$ 4,52	42,07 $\pm$ 3,30	0,305
	com HPIE	7	45,33 $\pm$ 6,12	42,90 $\pm$ 3,24	0,107
	sem HPIE	14	41,11 $\pm$ 4,33	42,16 $\pm$ 3,45	0,293
VCM (fL)	Todos	21	47,38 $\pm$ 2,39	47,16 $\pm$ 2,33	0,538
	Corrida	9	47,68 $\pm$ 2,82	47,16 $\pm$ 3,29	0,347
	Polo	12	47,15 $\pm$ 2,12	47,16 $\pm$ 2,00	0,936
	com HPIE	7	47,63 $\pm$ 2,22	46,73 $\pm$ 1,50	0,188
	sem HPIE	14	47,25 $\pm$ 2,55	47,25 $\pm$ 2,51	1,000
HCM (pg)	Todos	21	15,35 $\pm$ 1,00	15,07 $\pm$ 1,14	0,689
	Corrida	9	15,70 $\pm$ 1,18	15,32 $\pm$ 1,02	0,800
	Polo	12	15,09 $\pm$ 0,81	14,97 $\pm$ 1,21	0,598
	com HPIE	7	15,79 $\pm$ 0,72	14,37 $\pm$ 2,06	0,447
	sem HPIE	14	15,14 $\pm$ 1,08	15,22 $\pm$ 0,90	0,406
CHCM (g/dL)	Todos	21	32,50 $\pm$ 1,14	32,29 $\pm$ 1,14	0,684
	Corrida	9	33,01 $\pm$ 1,14	32,64 $\pm$ 1,03	0,821
	Polo	12	32,11 $\pm$ 1,01	32,15 $\pm$ 1,19	0,865
	com HPIE	7	33,23 $\pm$ 0,77	32,20 $\pm$ 0,60	0,401
	sem HPIE	14	32,13 $\pm$ 1,13	32,31 $\pm$ 0,32	0,400

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significativa entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

Tabela 9 - Análise estatística dos valores obtidos de leucograma, sendo concentração de leucócitos totais (Leu), de neutrófilos (Neu), linfócitos (Linf) e monócitos (Mon) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M ± DP	M ± DP	
Leu (mil/μL)	Todos	21	6,17 ± 1,49	6,11 ± 1,48	0,635
	Corrida	9	6,61 ± 0,65	6,18 ± 1,06	0,086
	Polo	12	5,83 ± 0,28	6,08 ± 0,31	0,062
	com HPIE	7	6,24 ± 0,40	5,33 ± 0,38	0,250
	sem HPIE	14	6,13 ± 0,45	6,28 ± 0,42	0,236
Neu (mil/μL)	Todos	21	3,81 ± 1,30	3,71 ± 1,47	0,927
	Corrida	9	4,16 ± 1,69	3,84 ± 2,36	0,418
	Polo	12	3,56 ± 0,92	3,66 ± 1,05	0,402
	com HPIE	7	3,84 ± 0,71	2,77 ± 0,37	0,194
	sem HPIE	14	3,80 ± 1,54	3,91 ± 0,41	0,257
Linf (mil/μL)	Todos	21	1,98 ± 0,68	2,11 ± 0,61	0,300
	Corrida	9	2,07 ± 0,76	2,06 ± 0,57	0,485
	Polo	12	1,92 ± 0,63	2,13 ± 0,65	0,136
	com HPIE	7	1,97 ± 0,71	2,27 ± 0,86	0,072
	sem HPIE	14	1,99 ± 0,68	2,08 ± 0,59	0,496
Mon (mil/μL)	Todos	21	0,37 ± 0,09	0,29 ± 0,08	0,006
	Corrida	9	0,39 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,007
	Polo	12	0,35 ± 0,02	0,29 ± 0,03	0,011
	com HPIE	7	0,43 ± 0,04 ^a	0,30 ± 0,00	0,015
	sem HPIE	14	0,34 ± 0,02 ^a	0,29 ± 0,02	0,012

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significante entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

Tabela 10 - Análise estatística dos valores obtidos de contagem de plaquetas (Plaq) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M ± DP	M ± DP	
Plaq (mil/μL)	Todos	21	138,81 ± 27,37	143,18 ± 31,25	0,155
	Corrida	9	139,00 ± 27,82	148,00 ± 21,18	0,093
	Polo	12	138,67 ± 28,27	141,17 ± 35,24	0,587
	com HPIE	7	131,86 ± 25,19	130,33 ± 34,12	0,422
	sem HPIE	14	142,29 ± 28,64	145,93 ± 31,24	0,315

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão

Os valores médios obtidos das variáveis para avaliação da função hepática dos animais encontram-se na Tabela 11. Os dados referentes as variáveis de função renal encontram-se na Tabela 12.

Tabela 11 - Análise estatística dos valores obtidos de função hepática, sendo aspartatoaminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT), albumina (Alb), proteína total (Pt), bilirrubina total (BT) e direta (BD) em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M + DP	M + DP	
AST (U/L)	Todos	21	150,65 ± 38,97	154 ± 49,65	0,136
	Corrida	9	162,26 ± 18,90	175,90 ± 40,67	0,099
	Polo	12	141,94 ± 4,38	145,18 ± 4,79	0,157
	com HPIE	7	179,11 ± 55,10	217,23 ± 101,25	0,235
	sem HPIE	14	136,41 ± 16,77	140,71 ± 18,54	0,071
GGT (U/L)	Todos	21	6,67 ± 3,83	6,08 ± 2,58	0,003
	Corrida	9	9,48 ± 3,52 ^a	7,72 ± 1,11	0,807
	Polo	12	4,57 ± 2,53 ^a	5,40 ± 0,69	0,016
	com HPIE	7	10,04 ± 4,21 ^c	8,23 ± 4,40	0,025
	sem HPIE	14	4,99 ± 2,28 ^c	5,62 ± 1,98	0,023
Alb (g/dL)	Todos	21	2,94 ± 0,21	2,99 ± 0,23	0,024
	Corrida	9	3,03 ± 0,15	3,19 ± 0,08 ^b	0,014
	Polo	12	2,86 ± 0,22	2,91 ± 0,05 ^b	0,032
	com HPIE	7	3,01 ± 0,16	3,08 ± 0,11	0,258
	sem HPIE	14	2,90 ± 0,23	2,97 ± 0,06	0,078
Pt (g/dL)	Todos	21	6,72 ± 0,38	6,98 ± 0,44	0,019
	Corrida	9	6,55 ± 0,24	7,00 ± 0,28	0,006
	Polo	12	6,85 ± 0,42	6,97 ± 0,50	0,269
	com HPIE	7	6,49 ± 0,21 ^d	6,75 ± 0,39	0,298
	sem HPIE	14	6,83 ± 0,40 ^d	7,03 ± 0,44	0,055
BT (mg/dL)	Todos	21	1,84 ± 0,96	2,07 ± 1,24	0,032
	Corrida	9	1,90 ± 0,13	2,37 ± 0,34	0,077
	Polo	12	1,79 ± 0,36	1,95 ± 0,40	0,290
	com HPIE	7	1,68 ± 0,26	1,94 ± 0,76	0,127
	sem HPIE	14	1,91 ± 0,29	2,10 ± 0,34	0,187
BD (mg/dL)	Todos	21	0,40 ± 0,09	0,42 ± 0,07	0,995
	Corrida	9	0,36 ± 0,03 ^c	0,42 ± 0,05	0,158
	Polo	12	0,44 ± 0,02 ^c	0,41 ± 0,01	0,217
	com HPIE	7	0,37 ± 0,03	0,45 ± 0,05	0,571
	sem HPIE	14	0,42 ± 0,02	0,41 ± 0,02	0,331

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significativa entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

Tabela 12 - Análise estatística dos valores obtidos de função renal, sendo ureia (U) e creatinina (Cre), em relação aos momentos estudados (T0 e T1) - São Paulo, 2017

