PAULA HIROMI ITIKAWA

**Determinação de biomarcadores cardíacos em gatos Maine Coon
geneticamente testados para a mutação da cardiomiopatia hipertrófica**

São Paulo
2012

PAULA HIROMI ITIKAWA

**Determinação de biomarcadores cardíacos em gatos Maine Coon
geneticamente testados para a mutação da cardiomiopatia hipertrófica**

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

Departamento:
Clínica Médica

Área de concentração:
Clínica Veterinária

Orientador:
Prof^ª. Dr^ª. Maria Helena Matiko Akao Larsson

De acordo: _____

São Paulo
2012

Obs.: A versão original se encontra disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

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.2611
FMVZ

Itikawa, Paula Hiromi

Determinação de biomarcadores cardíacos em gatos Maine Coon geneticamente testados para a mutação da cardiomiopatia hipertrófica / Paula Hiromi Itikawa. – 2012.
164 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2012.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

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

1. Cardiomiopatia hipertrófica. 2. Gatos. 3. Maine Coon.
4. Biomarcadores Cardíacos. 5. Mutação MYBPC3. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Determinação de marcadores cardíacos em gatos Maine Coon geneticamente testados para a mutação da cardiomiopatia hipertrófica", protocolado sob o nº 2020/2010, utilizando 50 (cinquenta) gatos, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 29/09/2010.

We certify that the Research "Determination of cardiac markers in Maine Coon cats genetically tested for hypertrophic cardiomyopathy mutation", protocol number 2020/2010, utilizing 50 (fifty) cats, under the responsibility Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 09/29/2010.

São Paulo, 30 de setembro de 2010

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: ITIKAWA, Paula Hiromi

Título: Determinação de biomarcadores cardíacos em gatos Maine Coon geneticamente testados para a mutação da cardiomiopatia hipertrófica

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

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A Deus, por iluminar o meu caminho.

À minha mãe Kaoru Itikawa por todo carinho, compreensão e força que sempre me deu, apesar das fraquezas que a vida nos traz.

Ao meu pai Carlos Itikawa (*in memoriam*), pois sinto que de alguma forma ele sempre está ao meu lado.

Aos meus irmãos Marcelo, Marlene e Neuza Itikawa que sempre me estimulam e me dão oportunidades para que eu prossiga em meus estudos.

AGRADECIMENTOS

À Professora Maria Helena,

por ter me acolhido, como uma filha científica, com todo carinho e compreensão; por me orientar de forma tão espetacular, apoiando, exigindo e estimulando sempre que necessário. Pelos ensinamentos científicos e pessoais.

À minha família (minha mãe, meus irmãos, Arisa, Mayumi, Gushiken e Liz),

por sempre estarem ao meu lado, mesmo nos momentos que sou difícil e ausente. Por me apoiarem em minhas decisões, mesmo que difíceis. E por me acompanharem em todo os momentos, sejam bons ou ruins. Família, saiba que sempre estarei com vocês!

Aos meus familiares,

por me apoiarem e torcerem por mim

À Professora Denise Schwartz,

pela amizade e toda ajuda que sempre me deu, mesmo nas horas mais desesperadas. Por ter ajudado, em todos os momentos do mestrado.

Aos Professores do departamento de Clínica Médica,

pelo acolhimento e tratamento carinhoso.

Ao Guilherme Goldfeder,

pela amizade, conselhos, ensinamentos, broncas e por ter realizado os exames ecocardiográficos. Por todas as oportunidades que me deu.

À Valéria Marinho,

por toda a paciência ao me ensinar. Por ter me estimulado à entrar no mestrado, me dando força nos momentos mais difíceis. E ainda, por ter realizado os exames ecocardiográficos e as interpretações dos exames.

Aos meus companheiros da cardiologia Ariane Mazzini, Arine Pellegrino, Caio Nogueira, Cristina Torres, Fabrício Lorenzini, Francisco Ferreira e Priscylla Mello.

Ao Caio Sabino, à Carolina Danghesi e à Jacqueline Ribeiro,
por terem madrugado, vários dias, para ajudarem na coleta de dados.

À professora Ana Carolina Brandão C. F. Pinto,
por permitir a realização dos exames radiográficos.

Ao pessoal do laboratório Carmem, Clara, Cláudia, Creide, Dinha, Maria Helena, Marli, Maú, Samantha, ,
por toda ajuda na execução dos exames.

Aos enfermeiros do HOVET/USP, em especial ao Carlito
por pacientemente, me ajudarem nas coletas.

Às secretárias do departamento de Clínica Médica Adelaide, Cida, Silvana e Carol,
por todo auxílio, amizade e paciência.

Aos funcionários da administração e guichê do HOVET/FMVZ-USP
pela paciência ao cadastrarem todos os meus gatos e disponibilizarem os resultados

Aos funcionários e pós-graduandos da radiologia Silvana, Gabriela Banon, Kátia, Hudo, Reginaldo e Benjamin,
por auxiliarem na execução e interpretação das radiografias.

Às bibliotecárias,
pela compreensão, disposição e pelo auxílio com a dissertação.

Ao laboratório Idexx,
pelo patrocínio das dosagens de Nt-proBNP.

À estatística Roberta Souza,
pela paciência, amizade e auxílio na análise dos dados do projeto.