Variável	Grupo	N	T0	T1	Valor de p*
			M ± DP	M ± DP	
U (mg/dL)	Todos	21	39,42 ± 5,80	40,35 ± 6,86	0,009
	Corrida	9	38,24 ± 4,92	37,82 ± 2,96	0,041
	Polo	12	40,31 ± 6,44	41,41 ± 7,82	0,079
	com HPIE	7	36,90 ± 6,46	33,17 ± 2,51 ^a	0,306
	sem HPIE	14	40,69 ± 5,22	41,89 ± 6,52 ^a	0,025
Cre (mg/dL)	Todos	21	1,54 ± 0,18	1,64 ± 0,19	0,031
	Corrida	9	1,54 ± 0,08	1,73 ± 0,34	0,047
	Polo	12	1,55 ± 0,04	1,61 ± 0,09	0,229
	com HPIE	7	1,50 ± 0,13	1,56 ± 0,21	0,634
	sem HPIE	14	1,54 ± 0,10	1,67 ± 0,20	0,039

*valor de p considerado <0,05; M: valor de média; DP: valor de desvio padrão; letras iguais na mesma coluna representam diferença significante entre os grupos para a mesma variável (p<0,05)

6 DISCUSSÃO

Utilizar animais que não são selecionados para fins de experimentação, mas sim de propriedades particulares, permitiu a este estudo que situações fossem avaliadas de forma real, e não só simuladas, o que traz grande contribuição com relação aos dados obtidos, diferente de muitos dos estudos realizados com animais com HPIE ou para alguma avaliação dos efeitos da furosemida em laboratório. A realização de mais estudos em situações reais para comparação com todo material já produzido em relação a este assunto é de extrema importância e se faz necessária (HINCHCLIFF; MUIR, 1991). A comparação de estudos controlados com estudos realizados em provas pode trazer grandes esclarecimentos de pontos que, mais de 40 anos após o início dos estudos sobre HPIE e uso de furosemida em equinos, ainda permanecem não esclarecidos, tanto com relação à patogenia deste quadro como sobre o real efeito do diurético no organismo do animal. Este estudo segue também uma tendência mais comum de realização de estudos baseado em evidências, a fim de se reduzir o uso de animais de experimentação, atendendo algumas restrições das Comissões de Ética no Uso de Animais.

A realização de teste à campo traz grande benefício ao permitir, também, que os animais sejam avaliados no ambiente onde vivem, com o manejo que estão acostumados, e sob uma rotina, que em geral, tende a não interferir nos dados obtidos, como pode ocorrer em estudos controlados. Mas este tipo de estudo também traz dificuldade com relação a outros pontos, como por exemplo o fato deste estudo não ser cego ou randomizado, de menor controle ambiental, menor acesso aos animais, ou restrição dos métodos utilizados – o teste tem que ser otimizado para ser enquadrado na rotina dos animais, sem que haja uma interferência muito significativa sobre esta.

Outro desafio para este estudo, resultante do fato do estudo ser realizado com animais em clubes hípicas, é que nem todos os animais do grupo com HPIE tiveram amostras sanguíneas colhidas em T1. Um baixo número (3 de 7) dos animais do grupo com HPIE tiveram amostras de sangue colhidas em T1, pois para os equinos do grupo corrida, este momento coincidia com o período pré corrida quase imediato, não sendo, assim, permitido que nenhum animal fosse submetido à punção venosa em T1. Sendo assim, como no grupo com HPIE 4 dos 7 animais foram avaliados em dias de competição, algumas variáveis sanguíneas apresentaram valores pouco significativos pelo baixo número amostral.

Impedimento este que não ocorreu para o exame ecocardiográfico, principal ferramenta de avaliação deste estudo.

Com relação à distribuição dos animais por faixa etária houve diferença significativa quando considerados os animais agrupados de acordo com o esporte que participam, diferença esta que já era esperada. A média menor de idade dos animais do grupo Corrida é condizente com as peculiaridades do esporte, que prefere utilizar, tradicionalmente, animais extremamente jovens durante provas. Diferente do que ocorre no Polo, onde alguns dos animais já são aqueles que encerraram suas carreiras esportivas em provas de corrida e foram transferidos para esta modalidade e também onde os animais permanecem com os proprietários por tempos maiores e dependem de um longo período de treinamento e amadurecimento para o desempenho adequado de sua função esportiva, apresentado maiores faixas etárias.

A realização da técnica ecocardiográfica, como descrito por Reef, 1998 e Boon, 2011, requer treinamento extenso do examinador, além de profundo conhecimento da anatomia e função cardíacas para garantir não só a confiabilidade do exame realizado, mas a otimização do trabalho durante a fase de colheita de dados. As medidas obtidas pelo exame ecocardiográfico devem ser muito acuradas, realizados sob atenção meticulosa para a correta orientação de cada plano de imagem em relação às referências internas para o posicionamento do transdutor (PATTESON et al., 1995). Para a realização deste estudo, em situações de exames realizados em equinos que receberam a furosemida em dias de competição, os animais ficavam à disposição para o exame ecocardiográfico durante poucos minutos, acrescentando ainda, que em T1, alguns dos animais do grupo Corrida e com HPIE apresentavam um comportamento indócil, muito agitado (estresse pré prova), requerendo, assim, muita destreza e técnica do examinador.

Ainda que para a realização da técnica ultrassonográfica seja indicada a realização de tricotomia da região a ser utilizada para posicionamento do transdutor (VOROS, 1991), como citado anteriormente, os animais não foram submetidos à tricotomia por estarem em período de competições, ou por questões estéticas, e o gel de contato ultrassonográfico colocado sobre o pelo do animal, foi suficiente para permitir a obtenção das imagens de qualidade para que fossem utilizadas neste estudo. Neste ponto, restou uma exceção onde o animal era de pelagem tordilha – não há relatos na literatura sobre dificuldade de obtenção de imagens ultrassonográficas em animais desta pelagem. As imagens obtidas deste animal possuem

hipoecogenicidade acentuada o que impediu que todas as variáveis analisadas fossem estudadas para este animal, podendo este problema estar relacionado à cor do pelo presente devido à não tricotomia para o exame ecocardiográfico, causando este defeito na técnica ultrassonográfica (um defeito de sombreamento da imagem).

Quando consideradas as referências anatômicas corretas para a realização do exame, não houve dificuldades para a identificação e mensuração das estruturas cardíacas. A obtenção das imagens da artéria pulmonar e a realização do exame conforme técnica descrita por Boon, 2011, trata-se da parte com maior dificuldade do exame ecocardiográfico realizado para este estudo. Dado o posicionamento mais craniodorsal da artéria pulmonar, deve-se aplicar maior força no transdutor contra o músculo tríceps do animal, o que dificulta a obtenção da imagem, principalmente quando não há posicionamento adequado do respectivo membro locomotor. Adicionalmente, o posicionamento do cursor para o Doppler deve estar exatamente distal à valva pulmonar, na região arterial, ou o fluxo mensurado não será válido, e este espaço é de menor tamanho. Caso haja qualquer interferência de movimentação externa, o exame deve ser reiniciado e o posicionamento do transdutor revisado.

A dose utilizada de furosemida foi segura, não tendo nenhum animal apresentado qualquer efeito indesejável após sua administração (TOBIN et al., 1978). Ainda que não seja o objetivo deste estudo, cabe a observação de que entre os animais do grupo com HPIE, 4 participaram de corrida após as 4 horas de sua administração e nenhum deles apresentou evidências de sangramento ao exame endoscópico após o exercício físico.

Efeitos hemodinâmicos evidentes de desidratação podem ser identificados através de exame ecocardiográfico em equinos quando o grau estimado de desidratação ultrapassa 4 a 7% de perda de peso corpóreo. As alterações esperadas são redução do diâmetro interno do ventrículo esquerdo, redução do diâmetro do átrio esquerdo, aumento da espessura do septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (UNDERWOOD et al., 2011). Neste estudo, nenhum animal apresentou algum grau de desidratação, o que pode justificar que nenhuma alteração significativa foi verificada entre T0 e T1 no tamanho das estruturas cardíacas mensuradas.

Equinos em situações de desidratação causada por furosemida tendem a apresentar redução de diâmetro de átrio esquerdo em torno de 12%. (UNDERWOOD et al., 2011). Para o presente estudo a média verificada entre T0 e T1 foi de uma redução de 0,78% quando

avaliados os animais conjuntamente, e de 4% para os animais com HPIE, sendo este o grupo que apresentou maior redução do AEs, no entanto, estes índices não apresentaram valor significativo estatisticamente. Já com relação aos valores de SIVd e PLVEd, que no mesmo estudo realizado por Underwood et al, 2011, apresentaram valores médios superiores após a desidratação com furosemida de 3,92% e 21,5% respectivamente, não apresentaram alterações significativas no presente estudo e nem uma tendência de apresentação (ou aumento das dimensões) semelhante.

A proposição feita por Fregin e Deem, 1980, de que o aumento da pressão capilar pulmonar deve exercer alterações sobre o diâmetro do átrio esquerdo, devido à sobrecarga de pressão em equinos com HPIE não foi verificada no presente estudo. Todos os animais apresentaram medidas de AEs dentro dos valores de normalidade, que ficam em torno de 10,8 a 12,9 cm (PATTESON et al, 1995), apresentando valores médios de 11,51 cm em T0 e de 11,42 em T1. Ainda que não tenha sido verificada diferença significativa entre os momentos e entre os grupos, ressalta-se que houve uma tendência para um menor diâmetro em T1. Este efeito pode ser melhor avaliado ao se estudar, provavelmente um número maior de animais, e auxiliar o melhor entendimento do papel do lado esquerdo do coração na manifestação de HPIE e do efeito da furosemida sobre este segmento cardíaco

Com relação ao tamanho das estruturas cardíacas mensuradas, verificou-se diferença entre os grupos Corrida e Polo com relação ao SIV (diástole e sístole) e PLVE para os mesmos momentos, tendo o grupo Corrida apresentado medidas 10% maiores, estando esta alteração relacionada à atividade física que desempenham (BONOMO et al., 2014) e não se trata de uma resposta ao uso da furosemida. Da mesma forma, como estas medidas afetam diretamente alguns dos índices calculados, a FS, a FEj e o VSFVE também foram diferentes entre os grupos.

A fração de encurtamento (FS) trata-se de uma medida de função cardíaca, que pode sofrer influência da contratilidade miocárdica, da pré carga e da pós carga (BOON, 2011). Ainda que não seja considerada uma variável de função cardíaca por alguns autores (BOON, 2011), há relatos da correlação positiva entre FS e FEj em equinos (BONOMO et al., 2014) garantindo sua validade para esta avaliação. Sendo assim, a FS representa o outro índice que poderia estar afetado pela desidratação causada pelo uso da furosemida. De acordo com Reef (1998) estes valores podem estar entre 32% e 50%, sem que haja alteração cardíaca, em animais normais. O uso da furosemida pode levar a redução da pré carga, que poderia causar

uma redução da FS. Neste trabalho, não houve diferença entre os momentos estudados para nenhum grupo, e todos apresentaram-se dentro dos valores de referência. Interessante ressaltar, no entanto, que todos os grupos apresentaram redução da FS após a administração da furosemida, com exceção do grupo Corrida que apresentou aumento em T1 – fator este que pode ter sido influenciado pelo baixo número de animais desse grupo que tiveram duas medidas de PLVE realizadas, o que pode afetar diretamente o cálculo deste índice.

Ainda, além da FS, a FEj e o VEj, que também não apresentaram diferenças entre T0 e T1, se comportaram de forma igual, com uma tendência de redução após o uso da furosemida, ainda que não significativa.

Outro índice ecocardiográfico que pode sofrer alteração do grau de hidratação do animal é o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE). Este é o período compreendido entre a abertura e o fechamento da valva aórtica, o que corresponde diretamente ao tempo que o coração permanece em sístole, ou seja, é um indicador confiável da função sistólica do ventrículo esquerdo (BOON, 2011). Não foram observadas diferenças com relação ao TEVE para os animais quando submetidos à administração de furosemida, e ainda que haja uma tendência a valores menores em T1. No entanto, somente o grupo sem HPIE apresentou redução significativa deste índice. Tendo em vista que a pré carga pode afetar diretamente o TEVE, reduzindo este tempo (BOON, 2011), esta variável pode ter sido afetada pela furosemida para os animais deste grupo, sugerindo um princípio de redução de pré carga, ainda que outros parâmetros não tenham sido completamente observados.

Não se verificou ocorrência de regurgitação valvar para os equinos deste estudo, e a administração de furosemida também não parece ter efeito nenhum sobre esta ocorrência. Os dados ficam de acordo com o que já observou Young et al, 2006, que não verificou correlação da ocorrência de regurgitação valvar em equinos com HPIE. Não foram encontrados trabalhos que avaliem o uso de furosemida sobre alterações valvares em equinos.

O VSFVE foi significativamente menor em T1 nos animais do grupo corrida. Ainda que este dado seja estatisticamente significativo, este dado parece não ter valor clínico. Como ressaltado anteriormente, muitos animais apresentaram dimensões de câmaras cardíacas superiores à capacidade técnica do aparelho e nem todos foram adequadamente mensurados. O fato deste dado ser calculado e depender das medidas de DVE e PLVE para isto, pode ter afetado o resultado deste achado, onde um número amostral muito pequeno está representado.

Outro fato que não corrobora para sua significância é que nenhuma outra variável cardíaca mensurada apresentou qualquer diferença significativa.

A resposta dos animais frente à administração da furosemida foi diferente entre os grupos quando considerados os animais com e sem HPIE para a velocidade máxima do fluxo da artéria pulmonar (AP), diferente de estudo prévio que evidencia que animais com e sem HPIE apresentam a mesma resposta vascular frente ao uso da furosemida, diferindo somente na apresentação ou não da doença (MANOHAR; GOETZ, 1996). Sabe-se que a furosemida leva a redução da pressão na artéria pulmonar (MUIR; MILNE; SKARDA, 1976), no entanto os animais com HPIE não apresentaram redução do fluxo na mesma artéria, diferente dos animais do grupo sem HPIE.

Ainda com relação à redução da velocidade do fluxo na artéria pulmonar, os dados dos animais sem HPIE corroboram os estudos anteriores que avaliaram equinos também sem a apresentação de HPIE (MUIR; MILNE; SKARDA, 1976), no entanto, os dados dos animais com HPIE não se relacionam com estes dados. A diferença há de ser levada em consideração também por outros motivos. No presente estudo não estamos avaliando a pressão diretamente, mas sim a velocidade do fluxo sanguíneo em seu interior que pode ser afetada diretamente pela pressão dentro do vaso sanguíneo. Adicionalmente, estudos para avaliação dos efeitos da furosemida sobre a pressão na artéria pulmonar, em sua grande maioria, são realizados com animais de experimentação, não atletas, ou seja, com resposta e estrutura cardíacas diferentes de animais atletas (YOUNG, 1999) e com doses diferentes de furosemida, em geral foi utilizado 1mg/kg de furosemida, e no presente estudo utilizou-se 0,5 mg/kg, ainda que não haja diferenças entre as repostas cardiovasculares entre estas doses (MANOHAR et al., 1997), este estudo difere nesta observação.

Os valores considerados como normalidade para a velocidade máxima do fluxo na artéria pulmonar podem variar entre 53 a 147 cm/s (BLISSITT; BONAGURA, 2006; BOON, 2011). Para o presente estudo todos os animais encontram-se dentro dos valores citados, tendo valores médios variando de 57,91 cm/s a 81,08 cm/s. A ocorrência de HPIE afetou este parâmetro em T1, onde os animais com HPIE apresentaram valores médios de 76,30 cm/s e animais do grupo sem HPIE apresentaram valores médios de 63,37 cm/s. Além disso, esta variável também foi influenciada pela atividade física, tendo os animais do grupo corrida apresentado valores significativamente maiores tanto em T0 como em T1. Esta observação pode ser explicada pelo tamanho maior da estrutura cardíaca destes animais, como já

verificado por Bonomo et al, 2014. Os valores maiores apresentados pelo grupo com HPIE também demonstra que além destes animais não apresentarem resposta de redução da velocidade do fluxo na artéria pulmonar, eles apresentam valores absolutos maiores do que os animais sem HPIE.