À Fapesp
pelas bolsa de mestrado e auxílio à pesquisa concedidos.

Aos criadores Leila Cristina, Glória Linares, Heidi Mathias, Adriana Ravagnani,
Gabriel Mello, Ângela Stoicov e Rúbia Guedes,
por terem participado do projeto .

À minha amiga Cristina Luamoto,
pela amizade, por ter me acolhido nos momentos mais difíceis, por rir junto
comigo, e por entender toda minha ausência.

Às minhas amigas D. Rose, D. Ângela e D. Sueli,
por tudo o que me ajudaram e me deram força para essa caminhada.

Aos meus queridos bichinhos, Max, Stéfani e Megui,
que apesar de não estarem mais comigo, me deram muita felicidade.

À Nicole e Gato Félix,
meus bichinhos atuais que são abraçados, todos os dias!

Aos professores, monitores e alunos da Fonte Danças,
por terem me dado felicidade, nos momentos de angústia do final do
mestrado.

A todos os não citados que contribuíram para minha formação e auxiliaram nas
diversas etapas de minha vida.

Muito obrigada.

RESUMO

ITIKAWA, P. H. **Determinação de biomarcadores cardíacos em gatos Maine Coon geneticamente testados para a mutação da cardiomiopatia hipertrófica.** [Cardiac biomarkers in Maine Coon cats genetically tested for hypertrophic cardiomyopathy]. 2012. 164 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a cardiopatia mais diagnosticada em felinos e responsável por morbidade e mortalidade elevadas. A desorganização do sarcômero no miocárdio de gatos afetados com a CMH tem relação com a mutação do gene miosina ligado à proteína C (MYBPC3). A concentração plasmática de biomarcadores cardíacos como o aminoterminal peptídeo natriurético atrial (NT-proANP) e o aminoterminal peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) liberados, respectivamente, secundária ao estresse da parede miocárdica dos átrios e ventrículos; a troponina I cardíaca (cTnI), liberada secundariamente à lesão miocárdica; e a endotelina tipo 1 (ET-1), um peptídeo vasoconstrictor potente cuja concentração plasmática aumenta em pacientes com insuficiência cardíaca, tem incrementado o diagnóstico de cardiopatias em humanos. A CMH é diagnosticada pela ecocardiografia convencional pela evidenciação de hipertrofia cardíaca (HC) segmentar ou difusa. Este estudo utilizou 57 gatos da raça Maine Coon, testados geneticamente para a mutação (M), que foram separados em quatro grupos: GIA com M e com HC (n= 4); GIB com M e sem HC (n= 10); GIIA sem M e com HC (n= 5); GIIB sem M e sem HC (n= 38) e avaliados por meio de ecocardiografia convencional e determinação dos biomarcadores cardíacos NT-proANP, NT-proBNP, cTnI e ET-1. A prevalência da mutação nos gatos estudados foi de 24,56%. Diferenças estatísticas significantes foram observadas nos valores de NT-proBNP entre os grupos GIA e GIIB e GIA e GIB; de cTnI entre GIA e GIIB. Quando considerado apenas a presença ou ausência da mutação ou da hipertrofia, foram encontrados valores maiores de NT-proBNP em animais com HC e de cTnI em animais com mutação. Com base na metodologia utilizada, estabeleceu-se um ponto de corte para o NT-proBNP, considerando a presença de hipertrofia de 189,9 pmol/L, com sensibilidade de 77,8%, especificidade de 81,3%, valor preditivo

positivo de 43,8% e valor preditivo negativo de 95,1 para o NT-proBNP, e o outro ponto de corte de 0,015 ng/mL, com sensibilidade de 64,3%, especificidade de 81,4%, valor preditivo positivo de 52,9% e valor preditivo negativo de 87,5% para a cTnI. A perspectiva para novos estudos concerne à cTnI e sua relação com a presença da mutação MYBPC3.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica. Gatos. Maine Coon. Biomarcadores Cardíacos. Mutação MYBPC3

ABSTRACT

ITIKAWA, P. H. **Cardiac biomarkers in Maine Coon cats genetically tested for hypertrophic cardiomyopathy.** [Determinação de biomarcadores cardíacos em gatos Maine Coon geneticamente testados para a mutação da cardiomiopatia hipertrófica]. 2012. 164 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common feline heart disease and is responsible for high morbidity and mortality rates. Sarcomere disorganization in the affected myocardium of cats with HCM is related to the myosin binding protein C (MYBPC3) gene mutation. The plasma concentration of cardiac biomarkers such as atrial aminoterminal natriuretic peptide (NT-proANP) and Type B aminoterminal natriuretic peptide (NT-proBNP) released, respectively, by atrial and ventricular myocardium secondary to wall stress; cardiac troponin I (cTnI), released secondary to myocardial injury; and type 1 endothelin (ET-1), a potent vasoconstrictor peptide have been increasingly used for evaluation of human heart disease which are increased in patients with heart failure (HF). HCM is diagnosed by the presence of segmental or diffuse cardiac hypertrophy (CH) through conventional echocardiography. This study enrolled 57 Maine Coon cats screened for mutation (M) that were assigned to four groups: GIA with M and with CH (n= 4); GIB with M and without CH (n= 10); GIIA without M and with CH (n= 5); GIIB without M and without CH (n= 38) and evaluated by conventional echocardiography and cardiac biomarkers NT-proANP, NT-proBNP, cTnI and ET-1 measurements. The prevalence of the mutation in this study was 24.56%. Statistically significantly differences were observed in NT-proBNP among GIA and GIIB groups and among GIA and GIB groups; and in cTnI between GIA and GIIB groups. When considering only mutation and CH presence or absence, higher values of NT-proBNP were found in CH cats, and higher values of cTnI in those with mutation. Based on proposed methodology, cut-off value to NT-proBNP considering CH presence of 189.9 pmol/L had a sensitivity of 77.8%, specificity of 81.3%, predictive positive value of 43,8% and predictive negative value of 95,1% and the cut-off value of 0.015 ng/mL for cTnI considering mutation presence had a sensitivity of 64.3%, specificity of 81.4%,