A observação conjunta de que somente os animais do grupo sem HPIE apresentaram redução de tempo de sístole ventricular, pelo menor valor de TEVE em T1, e redução da velocidade do fluxo na AP, sugerem que de alguma forma, pode haver alguma resposta da redução da pré carga causada pela furosemida pelo seu efeito diurético, e que os animais que não apresentam HPIE estão mais sensíveis a responder.

A furosemida depende da concentração plasmática de albumina para exercer seu efeito adequado (INOUE et al, 1987) e nenhum animal neste estudo apresentou-se hipoalbuminêmico, não havendo então diminuição do efeito diurético esperado. Ainda com relação à albumina, considerando que houve diferença significativa quando considerados os momentos T0 e T1, tendo esta aumentado, acredita-se que também esteja relacionado ao efeito diurético promovido, o que levou a um pequeno aumento significativo, na concentração de albumina no sangue – ainda que não haja outras alterações que sugiram um quadro de desidratação, tendo em vista que ao exame físico os animais não apresentaram alterações, os valores de Ht não foram diferentes e nenhuma alteração clínica e ou de estrutura ou resposta cardíaca foi observado. Além disso a concentração de albumina foi diferente entre os grupos Corrida e Polo, ainda que estejam todos dentro dos valores de normalidade para espécie, sendo que os animais do grupo Corrida apresentaram valores maiores.

De acordo com Tobin et al., 1978, após no máximo 30 minutos da administração da furosemida, quando utilizada na dose de 1 mg/kg, espera-se um aumento de até 5% no hematócrito dos animais, retornando após este período, aos valores de base rapidamente. Sendo assim, na dose utilizada neste estudo, de 0,5 mg/kg, e com uma avaliação pós administração de 4 horas, não se espera que haja alguma diferença significativa para os valores de hematócrito, talvez devido à grande capacidade dos equinos em mobilizar líquidos entre distintos compartimentos. Em outro estudo, Milne et al, 1980, também não verificaram qualquer alteração com relação ao Ht quando os animais foram avaliados após o uso de furosemida a 1 mg/kg.

O exercício físico leva a alterações marcantes no padrão de fibrinólise e coagulação (MCKEEVER et al., 1990) no entanto não há evidências de que equinos com HPIE apresentem aumento de fibrinólise ou defeitos de coagulação, ainda que alguma alteração na função plaquetária pode estar presente em animais com HPIE, mas não a sua concentração encontrada em animais com HPIE (JOHNSTONE et al., 1991). Assim, levando em consideração os achados de concentração plaquetária deste estudo, podemos verificar que nenhum animal se apresentou fora dos padrões de normalidade, ainda que os animais com HPIE tenham apresentado uma tendência a valores menores igualmente ao verificado por Johnstone et al., 1991, não tendo a furosemida apresentado efeito nenhum sobre este parâmetro.

Ao avaliar equinos com HPIE nenhuma diferença é esperada para o hemograma e o leucograma destes animais (MCCLAY; WEISS; SMITH; GORDON, 1992; DOUCET; VIEL, 2002). Os valores dos índices hemáticos obtidos neste estudo garantem também que nenhum animal selecionado para o estudo apresentava alguma doença prévia que pudesse influenciar os resultados obtidos. A exceção pode ser observada ao avaliarmos os valores de p para a concentração de monócitos, onde houve redução significativa estatisticamente, ainda que muito pequena, para esta variável após o uso da furosemida. Dada que a verificação de monócitos na avaliação de hemograma de equinos possuir valores extremamente baixos, uma pequena alteração neste valor já pode influenciar este resultado, ainda que não haja clinicamente, um fator que justifique o valor clínico desta observação.

A concentração total de proteínas foi significativamente maior após o uso de furosemida para os animais deste estudo, assim como outros parâmetros bioquímicos aqui avaliados, como albumina, ureia e creatinina, permanecendo todos dentro dos valores de normalidade para a espécie (MCCLAY et al., 1992), sendo influenciados somente pela leve hemoconcentração causada pelo diurético.

A heterogeneidade dos grupos e o tamanho amostral deste estudo podem ter afetado o resultado final, determinando algumas tendências mais do que valores significativos. Estudos com grupos maiores e mais homogêneos podem ser necessários para a verificação de alguns pontos não esclarecidos pelo presente trabalho, sendo estes problemas comumente encontrados no estudo deste tema (HINCHCLIFF et al., 2015).

7 CONCLUSÕES

Foi possível verificar através deste estudo que os equinos, com e sem diagnóstico de hemorragia pulmonar induzida pelo exercício, não apresentaram alterações na estrutura cardíaca decorrentes do uso de furosemida.

A furosemida reduziu o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e a velocidade do fluxo na artéria pulmonar em animais sem o diagnóstico de hemorragia pulmonar induzida pelo exercício.

Quanto aos índices ecocardiográficos estudados, não foram verificadas diferenças entre os grupos com e sem HPIE para os mesmos momentos.

Este estudo trata de aspectos macroscópicos avaliados sob o exame ecocardiográfico somente, sendo assim, mais estudos são necessários para entender o mecanismo pelo qual a resposta à furosemida de animais sem HPIE é positiva para a redução da velocidade do fluxo na artéria pulmonar e do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

REFERÊNCIAS

ART, T.; BAYLY, W. Lower airway function: response to exercise and training. In: HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. 2ª edição. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014, p. 587-603.

BARREY, E. Genetic basis of equine performance. In: HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. 2ª edição. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014, p. 43-58.

BATHIA, M.L.; SINGH, I.; MANCHANDA, S.C.; KHANNA, P.K.; ROY, S.B. Effect of furosemide on pulmonary blood volume. **British Medical Journal**, v. 2, p. 551-552, 1969.

BLISSITT, K.J.; BONAGURA, J.D. Pulsed wave Doppler echocardiography in normal horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 19, p. 38-46, 1995.

BONOMO, C.C.M.; MICHIMA, L.E.S.; MIYASHIRO, P.; FERNANDES, W.R. Avaliação ecocardiográfica do desenvolvimento cardíaco de cavalos atletas: comparação entre atividades físicas distintas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, n.9, p.923-927, 2014.

BOON, J.A. The M-mode and Doppler examination. In: BOON, J.A. **Veterinary Echocardiography**. 2ª edição. Iowa: Wiley-Blackwell. 2011, Cap. 3, p. 101-152.

BRATER, D.C.; SEIWELL, R.; ANDERSON, S.; BURDETTE, A.; DEHMER, G.J. CHENNAVASIN, P. Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure. **Kidney International**, v. 22, p. 171-176, 1982.

BRATER, D.C. Pharmacodynamic considerations in the use of diuretics. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 23, p. 45-62, 1983.

BRUNNER, M.; MOESLINGER, T.; SPIECKERMANN, P. G. Echocardiography for teaching cardiac physiology in practical student courses. **American Journal of Physiology**, v.268, n. 6, p 2-9, 1995.

CHEETHAM, J.; HOLCOMBE, S.J.; DUCHARME, N.G. Upper airway function of normal horse during exercise. In: HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. 2ª edição. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014, p. 529-547.

CHRISTLEY, R.M.; HODGSON, D.R.; ROSE, R.J.; HODGSON, J.L.; WOOD, J.L.; REID, S.W. Coughing in thoroughbred racehorses: risk factor and tracheal endoscopic and cytological findings. **The Veterinary Record**, v. 148, p. 99-104, 2001.

DATA, J.L.; RANE, A.; GERKENS, J.; WIKINSON, G.R.; NIES, A.S.; BRANCH, R.A. The influence of indomethacin on the pharmacokinetics, diuretic response and hemodynamics of furosemide in the dog. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 206, p. 431-438, 1978.

DECLOEDT, A.; CLERCQ, D.; VEN SOFIE, S.; VAN DER VEKEN, N.; SYS, S.; BROUX, B.; LOON, G. Echocardiographic measurements of right size and function in healthy horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 49, p. 58-64, 2017.

DENNY, M. Limits to running speed in dogs, horses and humans. **Journal of Experimental Biology**, v.211, p. 3836-3849, 2008.

DIKSHIT, K; VYDEN, J.K.; FORRESTER, J.S.; CHATTERJEE, K.; PRAKASH, R.; SWAN, H.J. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 288, p. 1087-1090, 1973.

DOUCET, M.Y.; VIEL, L. Clinical, radiographic, endoscopic, bronchoalveolar lavage and lung biopsy findings in horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Canadian Veterinary Journal**, v. 43, p. 195-202, 2002.

ERICKSON, H.H.; BERNANRD, S.L.; GLENNY, R.W.; FEDDE, M.R.; POLISSAR, N.L.; BASARABA, R.J.; WALTHER, S.M.; GAUGHAN, E.M.; MCMURPHY, R.; HLASTALA, M.P. Effect of furosemide on pulmonary blood flow distribution in resting and exercising horse. **Journal of Applied Physiology**, v. 86, p. 2034-2043, 1999.

EVANS, D. L.; ROSE, R. J. Cardiovascular and respiratory responses to exercise in thoroughbred horses during treadmill exercise. **Journal of Experimental Biology**, v. 134, p. 397-408, 1988.

EVANS, D. L. The cardiovascular system: anatomy, physiology, and adaptations to exercise and training. In: HODGSON, D. R.; ROSE, R. J. **The Athletic Horse: principles and practice of equine sports medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994, cap. 07, p. 129-144.

FOGARTY, U.; BUCKLEY, T. Bronchoalveolar lavage findings in horses with exercise intolerance. **Equine Veterinary Journal**, v. 23, p. 434-438, 1991.

FREGIN, G.F.; DEEM, D.A. Epistaxis in horses with atrial fibrillation. **Proceedings of American Association of Equine Practitioners**, v. 26, p. 431-433, 1980.

GABEL, A.A.; TOBIN, T.; RAY, R.S.; MAYLIN, G.A. Furosemide in horses: A review. **Journal of Equine Medicine and Surgery**, v.1, p. 215-218, 1977.

GARNER, H.E.; HUTCHESON, D.P.; COFFMAN, J.R.; JOHNSON, J.H.; SALEM, C. Urine electrolyte and diuretic responses of horses to seven dosage levels of Lasix. **Proceedings of American Association of Equine Practitioners**, p. 87-90, 1975.

GOETZ, T.E.; MANOHAR, M. Pressures in the right side of the heart and esophagus (pleura) in ponies during exercise before and after furosemide administration. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, p. 270-276, 1986

HELWEGEN, M.M.G.H.J.; YOUNG, L.E.; ROGERS, K.; WOOD, J.L.N. Measurements of right ventricular internal dimensions and their relationship to severity of tricuspid valve regurgitation in National Hunt Thoroughbreds. **Equine Exercise Physiology**, v. 36, p. 171-177, 2006.

HINCHCLIFF, K. W.; MUIR, W.W. Pharmacology of Furosemide in the horse: a review. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, p. 211-218, 1991.

HINCHCLIFF, K. W.; GEOR, R. J. Integrative physiology of exercise. In: HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. Philadelphia: Saunders, 2004, p. 3-8.

HINCHCLIFF, K. W.; GEOR, R. J. The horse as an athlete: a physiological overview. In: HINCHCLIFF, K. W.; KANEPS, A. J.; GEOR, R. J. **Equine Exercise Physiology**, Philadelphia: Saunders, 2008, p. 2-11.

HINCHCLIFF, K. W.; MORLEY, P.S.; GUTHRIE, A.J. Efficacy of furosemide for prevention of exercise-induced pulmonary hemorrhage in Thoroughbred racehorses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, p. 76-82, 2009.

HINCHCLIFF, K. W. The horse as an athlete. In: HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. 2ª edição. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014a, p. 3-9.

HINCHCLIFF, K. W. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. In: HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. 2ª edição. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014b, p. 633-647.

HINCHCLIFF, K. W.; COUETIL, L.L.; KNIGHT, P.K.; MORLEY, P.S.; ROBINSON, N.E.; SWEENEY, C.R.; VAN ERCK, E. Exercise induced pulmonary hemorrhage in horses: American College of Veterinary Internal Medicine Consensus Statement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 743-758, 2015.

INOUE, M.; OKAJIMA, K.; ITOH, K.; ANDO, Y.; WATANABE, N.; YASAKA, T.; NAGASE, S.; MORINO, Y. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. **Kidney International**, v. 32, p. 198-203, 1987.

JOHNSTONE, I.B.; VIEL, L.; CRANE, S. WHITING, T. Hemostatic studies in racing Standardbred horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. Hemostatic parameters at rest and after moderate exercise. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 55, p. 101-106, 1991.

JONES, J. H; LONGWORTH, K. E.; LINDHOLM, A.; CONLEY, K. E. Oxygen transport during exercise in large mammals. I. Adaptive variation in oxygen demand. **Journal of Applied Physiology**, v. 67, n. 2, p. 862-870, 1989.

KIRCHNER, K.A.; Prostaglandin inhibitors alter loop segment chloride uptake during furosemide diuresis. **American Journal of Physiology**, v. 248, p. 698-704, 1985.

KOGIKA, M.M.; YAMATO, R.J. Diuréticos. In: SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p.321-329.

KUBO, K.; SENTA, T.; SGIMOTO, O. Relationship between training and heart in the Thoroughbred racehorse. **Experimental Reports of Equine Health Laboratory**, v. 11, p. 87-93, 1974.

LAUGHLIN, M. H. Cardiovascular response to exercise. **Advances in Physiology Education**, v. 22, n. 1, p. 244-259, 1999.

LONG, K. J. Two-dimensional and M-mode echocardiography. **Equine Veterinary Education**, v. 4, n. 6, p. 303-310, 1992.

LYLE, C.H.; UZAL, F.A.; MCGORUM, B.C.; AIDA, H.; BLISSITT, K.J.; CASE, J.T.; et al. Sudden death in racing Thoroughbred horses: an international multicenter study of post mortem finding. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, p. 324-331, 2011.

MAGID, J.H.; MANOHAR, M.; GOETZ, T.E.; BAKER, G.J.; ULBRICHT, R.; BONKTKOWSKI, S.; GHANTOUS, S. Pulmonary vascular pressures of Thoroughbred horses exercised 1, 2, 3 and 4 h after furosemide administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, p. 81-89, 2000.

MANOHAR, M. Furosemide attenuates the exercise-induced increase in pulmonary artery wedge pressure in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.54, p. 952-958, 1993.

MANOHAR, M. Pulmonary vascular pressures of strenuously exercising Thoroughbreds after administration of flunixin meglumine and furosemide. **American Journal of Veterinary Research**, v. 55, p. 1308-1313, 1994.

MANOHAR, M; GOETZ, T.E. Pulmonary vascular pressures of exercising Thoroughbred horses with and without endoscopic evidence of EIPH. **Journal of Applied Physiology**, v. 81, p. 1589-1593, 1996.

MANOHAR, M.; GOETZ, T.E.; SULLIVAN, E.; GRIFFIN, R. Pulmonary vascular pressures of strenuously exercising Thoroughbreds after administration of varying doses of frusemide. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, p. 298-304, 1997.

MCCLAY, C.B.; WEISS, D.J.; SMITH, C.M.; GORDON, B. Evaluation of hemorheologic variables as implications for exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds. **American Journal of Veterinary Research**, v. 53, p. 1380-1385, 1992.

MCKANE, S.A.; CANFIELD, P.P.; ROSE, R.J. Equine bronchoalveolar lavage cytology: survey of thoroughbred racehorses in training. **Australian Veterinary Journal**, v.70, p.401-404, 1993.

MCKANE, S.A.; SLOCOMBE, R.F. Experimental mild pulmonary inflammation promotes the development of exercise-induced pulmonary haemorrhage. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, p. 235-239, 2010

MCKEEVER, K.H.; HICNHCLIFF, K.W.; KOCIBA, G.J.; REED, S.M.; MUIR, W.W. Changes in coagulation and fibrinolysis in horses during exercise. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, p. 1335-1339, 1990.

MICHIMA, L. E. S. **Avaliação de dimensões e índices cardíacos obtidos por ecocardiografia de equinos de enduro criados no Estado de São Paulo**. 2003, 71 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MILNE, D.W.; MUIR, W.W.; SKARDA, R.T. The hemodynamic response of the horse to swimming with and without furosemide. **Journal of Equine Medicine and Surgery**, v. 1, p. 331-335, 1977.