predictive positive value of 52,9% and predictive negative value of 87,5%. This study opened new perspectives to studies related to cTnI and MYBPC3 mutation.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy. Cats. Maine Coon. Cardiac biomarker. MYBPC3 mutation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Coração de um gato com CMH obstrutiva.....	41
Figura 2 -	Desenho esquemático da CMH em sístole.....	44
Figura 3 -	Corações de gatos com CMH.....	49
Figura 4 -	Ecocardiograma bidimensional que demonstra quatro padrões de hipertrofia ventricular em gatos com CMH.....	50
Figura 5 -	Arquitetura celular do coração de gatos com CMH.....	51
Figura 6 -	Miocárdio ventricular esquerdo de dois gatos com CMH.....	52
Figura 7 -	Arteriosclerose da artéria coronária intramural no VE em três gatos com CMH.	52
Figura 8 -	Forma esquemática da função diastólica avaliada através do Doppler do fluxo da via de entrada de VE (válvula mitral).....	60
Figura 9 -	Centrifugação das amostras de sangue. Centrífuga da marca Sorvall e modelo Legend RT.....	76
Figura 10 -	Mensuração do pro-ANP.....	77
Figura 11 -	Mensuração do cTnl.....	78

Figura 12 -	Estudo do ventrículo esquerdo pelo Modo M em corte transversal à altura dos músculos papilares.....	83
Figura 13 -	Estudo da aorta e do átrio esquerdo pelo modo M em corte longitudinal.....	84
Figura 14 -	Estudo da aorta e do átrio esquerdo pelo modo bidimensional em corte transversal.....	85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Cardiopatias idiopáticas em felinos (1997 a 2007).....	37
Gráfico 2 -	Boxplot do NT-proBNP nos grupos – São Paulo – 2012.....	94
Gráfico 3 -	Boxplot do NT-proANP nos grupos – São Paulo – 2012.....	95
Gráfico 4 -	Boxplot da troponina cardíaca I nos grupos – São Paulo – 2012.....	95
Gráfico 5 -	Boxplot da endotelina nos grupos – São Paulo – 2012.....	96
Gráfico 6 -	Curva ROC de NT-proBNP para a hipertrofia – São Paulo – 2012.....	98
Gráfico 7 -	Curva ROC da Troponina (cTnI) para a mutação – São Paulo – 2012..	98
Gráfico 8 -	Dispersão entre NT-proBNP e SIVd – São Paulo – 2012.....	104
Gráfico 9 -	Dispersão entre NT-proBNP e PLVEd.....	105
Gráfico 10 -	Dispersão entre troponina e DVEs.....	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012.....	94
Tabela 2 -	Comparação entre pares de grupos (valores de p) – São Paulo – 2012.....	96
Tabela 3 -	Estatística descritiva para mutação e valores de p dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012.....	97
Tabela 4 -	Estatística descritiva para presença de hipertrofia e valores de p dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012.....	97
Tabela 5 -	Pontos de Corte do NT-proBNP para hipertrofia e da cTnl para a mutação São Paulo – 2012.....	99
Tabela 6 -	Associação do NT-proBNP categorizada com os grupos, a partir dos valores da curva ROC – São Paulo – 2012.....	100
Tabela 7 -	Associação da cTnl categorizada com os grupos, a partir dos valores da curva ROC – São Paulo – 2012.....	100
Tabela 8 -	Associação do NT-proBNP categorizada com os grupos, a partir dos valores de referência – São Paulo – 2012.....	101
Tabela 9 -	Associação da cTnl categorizadas com os grupos, com valores de referência – São Paulo – 2012.....	101
Tabela 10 -	Associação do NT-proANP categorizada com os grupos, a partir dos valores da referência – São Paulo – 2012.....	102
Tabela 11 -	Correlação de Spearman entre parâmetros ecocardiográficos e marcadores cardíacos – São Paulo – 2012.....	103