MILNE, D.W.; GABEL, A.A.; MUIR, W.W. SKARDA, R.T.; HAMLIN, R.L.; PIPERS, F.S. Effects of furosemide on cardiovascular function and performance when given prior to simulated races: a double-blind study. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, p. 1183-1189, 1980.

MUIR, W.W.; MILNE, D.W.; SKARDA, R.T. Acute hemodynamics effects of furosemide administered intravenously in the horse. **American Journal of Veterinary Research**, v. 37, p. 1177-1180, 1976.

O'CALLAGHAN, M. W; PASCOE, J.R.; TYLER, W.S.; MASON, D.K.. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in the horse: results of a detailed clinical, post mortem and imaging study. II Gross lung pathology. **Equine Veterinary Journal**, v.19, n.5, p. 389-393, 1987a.

O'CALLAGHAN, M. W; PASCOE, J.R.; TYLER, W.S.; MASON, D.K. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in the horse: results of a detailed clinical, post mortem and imaging study. IV Changes in the bronchial circulation demonstrated by CT scanning and microradiography. **Equine Veterinary Journal**, v.19, n.5, p.405-410, 1987b.

O'CALLAGHAN, M. W; PASCOE, J.R.; TYLER, W.S.; MASON, D.K.. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in the horse: results of a detailed clinical, post mortem and imaging study. V Microscopic observations. **Equine Veterinary Journal**, v.19, n.5, p.411-418, 1987c.

PASCOE, J.R.; FERRARO, G.L.; CANNON, J.H.; ARTHUR, R.M.; WHEAT, J.D.. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbred: a preliminary study. **American Journal of Veterinary Research**, v.42, p. 703-707, 1981.

PASCOE, J.R.; McCABE, A.E.; FRANTI, C.R.; ARTHUR, R.M. Efficacy of furosemide in the treatment of exercise-induced pulmonary hemorrhage in thoroughbred racehorse. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, n.9, p 2000-2003, 1985.

PASCOE, J.R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage: a unifying concept. **Proceedings of American Association of Equine Practitioners**, p. 220-226, 1996.

PATTESON, M. W.; GIBBS, C.; WOTTON, P. R.; CRIPPS, P. J. Echocardiographic measurements of cardiac dimensions and indices of cardiac function in normal adult Thoroughbred horses. **Equine Veterinary Journal Supplement**, v. 19, p. 18-27, 1995.

POOLE, D. C.; ERICKSON, H. H. Heart and vessels: function during exercise and response to training. In: HINCHCLIFF, K. W.; KANEPS, A. J.; GEOR, R. J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. Philadelphia: Saunders, 2004, cap. 32, p. 699-727.

RAPHEL, C.F.; SOMA, L.R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in Thoroughbreds after racing and breezing. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, p. 1123-1127, 1982.

REEF, V. B. Cardiovascular ultrasonography. In: REEF, V. B. **Equine Diagnostic Ultrasound**. Philadelphia: W. B. Saunders. 1998, cap 05, p. 215-72, 1998.

SOMA, L.R.; UBOH, C.B. Review of furosemide in horse racing: its effects and regulation. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, p. 228-240, 1998.

SULLIVAN, S.L.; WHITTEM, T.; MORLEY, P.S.; HINCHCLIFF, K.W. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of furosemide for exercise-induced pulmonary haemorrhage in thoroughbred and Standardbred racehorses. **Equine Veterinary Journal**, v.47, p.341-349, 2015.

TOBIN, T.; ROBERTS, B.L.; MILLER, J.R. The pharmacology of furosemide in the horse. I. Effects on disposition of procaine, methylphenidate, phenylbutazone and pentazocine. **Journal of Equine Medicine and Surgery**, v. 1, p. 402-409, 1977.

TOBIN, T.; ROBERTS, B.L.; SWERCZEK, T.W.; CRISMAN, M. The pharmacology of furosemide in the horse. III. Dose and time response relationships, effects on repeated dosing, and performance effects. **Journal of Equine Medicine and Surgery**, v. 2, p. 216-226, 1978.

VICCINO, C. **Ocorrência de hemorragia pulmonar induzida por esforço em cavalos de salto no Estado de São Paulo**. 2007, 66 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

VÖROS, K.; HOLMES, J. R.; GIBBS, C. Measurement of cardiac dimensions with two-dimensional echocardiography in the living horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 23, n. 6, p. 461-465, 1991.

WEST, J.B.; MATHIEU-COSTELLO, O.; JONES, J.H. BIRKS, E.K.; LOGEMANN, R.B. et al. Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Journal of Applied Physiology**, v. 75, p. 1097-1109, 1993.

WEST, J.B.; MATHIEU-COSTELLO, O. Stress failure of pulmonary capillaries as a mechanism for exercise-induced pulmonary hemorrhage in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 26, p. 441-447, 1994.

YOUNG, L. E. Cardiac responses to training in 2-year-old Thoroughbreds: an echocardiographic study. **Equine Veterinary Journal Supplement**, v. 30 p. 195-198, 1999.

YOUNG, L. E. Equine athletes, the equine athlete's heart and racing success. **Experimental Physiology**, v. 88, n. 5, p. 659-663, 2003.

YOUNG, L. E.; HELWEGEN, M.M.G.H.J.; ROGERS, K; KEARNS, L.; SCHREIBER, C.; WOOD, J.L.N. Associations between exercise-induced pulmonary haemorrhage, right ventricular dimensions and atrioventricular valve regurgitation in conditioned National Hunt racehorses. **Equine Veterinary Journal**, Supp. 36, p. 193-197, 2006.

ZHU, J.; KOIZUMI, T. The diuretic effect of furosemide in relation to its disposition in man. **Journal of Pharmacobiodynamics**, v.10, p. 377-383, 1987.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Dados individuais gerais dos animais

Animal	Atividade	HPIE	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)
1	corrida	não	3	macho	486
2	corrida	não	3	macho	500
3	corrida	não	3	macho	487
4	corrida	não	3	macho	513
5	polo	não	11	fêmea	486
6	polo	não	4	fêmea	440
7	polo	não	9	fêmea	436
8	polo	não	13	fêmea	513
9	polo	não	10	fêmea	470
10	polo	não	10	fêmea	436
11	polo	não	8	fêmea	540
12	polo	não	12	macho	486
13	polo	não	5	fêmea	460
14	polo	não	5	macho	460
15	corrida	sim	4	fêmea	540
16	corrida	sim	6	macho	512
17	corrida	sim	4	fêmea	459
18	corrida	sim	5	fêmea	468
19	corrida	sim	5	macho	446
20	polo	sim	15	fêmea	461
21	polo	sim	8	macho	486

APÊNDICE B – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T0 – parte I

Animal	FC (bpm)	DC (l/min)	Vol Ejeção (ml)	FEj (%)	VSFVE (ml)	VDFVE (ml)	FS%
1	44	18,6	387,3	74	139,5	526,8	44,6
2	31	12,1	390,8	64	224,4	625,2	36,4
3	30	14	466,3	58	343,7	809,9	32,3
4	32	22	693,5	74	240	933,5	46
5	32	20,1	628,8	65	337	965,8	38,1
6	20	7,2	362,3	60	240	602,3	33,9
7	33	14,7	445,9	70	196,4	641,3	41,3
8	28	15,7	561,3	61	356,2	917,6	35
9	43	28,5	661,7	66	337	998,6	39,1
10	39	18,1	464,3	65	244,8	709,1	39,1
11	33	16,6	501,8	78	139,5	641,3	49,3
12	24	16,8	698,8	71	282,3	982,1	43,2
13	38	24,7	650,8	66	331,3	982,1	39,1
14	27	11,4	422,3	55	343,7	765,9	30,5
15	38	20,7	544,6	68	250,5	795,1	40,7
16	28	17,2	615,7	60	416,3	1032	34
17	50	19,6	392,3	65	210	602,3	37,7
18	63	28,3	449,8	69	204,8	654,6	40,7
19	33	22,7	687,8	62	430,2	1118	35,5
20	33	17,4	526,8	80	127,8	654,6	51,7
21	16	7,4	464,9	61	301	765,9	34,5

APÊNDICE C – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T0 – parte II

Animal	SIVd (cm)	SIVs (cm)	DVEd (cm)	DVEs (cm)	PLVEd (cm)	PLVEs (cm)
1	3,01	4,83	9,69	5,37	4,26	4,84
2	3,21	4,98	10,4	6,61	3,08	4,84
3	3,67	5,24	11,8	7,99	NA	4,12
4	3,54	5,43	12,6	6,81	NA	3,54
5	2,88	4,52	12,8	7,92	NA	4,52
6	2,75	4,06	10,3	6,81	2,49	3,6
7	2,88	4,32	10,6	6,22	2,23	4,12
8	3,54	4,91	12,5	8,12	NA	4,19
9	3,08	4,91	13	7,92	NA	3,34
10	3,4	4,52	11,1	6,87	NA	4,98
11	2,68	4,19	10,6	5,37	2,88	5,43
12	2,82	4,65	12,9	7,33	NA	4,12
13	2,55	3,73	12,9	7,86	2,23	3,21
14	3,67	4,12	11,5	7,99	2,03	3,47
15	3,73	4,45	11,7	6,94	NA	4,45
16	3,6	5,11	13,2	8,71	NA	NA
17	4,06	4,84	10,3	6,42	NA	2,95
18	3,54	5,17	10,7	6,35	NA	4,39
19	3,08	4,52	13,7	8,84	NA	NA
20	2,95	4,39	10,7	5,17	2,95	5,63
21	2,75	5,11	11,5	7,53	3,01	3,73

NA: não avaliado

APÊNDICE D – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T0 – parte III

Animal	AEs (cm)	Ao (cm)	AE:Ao	TEVE (s)	E-S (cm)	AP (cm/s)
1	NA	7,33	NA	0,64	NA	96,7
2	NA	7,46	NA	0,67	NA	69,7
3	11,5	7,4	1,55	0,88	1,83	79,4
4	11,3	6,94	1,62	0,94	0,98	80,9
5	11,1	7,92	1,4	0,76	0,98	66,22
6	11,5	7,2	1,6	0,71	NA	82,4
7	11,7	7,07	1,65	0,81	1,18	73,6
8	13,1	9,23	1,42	0,69	1,11	56,6
9	10,6	7,01	1,51	0,74	1,51	61,2
10	11,9	7,92	1,5	0,95	0,98	56,8
11	11,5	7,33	1,57	0,55	1,24	79,7
12	NA	NA	NA	NA	0,92	72,1
13	10,5	8,31	1,26	0,64	0,92	57,4
14	10,4	6,48	1,6	0,67	0,79	75,9
15	11,6	8,38	1,38	0,77	0,59	77,4
16	11,5	8,51	1,35	0,65	0,65	75,9
17	NA	6,35	NA	0,51	0,72	81,8
18	NA	6,68	NA	0,71	0,98	84,7
19	11,4	7,25	1,57	0,63	0,92	83,2
20	13,7	8,9	1,54	0,84	1,37	59,8
21	10,8	7,4	1,46	0,45	NA	61,5

NA: não avaliado

APÊNDICE E – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T1 – parte I

Animal	FC (bpm)	DC (l/min)	Vol Ejeção (ml)	FEj (%)	VSFVE (ml)	VDFVE (ml)	FS%
1	34	13,6	399,3	74	143,1	542,5	44,7
2	37	16,4	442,6	82	99,8	542,5	52,6
3	28	13,8	492,4	67	244,8	737,2	39,2
4	36	21,8	606,9	79	160	765,9	50,4
5	30	17	567,8	68	272,2	840	40
6	44	17,5	397,5	66	204,8	602,3	38,3
7	32	16,8	524,6	56	408,9	933,5	31,4
8	31	11,9	385	49	395,4	780,4	26,6
9	43	20,9	486,2	71	195,4	681,6	42,9
10	40	25,7	643,2	68	306,4	949,6	40,2
11	32	16	500,9	51	481,2	982,1	27,9
12	24	12,4	515,4	67	250,5	766,9	39,7
13	39	25,8	661,7	66	337	996,6	39,1
14	32	12,3	383,8	50	382,1	765,9	27,1
15	43	17,5	406,9	68	195,4	602,3	39,6
16	35	18,5	528,9	51	503,2	1032	28,1
17	41	25,3	617,9	78	177,3	795,1	49,1
18	61	32,1	526	77	155,6	681,6	48,3
19	33	19,9	602,2	65	331,3	933,5	37,6
20	16	7,8	484,6	50	481,2	965,8	27,3
21	27	11,1	409,8	63	244,8	654,6	35,8

APÊNDICE F – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T1 – parte II

Animal	SIVd (cm)	SIVs (cm)	DVEd (cm)	DVEs (cm)	PLVEd (cm)	PLVEs (cm)
1	3,54	4,84	9,82	5,43	3,14	5,24
2	3,21	5,17	9,82	4,65	2,88	5,83
3	3,4	4,84	11,3	6,87	2,68	4,12
4	3,14	5,24	11,5	5,7	NA	NA
5	3,01	4,39	12	7,2	2,55	4,58
6	3,08	4,39	10,3	6,35	3,73	5,3
7	3,14	4,12	12,6	8,64	NA	2,55
8	3,67	4,52	11,6	8,51	NA	NA
9	3,08	4,84	10,9	6,22	2,36	4,52
10	3,08	5,3	12,7	7,59	NA	4,39
11	3,47	4,65	12,9	9,3	NA	NA
12	2,55	4,19	11,5	6,94	NA	4,58
13	2,75	4,19	13	7,92	2,16	3,99
14	3,21	4,12	11,5	8,38	NA	3,6
15	3,99	4,71	10,3	6,22	2,75	4,52
16	3,54	4,45	13,2	9,49	NA	NA
17	2,82	5,17	11,7	5,96	2,55	4,71
18	3,86	5,37	10,9	5,63	2,23	4,45
19	2,95	3,93	12,6	7,86	2,23	4,26
20	3,6	4,19	12,8	9,3	NA	3,34
21	2,82	4,45	10,7	6,87	2,95	4,26

NA: não avaliado

APÊNDICE G – Dados individuais ecocardiográficos dos animais em T1 – parte III

Animal	AEs (cm)	Ao (cm)	AE:Ao	TEVE (s)	E-S (cm)	AP (cm/s)
1	11,1	6,94	1,59	0,45	NA	95,2
2	10,8	7,07	1,53	0,71	0,98	73,3
3	11,6	7,53	1,54	0,46	1,57	77,1
4	10,4	7,4	1,41	0,66	0,73	73,3
5	10,2	7,46	1,37	0,63	0,79	77,9
6	11,7	7,01	1,67	0,85	1,11	60,1
7	10,1	7,4	1,36	0,74	1,31	51,3
8	10,8	7,86	1,37	0,56	1,64	55,4
9	12,6	6,15	2,05	0,65	1,31	54,2
10	12,2	7,59	1,61	0,71	1,57	51,9
11	12,2	6,74	1,81	0,48	1,31	44,9
12	12,5	6,87	1,82	0,66	1,05	51,3
13	12,2	6,68	1,83	0,79	NA	61,8
14	11,9	7,27	1,64	0,62	0,72	59,5
15	11,4	7,59	1,5	0,67	0,52	82
16	13,2	8,25	1,6	0,9	1,37	82,6
17	NA	11,5	NA	0,8	0,85	87
18	NA	7,14	NA	0,58	1,31	82,3
19	NA	7,46		0,8	1,05	73,6
20	11,4	7,4	1,54	0,59	0,98	56
21	9,25	6,94	NA	0,8	1,05	70,6