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A -	Termo de ciência e compromisso entregue para os proprietários assinarem -São Paulo – 2012.....	124
APÊNDICE B -	Identificação dos animais - São Paulo – 2012.....	125
APÊNDICE C –	Medidas das pressões arteriais sistêmicas e avaliações do exame radiográfico dos animais - São Paulo – 2012.....	127
APÊNDICE D –	Parâmetros eletrocardiográficos – São Paulo – 2012.....	129
APÊNDICE E –	Parâmetros ecocardiográficos do estudo do ventrículo esquerdo – São Paulo – 2012.....	132
APÊNDICE F –	Parâmetros ecocardiográficos do estudo do átrio esquerdo – São Paulo – 2012.....	135
APÊNDICE G –	Parâmetros ecocardiográficos do Doppler pulsado – São Paulo – 2012.....	137
APÊNDICE H –	Parâmetros ecocardiográficos do Doppler colorido – São Paulo – 2012.....	139
APÊNDICE I –	Concentrações dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012	141

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – Estatísticas descritivas para cada grupo e valores de p dos dados de identificação – São Paulo – 2012.....	143
ANEXO B – Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos dados da anamnese – São Paulo – 2012.....	144
ANEXO C - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos dados de exame físico – São Paulo – 2012.....	146
ANEXO D - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos exames laboratoriais – São Paulo – 2012.....	149
ANEXO E - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p da bioquímica sérica, eletrólitos, glicemia e T4 total – São Paulo – 2012.	151
ANEXO F- Estatística descritiva geral e para cada grupo e valores de p da pressão arterial sistêmica – São Paulo – 2012.....	153
ANEXO G- Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecocardiográficos... – São Paulo – 2012.....	154
ANEXO H - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p das medidas eletrocardiográficas.....	157
ANEXO I - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p das medidas dos exames radiográficos – São Paulo – 2012.....	158

ANEXO J - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecocardiográficos do estudo de VE – São Paulo – 2012....	159
ANEXO K - Comparações múltiplas entre pares de grupos dos parâmetros ecocardiográficos (valores de p).....	161
ANEXO L - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecocardiográficos do AE – São Paulo – 2012.....	162
ANEXO M – Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros dopplerecocardiográficos – São Paulo – 2012.....	163

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
ALT	Alanino aminotransferase
ANP	Peptídeo natriurético tipo A
Ao	Aorta
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
BC	Biomarcador cardíaco
BCs	Biomarcadores cardíacos
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CM	Cardiomiopatia
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
CMs	Cardiomiopatias
Comp. QRS	Complexo QRS
cTnI	Troponina cardíaca I
CVM	Cúspides da valva mitral
D	Direita
DD	Disfunção diastólica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DVEd	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DVEs	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

E	Especificidade
ECG	Exame eletrocardiográfico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetracético
EEC	Ecocardiografia convencional
ET	Endotelina
ET-1	Endotelina tipo 1
ET-2	Endotelina tipo 2
ET-3	Endotelina tipo 3
F	Teste exato de Fisher
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
Fej	Fração de ejeção
Fl. Aort. Vel. Máx	Velocidade máxima do fluxo aórtico
Fl. Aort.	Fluxo aórtico
Fl. Pulm. Vel. Máx	Velocidade máxima do fluxo pulmonar
Fl. Pulm.	Fluxo pulmonar
FMVZ-USP	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
FS	Fração de encurtamento
GGT	Gamaglutamiltransferase
GIA	Grupo IA- com mutação e com hipertrofia cardíaca
GIB	Grupo IB - com mutação e sem hipertrofia cardíaca
GIIA	Grupo IIA - sem mutação e com hipertrofia cardíaca
GIIB	Grupo IIB - sem mutação e sem hipertrofia cardíaca
Grad	Gradiente de pressão

HOVET	Hospital Veterinário
HVE	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
iECA	Inibidores de enzima conversora de angiotensina
IIQ	Intervalo interquartilico
IM	Isquemia miocárdica
Insuf.	Insuficiência
Int. QT	Intervalo QT
MAS	Movimento anterior sistólico da valva mitral
MC	Maine Coon
MH	Medicina humana
MYBPC3	Gene miosina ligada à proteína C
n	Número de animais
Nt-proANP	Aminoterminal peptídeo natriurético atrial
Nt-proBNP	Aminoterminal peptídeo natriurético tipo B
OVSVE	Obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo
p	Nível descritivo do teste
PAS	Pressão arterial sistêmica
PCR	Reação em cadeia polimerase
PN	Peptídeo natriurético
PNC	Peptídeo natriurético tipo C
PND	Peptídeo natriurético tipo dendroaspi
PNs	Peptídeos natriuréticos

PNV	Peptídeo natriurético tipo ventricular
PPVE	Parede posterior (ou livre) do ventrículo esquerdo
PVEd	Espessura da parede posterior (ou livre) do ventrículo esquerdo na diástole
PVEs	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole
r	Correlação
Relação E/A VM	Relação das ondas E e A da válvula mitral
RET-A	Receptor de endotelina subtipo A
RET-B	Receptor de endotelina B
RET-C	Receptor de endotelina tipo C
RM	Regurgitação mitral
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RPM	Rotações por minuto
RPN	Receptores específicos de peptídeos natriuréticos
S	Sensibilidade
S c/ MM	Sinusal com marcapasso migratório
Seg. ST	Segmento ST
Seg.PR	Segmento PR
SIV	Septo interventricular
SIVd	Espessura do septo interventricular na diástole
SIVd/PVEd	Relação septo-parede
SIVs	Espessura do septo interventricular na sístole
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
T4	Tiroxina T4 total

TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TS c/ MM	Taquicardia sinusal com marcapasso migratório
TS	Taquicardia sinusal
TSBRDI	Taquicardia sinusal com bloqueio de ramo direito incompleto
VCI	Departamento de Cirurgia
VCM	Departamento de Clínica Médica
VE	Ventrículo esquerdo
Vel. Máx. Onda A VM	Velocidade máxima do fluxo da onda A da valva mitral
Vel. Máx. Onda E VM	Velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral
VHS	<i>Vertebral Heart Size</i>
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	28
2 OBJETIVOS	31
3 REVISÃO DE LITERATURA	32
3.1 AS CARDIOMIOPATIAS	32
3.2 A CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA	33
3.2.1 Prevalência	36
3.2.2 Etiologia	39
3.2.3 Patofisiologia	41
3.2.4 Apresentação clínica	46
3.2.5 Aspectos anatomomorfológicos	48
3.2.6 Diagnóstico	53
3.3 BIOMARCADORES CARDÍACOS	61
3.3.1 Peptídeos natriuréticos	63
3.3.2 Troponina	67
3.3.3 Endotelina	69
4 MATERIAL E MÉTODO	71
4.1 LOCAL	71
4.2 ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS	71
4.2.1 Classificação da população dos gatos Maine Coon estudados	72
4.3 ANAMNESE E EXAME FÍSICO	72
4.4 EXAMES LABORATORIAIS	73
4.4.1 Hemograma	73
4.4.2 Glicemia	74
4.4.3 Bioquímica Sérica	74
4.4.4 Determinação do Hormônio Tireoidiano T4	74
4.4.5 Genotipagem	75
4.5 MENSURAÇÃO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS	75
4.6 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	78
4.7 AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA	79
4.8 EXAME RADIOGRÁFICO	80

4.9 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL.....	81
4.9.1 Estudo do Ventrículo Esquerdo.....	82
4.9.2 Avaliação do Átrio Esquerdo.....	83
4.9.3 Avaliação Doppler.....	85
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	86
5 RESULTADOS	89
5.1 IDENTIFICAÇÃO DOS ANIMAIS.....	89
5.2 ANAMNESE E EXAME FÍSICO.....	89
5.3 EXAMES LABORATORIAIS.....	90
5.3.1 Hemograma, bioquímica sérica, eletrólitos, glicemia e T4 total.....	90
5.3.2 Genotipagem.....	91
5.4 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	91
5.5 AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA.....	91
5.6 EXAME RADIOGRÁFICO.....	91
5.7 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA.....	92
5.8 DETERMINAÇÃO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS.....	93
6 DISCUSSÃO	106
7 CONCLUSÕES	110
REFERÊNCIAS	111
APÊNDICES	124
ANEXOS	143

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca mais frequentemente diagnosticada em gatos e caracterizada por aumento da massa cardíaca associado à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (HVE), que pode atingir diferentes porções do septo interventricular (SIV) e/ou da parede posterior (ou livre) do ventrículo esquerdo (PPVE). Estas alterações podem ser acompanhadas pela dilatação do átrio esquerdo (AE), pela hipertrofia ventricular direita e por sobrecarga atrial direita. Pode ocorrer, também, a forma obstrutiva da CMH que está associada à obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo (OVSVE) (FERASIN, 2012).

Em estudo realizado por Kittleson, Meurs e Kittleson (1998), padrão compatível com herança autossômica dominante com 100% de penetrância foi observado numa família de gatos da raça Maine Coon (MC) com uma forma hereditária de CMH, similar à CMH familiar humana, em que a mutação do gene do sarcômero é a responsável pela doença.

Sampedrano et al. (2009) realizaram um estudo prospectivo correlacionando a mutação do gene miosina ligada à proteína C (MYBPC3) com as características fenotípicas, principalmente dos animais heterozigotos, por meio de estudo por imagem Doppler tecidual e exame ecocardiográfico convencional (EEC) em gatos da raça MC. A pesquisa demonstrou que a ocorrência de heterozigotos para a mutação MYBPC3 não pode ser sistematicamente associada à ocorrência de HVE e disfunção diastólica (DD). Constatou-se também que alguns gatos heterozigotos vivem por muitos anos sem apresentar indícios de CMH ou, então, apresentam apenas uma disfunção diastólica regional. Porém, os autores indicam a necessidade de mais estudos para se estabelecer a correlação entre genótipo e fenótipo (alterações ecocardiográficas) em animais idosos.

O EEC é o método de eleição para o diagnóstico definitivo da CMH, pois avalia a anatomia e função cardíacas (SCHWARTZ, 2003). Porém, infelizmente as técnicas ultrassonográficas convencionais não são consideradas sensíveis para detectar alterações precoces da função miocárdica (CHETBOUL et al., 2004).

Em 1998, os *National Institutes of Health* definiram os biomarcadores como “uma característica que é objetivamente mensurada e avaliada como indicador normal de processos biológicos, de processos patológicos ou como resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica” (ATKINSON et al., 2001). Durante décadas, uma grande variedade de biomarcadores cardíacos (BCs) foi descoberta e estudada. Esses marcadores podem ser substâncias envolvidas numa resposta sistêmica neurohumoral para insuficiência cardíaca (como os peptídeos natriuréticos, angiotensina II e a endotelina), ou substâncias que são liberadas pelo tecido miocárdico em resposta a uma injúria (por exemplo: a isoenzima creatinoquinase e as troponinas). Na última década, incrementou-se de modo marcante, na medicina humana (MH), o uso de biomarcadores para o diagnóstico de doenças cardíacas e da insuficiência cardíaca (IC) (BOSWOOD, 2004).