NA: não avaliado

APÊNDICE H – Dados individuais de hemograma e plaquetas dos animais em T0

Animal	He (M/μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	Plaq (mil/μL)
1	7,91	11,6	37,7	47,7	14,6	30,7	111
2	9,35	12,9	40,1	42,9	13,7	32,1	111
3	8,73	15,4	45,3	51,9	17,6	33,9	160
4	8,81	13,3	40,4	45,9	15	32,9	176
5	8,03	11,7	37,5	46,7	14,5	31,2	152
6	9,83	13,6	43,5	44,3	13,8	31,2	175
7	9,91	14,4	44,5	45	14,5	32,3	147
8	7,36	11,6	34,9	47,5	15,7	33,2	132
9	9,41	14,1	46,2	49,1	14,9	30,5	150
10	9,11	15,1	47	51,7	16,5	32,1	107
11	7,68	11,2	35,9	46,8	14,5	31,1	86
12	8,45	13,3	41,3	48,9	15,7	32,2	175
13	7,69	11,4	35,3	46	14,8	32,2	148
14	9,75	15,7	45,9	47,1	16,1	34,2	162
15	8,48	13,1	39,5	46,6	15,4	33,1	119
16	10,15	16,9	51,4	50,7	16,6	32,8	161
17	10,2	16,7	50,3	49,4	16,3	33,2	173
18	10,72	17,6	52,2	48,7	16,4	33,7	115
19	10,11	15,9	45,7	45,3	15,7	34,7	125
20	9,1	13,2	40,5	44,6	14,5	32,5	125
21	7,85	12,3	37,7	48,1	15,6	32,6	105

APÊNDICE I – Dados individuais de hemograma e plaquetas dos animais em T1

Animal	He (M/μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	Plaq (mil/μL)
1	8,12	12	38,8	47,8	14,7	30,9	132
2	9,76	13,9	41,6	42,7	14,2	33,4	124
3	9,2	15,6	47,7	51,9	16,9	32,7	159
4	8,67	13,5	40,4	46,6	15,5	33,4	177
5	8,56	12,3	40	46,8	14,3	30,7	153
6	9,07	12,7	40,1	44,3	14	31,6	189
7	9,38	13,8	42	44,8	14,7	32,8	143
8	7,86	12,4	37,4	47,6	15,7	33,1	152
9	9,83	14,5	48,8	49,7	14,7	29,7	138
10	8,6	14,3	43,8	51	16,6	32,6	100
11	8,36	12,4	39,1	46,8	14,8	31,7	79
12	8,33	13,5	40,4	48,6	16,2	33,4	164
13	8,2	12,5	45,9	45,9	15,2	33,2	143
14	9,41	14,7	44,2	47	15,6	33,2	190
15	9,75	15	45,6	46,8	15,3	32,8	148
16	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20	9,71	13,6	43,8	45,2	12	31	152
21	8,16	12,9	39,3	48,2	15,8	32,8	91

NA: não avaliado

APÊNDICE J – Dados individuais de leucograma dos animais em T0

Animal	Leu (mil/μL)	Neu (mil/μL)	Linf (mil/μL)	Mon (mil/μL)
1	11,1	8	2,7	0,4
2	5,9	3,3	2,3	0,3
3	5,1	3,8	1	0,3
4	5,2	1,8	3,1	0,3
5	6,4	4,2	1,8	0,4
6	5,4	2,4	2,6	0,4
7	6,2	3,7	2,1	0,4
8	5,5	4	1,1	0,4
9	5	2,5	2,1	0,3
10	7,3	4,5	2,5	0,3
11	3,9	2,3	1,4	0,2
12	5,4	4,2	0,9	0,3
13	7,4	5,2	1,8	0,4
14	6	3,3	2,4	0,3
15	5,3	3,1	1,8	0,4
16	6	4	1,6	0,4
17	7,4	4,6	2,3	0,5
18	8	4,6	2,8	0,6
19	5,5	4,2	1	0,3
20	6,1	2,8	2,9	0,4
21	5,4	3,6	1,4	0,4

APÊNDICE K – Dados individuais de leucograma dos animais em T1

Animal	Leu (mil/μL)	Neu (mil/μL)	Linf (mil/μL)	Mon (mil/μL)
1	10,4	7,9	2,2	0,3
2	5,5	3,2	2	0,3
3	5,2	3,7	1,2	0,3
4	5,1	2,1	2,8	0,2
5	6,9	4,4	2,2	0,3
6	5,5	2,3	2,9	0,3
7	6,8	3,7	2,7	0,4
8	6,4	3,6	2,5	0,3
9	5,1	2,9	2	0,2
10	7,1	4,3	2,5	0,3
11	4,3	2,8	1,3	0,2
12	5,5	4,1	1,2	0,2
13	8,2	6,2	1,5	0,5
14	5,9	3,6	2,1	0,2
15	4,7	2,3	2,1	0,3
16	NA	NA	NA	NA
17	NA	NA	NA	NA
18	NA	NA	NA	NA
19	NA	NA	NA	NA
20	6	2,5	3,2	0,3
21	5,3	3,5	1,5	0,3

NA: não avaliado

APÊNDICE L – Dados individuais de exame bioquímico dos animais em T0

Animal	AST (U/L)	GGT (U/L)	Alb (g/dL)	Pt (g/dL)	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	U (mg/dL)	Cre (mg/dL)
1	111,6	6,9	2,86	6,85	1,15	0,6	39,4	1,23
2	151,5	6,5	2,86	6,31	1,87	0,4	37,5	1,58
3	118,5	5	3,03	6,63	2,04	0,31	35,1	1,73
4	125,1	6,5	3,21	6,71	1,84	0,35	37,8	1,96
5	164,5	7	3,14	6,8	3,02	0,47	46,6	1,45
6	133,4	4	2,98	7,54	1,34	0,42	44	1,57
7	128	3,1	2,92	7,26	1,07	0,65	45,9	1,68
8	145,6	3,4	2,52	6,7	1,79	0,4	48,1	1,55
9	114,4	0	2,78	6,39	1,52	0,35	33,4	1,7
10	161,3	8,6	2,72	6,37	1,4	0,39	38,7	1,63
11	150,9	5,2	2,68	7,03	1,57	0,4	33,9	1,31
12	127,5	2,7	2,9	7,2	1,9	0,38	37	1,61
13	137,2	3,9	2,65	7,37	1	0,41	46	1,19
14	140,3	7	3,32	6,47	5,26	0,4	46,2	1,68
15	288	10,4	2,9	6,1	2,23	0,31	30,6	1,33
16	196	11,7	3,06	6,76	2,15	0,33	37,8	1,46
17	195,1	15,8	2,99	6,4	1,53	0,34	44	1,4
18	152,6	12,4	3,28	6,51	1,82	0,29	34,9	1,45
19	121,9	10,1	3,09	6,65	2,45	0,32	47,1	1,71
20	159	2,4	2,99	6,47	0,57	0,51	33	1,59
21	141,2	7,5	2,77	6,56	1,02	0,46	30,9	1,58

APÊNDICE M – Dados individuais de exame bioquímico dos animais em T1

Animal	AST (U/L)	GGT (U/L)	Alb (g/dL)	Pt (g/dL)	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	U (mg/dL)	Cre (mg/dL)
1	113,9	7,6	2,96	7,21	1,51	0,61	41,6	1,31
2	171,6	6,8	3,02	6,6	2,86	0,43	37,8	1,98
3	131,2	5,8	3,33	7,27	2,25	0,33	35,8	1,81
4	128,8	6,4	3,37	7,07	1,82	0,34	39,7	2,1
5	154,4	6,4	2,87	6,31	2,01	0,41	51,3	1,71
6	130,5	4,3	2,92	7,34	1,56	0,41	45,8	1,56
7	125,2	3,9	2,79	6,93	1,71	0,45	46,4	1,56
8	145,7	3,9	2,57	6,72	1,98	0,39	50,4	1,7
9	120,1	3,2	2,86	6,67	1,83	0,36	32,1	1,51
10	166,5	9,8	2,84	6,63	1,48	0,37	37,5	1,66
11	166,5	5,9	2,89	7,55	1,83	0,38	34,1	1,45
12	126,8	3,8	2,93	7,2	1,58	0,37	36,8	1,7
13	148,2	3,2	2,88	8,01	0,79	0,43	50,3	1,59
14	140,5	7,7	3,41	6,88	6,22	0,43	46,9	1,68
15	334	12	3,29	6,85	3,39	0,39	34,2	1,47
16	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20	163,9	3,4	2,96	6,32	0,84	0,54	35	1,49
21	153,8	9,3	2,98	7,09	1,58	0,42	30,3	1,66

NA: não avaliado