Os peptídeos natriuréticos ANP (peptídeo natriurético tipo A) e BNP (peptídeo natriurético tipo B) têm ações fisiológicas geralmente opostas às exercidas pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O ANP e o BNP induzem natriurese e diurese por inibirem o transporte tubular de sódio; mediam o relaxamento das arteríolas sistêmicas e pulmonares diminuindo, respectivamente, a resistência vascular sistêmica e pulmonar. Os peptídeos natriuréticos inibem a liberação de renina pelos rins e da aldosterona pelo córtex da adrenal (SISSON, 2004).

Segundo Wilkins, Redondo e Brown (1997), os peptídeos natriuréticos (PNs) são liberados na circulação, como resultado do estresse miocárdio dos átrios (o ANP) e ventrículos (o BNP). O estímulo primário para a liberação de ANP é a pressão transmural atrial, entretanto, a sua síntese torna-se aumentada com a hipertrofia de miócitos cardíacos (YASUE et al., 1994). O aumento da concentração de BNP na circulação ocorre em pacientes com IC crônica, principalmente pelo estresse da parede ventricular e pelo aumento da pressão, pois os miócitos expressam e liberam PNs em resposta ao aumento de pressão e sobrecarga de volume (MORO; BERLAN, 2006; FOX et al., 2008). Diversos estudos têm demonstrado que os PNs são marcadores úteis de disfunção ventricular esquerda (FINE; DECLUE; REINERO, 2008).

Na medicina veterinária, os PNs têm sido validados como testes diagnósticos úteis no diagnóstico da IC, das cardiomiopatias ocultas, da doença degenerativa da

valva mitral e na distinção entre dispneia de origem cardíaca congestiva e respiratória (DEFRANCESCO et al., 2007; PROSEK et al., 2007; BOSWOOD et al., 2009; FINE; DECLUE; REINERO, 2008; OYAMA et al., 2009).

A troponina cardíaca I (cTnI) é um importante biomarcador cardíaco (BC), altamente sensível e específico para o diagnóstico de infarto miocárdico em pacientes humanos. A cTnI é uma proteína cardíaca miofibrilar intracelular, liberada na circulação quando existe perda da integridade de miócitos cardíacos, sendo, portanto, um marcador de morte celular e necrose. Quando ocorre morte simultânea de um significativo número de miócitos cardíacos, há liberação de uma quantidade maior de cTnI na circulação (SLEEPER; CLIFFORD; LASTER, 2001; BOSWOOD, 2004).

A endotelina (ET) é um peptídeo vasoconstrictor potente e sua concentração plasmática aumenta em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sendo que esse aumento se correlaciona com o grau de alteração hemodinâmica e funcional (MCMURRAY et al., 1992; PACHER et al., 1993). Outros efeitos da endotelina incluem proliferação celular, constrição vascular de musculatura lisa, hipertrofia de miócitos cardíacos e ativação de fibroblastos cardíacos, que se associam às manifestações clínicas da IC e remodelamento patológico do coração (SHUBEITA et al., 1990; GUARDA et al., 1993; BOGOYEVITCH et al., 1994).

No presente estudo, gatos da raça MC geneticamente testados para a mutação MYBPC3 foram avaliados por meio de exame eletrocardiográfico (ECG), EEC, radiografia digital, mensuração de pressão arterial sistêmica (PAS), determinação dos biomarcadores cardíacos aminoterminal peptídeo natriurético atrial (NT-proANP), aminoterminal peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), cTnI e ET. A detecção da CMH precoce, antes do desenvolvimento de hipertrofia, foi o grande interesse deste estudo, já que a identificação de gatos afetados permite sua exclusão dos programas de cruzamentos e pode auxiliar no início do tratamento médico para prevenir o desenvolvimento de IC. Alterações nos BCs, antes do desenvolvimento de alterações detectáveis na EEC, podem auxiliar no diagnóstico precoce da afecção, justificando a realização deste trabalho.

2 OBJETIVOS

Determinar os biomarcadores cardíacos NT-proANP, NT-proBNP, cTnI e ET-1 em gatos portadores e em gatos não portadores da mutação MYBPC3 e confrontar os resultados de cada grupo com as manifestações fenotípicas avaliadas por meio da EEC. Determinar, assim, valores de corte para os BCs, bem como as sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos dos BCs estudados.

A hipótese desse trabalho é se os BCs podem ser usados para o diagnóstico precoce do desenvolvimento da CMH.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 AS CARDIOMIOPATIAS

Segundo a *World Health Organization* e a *International Society and Federation of Cardiology* as cardiomiopatias (CMs) são definidas como doenças do miocárdio associadas à disfunção. As CMs são classificadas em dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificadas. Há ainda as CMs específicas que são doenças do músculo cardíaco que estão associadas a outra causa sistêmica ou a outras doenças do coração, como: cardiomiopatia (CM) isquêmica, CM valvar, CM hipertensiva, CM inflamatória (miocardites), CM metabólica (ex. hipertireoidismo), distrofias musculares (ex. Síndrome de Duchenne), doenças neuromusculares, reações tóxicas (ex. cardiomiopatia alcoólica) e CM do parto (RICHARDSON et al., 1996).

As CMs são as formas mais comuns de doenças cardíacas observadas em gatos. Estes pacientes apresentam um amplo espectro de anormalidades cardíacas estruturais e funcionais. Apesar das diversas tentativas para padronizar a classificação das várias formas de CM, não existe, ainda, um consenso entre os cardiologistas, já que os critérios de classificação são subjetivos e estão em constante evolução. Atualmente, a classificação das CMs é baseada principalmente na análise ecocardiográfica, embora haja uma variabilidade substancial fenotípica dentro de uma mesma forma de CM (FERASIN, 2012).

A CM restritiva é caracterizada por espessamento miocárdico e DD (fisiopatologia restritiva) e é a segunda forma mais comum de CM em gatos. A diversidade de fenótipos é ainda maior do que na CMH. Existem duas formas de CM restritiva (FOX, 2004): a miocárdica e a endomiocárdica. A forma miocárdica é caracterizada por enchimento restritivo, espessura normal ou discretamente aumentada de PPVE e SIV, função sistólica preservada e importante aumento biatrial (na maior parte das vezes), enquanto que a forma endomiocárdica, difere da anterior devido à presença de lesões fibróticas extensas, principalmente, no

ventrículo esquerdo (VE) ou podem se apresentar como grandes cicatrizes em ponte no lúmen ventricular (FOX, 2004; FERASIN, 2012).

A CM dilatada é caracterizada pela dilatação importante da câmara ventricular esquerda e diminuição da contratilidade de VE. Essa forma era frequente até que Pion et al. (1987) relataram a associação entre a deficiência de taurina e o desenvolvimento da doença. A maior parte dos casos de CM dilatada é reversível com a suplementação oral de taurina. No entanto, alguns casos de CM dilatada são diagnosticados em animais sem deficiência de taurina; casos esses que podem representar uma manifestação tardia de outra doença cardíaca, como a CMH (FERASIN, 2012).

A CM arritmogênica do ventrículo direito é caracterizada por infiltração de tecido adiposo e fibroso no miocárdio induzindo a dilatação de câmaras direitas, parede miocárdica fina e hipocinética; já as câmaras esquerdas acham-se pouco afetadas nesta forma de CM (HARVEY et al., 2005).

Como um número significativo de felinos apresentam CM com características que não são típicas de nenhum dos tipos descritos anteriormente, são comumente denominadas como "não classificadas" (FERASIN, 2009).

3.2 A CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Embora a fisiopatologia da CMH tenha sido descrita, inicialmente, por dois patologistas franceses, em meados do século 19, e por um patologista alemão, no início do século 20, ela continua a fascinar os pesquisadores (WIGLE et al., 1995). Desde então, com a introdução da ecocardiografia e análise genética, houve a constatação de que essa doença é composta por um amplo espectro anatômico, fisiopatológico, de história natural e de variabilidade genética. A CMH é considerada uma doença de difícil caracterização e existe controvérsia no seu diagnóstico (OMMEN, 2011).

Em 1970, Liu et al. avaliaram retrospectivamente as características "post-mortem" em gatos com doença adquirida que resultaram em ICC. As características patológicas encontradas na CMH felina avançada, como a HVE, fibrose ventricular

esquerda e dilatação do AE, foram descritas, mas o termo CMH não foi utilizado. A nomenclatura CM na medicina felina foi primeiramente descrita por Harpster¹ (1973 apud ABBOTT, 2010, p. 685). Publicações posteriores propuseram a classificação para a CM felina (HARPSTER, 1977 ; LIU, 1977) e, em 1980, a CMH foi detalhadamente descrita com suas alterações anatômicas e histológicas (VLEET; FERRANS; WEIRICH, 1980). Liu e Tilley (1980) propuseram que a CMH felina poderia representar um modelo da doença humana. Em 1983, Liu, Roberts e Maron realizaram a comparação dos achados morfológicos da CMH entre humanos, gatos e cães. Os estudos ecocardiográficos com a CMH foram detalhados por Fox, Liu e Maron (1995). Motivados pela descoberta de um animal com CMH numa colônia de gatos MC (KITTLESON; MEURS; KITTLESON, 1998; KITTLESON et al., 1999), Meurs et al. (2005) iniciaram os estudos da CMH felina de origem familiar, que resultou na descoberta da mutação do gene MYBPC3.

Segundo o *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force* (2011), no homem, a CMH é uma doença caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda, porém sem dilatação da câmara ventricular, na ausência de outra doença cardíaca ou sistêmica que, por si só, produza hipertrofia evidente, com exceção daqueles pacientes que possuem genótipo positivo, porém fenotipicamente sem hipertrofia manifesta (GERSH et al., 2011).

Em humanos, o diagnóstico diferencial da CMH é feita com a cardiopatia hipertensiva e com a remodelação fisiológica associada ao treinamento atlético - "coração de atleta" (MARON; PELLICCIA, 2006). Em alguns pacientes, ocorrem concomitantemente expressões morfológicas de CMH e outras doenças que causam hipertrofia moderada de VE, como ocorre em pacientes idosos, que apresentam hipertrofia do VE e histórico de hipertensão arterial sistêmica. Nesses casos, a coexistência de CMH, muitas vezes, deve ser considerada e o diagnóstico de CMH pode ser concluído por meio da identificação de uma mutação do sarcômero ou inferido, a partir de um acentuado aumento na espessura de VE e/ou OVSVE com movimento sistólico anterior da valva mitral (MAS) (GERSH et al., 2011).

¹ Harpster N. Acquired heart disease in the cat. In: 40th Annual Meeting of the American Animal Hospital Association. San Antonio (TX), April 8–13, 1973. Southbend (IN): American Animal Hospital Association. p. 118.

Doenças metabólicas de armazenamento ou infiltrativas em bebês, crianças e adultos jovens com HVE podem assemelhar-se à CMH quando diagnosticada clinicamente, como por exemplo, a doença mitocondrial (COX et al., 2006) e doença de Fabry (MONSERRAT et al., 2007).

A doença mitocondrial é causada por uma alteração genética que resulta em déficit na produção de adenosina trifosfato (ATP), afetando, portanto, diversos sistemas e possui um largo espectro de fenótipos clínicos; os cardiomiócitos são particularmente vulneráveis devido à grande exigência energética. Essa doença pode se manifestar como uma cardiomiopatia dilatada ou CMH (COX et al., 2006; LIMONGELLI et al., 2012).

A doença de Fabry é uma doença genética caracterizada pela deficiência da enzima alfa-galactosidase, ocasionando problemas multissistêmicos (MONSERRAT et al., 2007). O envolvimento cardíaco na doença de Fabry está relacionada com o acúmulo de globotriaosilceramida (substância adiposa) no miocárdio, nas válvulas e nos tecidos de condução, determinando, respectivamente, aumento na espessura da parede, espessamento da valva mitral e falha no sistema de condução (LINHART et al., 2001).

Em princípio, nos humanos, considera-se que qualquer grau de espessura da parede é compatível com a presença da base genética para CMH, e que há uma parcela dos afetados composta por membros da família com mutações causadoras da doença do sarcômero, mas sem evidência do fenótipo da doença (isto é, HVE) (HO et al., 2010). Esses indivíduos são geralmente referidos como sendo "genótipo positivo/fenótipo negativo". Além disso, apesar de uma infinidade de padrões e de distribuição de HVE (incluindo hipertrofia difusa e hipertrofia importante), tem sido relatado, em aproximadamente um terço dos pacientes, o espessamento segmentar da parede envolvendo apenas uma pequena parte do ventrículo esquerdo, porém com massa de VE normal (MARON et al., 2009). Assim, o diagnóstico clínico de HCM também pode ser reforçado por outras características típicas, tais como história familiar da doença, manifestações cardiovasculares, taquiarritmias ou anormalidades eletrocardiográficas (MARON, 2002).

3.2.1 Prevalência

A CMH tem uma prevalência relatada de 0,1% - 0,2% na população humana em geral e é apontada como a causa mais comum de morte súbita em jovens, embora muitos pacientes apresentem vida normal (OMMEN, 2011).

No estudo de Liu (1977), foram registrados 5,2% casos de CMH em 4.933 necrópsias, realizadas no *The Animal Medical Center (New York)* entre 1962 e 1977. Segundo Fox (1999), a CMH foi diagnosticada em 27 a 64% dos gatos examinados por EC com suspeita de doença cardíaca na mesma instituição, porém entre 1985 e 1997.

Num estudo retrospectivo, com 106 gatos, realizado por Ferasin et al. (2003), entre setembro de 1994 e setembro de 2001 no *Feline Centre of the University of Bristol*, a CMH foi a forma mais comum de cardiomiopatia idiopática diagnosticada em 57,5% dos casos, seguido pela cardiomiopatia restritiva com 20,7%, pela cardiomiopatia dilatada com 10,4% e pela cardiomiopatia não classificada com 10,4%.

A idade dos animais afetados varia de três meses a 17 anos (FOX; LIU; MARON, 1995; KITTLESON; MEURS; KITTLESON, 1998; FOX, 1999), sendo a idade média de 4,8 anos (FOX; LIU; MARON, 1995).

Machos são mais comumente acometidos (LIU, 1977; VLEET; FERRANS; WEIRICH, 1980; LIU et al., 1993; FOX, 1999).

Segundo estudo realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET-FMVZ-USP), entre 1997 e 2007, quando foram atendidos 85 gatos, 52% apresentavam a CMH, como pode ser observado no quadro 1.

Neste mesmo estudo, observou-se que dentre as cardiopatias idiopáticas dos felinos, a CMH representa 77% dos casos atendidos (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Cardiopatias idiopáticas em felinos (1997 a 2007)

Fonte: Relatórios do Hospital Veterinário da FMVZ-USP, 1997-2007

Legenda: CMH: cardiomiopatia hipertrófica; CMD cardiomiopatia dilatada; CMH+TEA: cardiomiopatia hipertrófica e tromboembolismo arterial; CMNC: cardiomiopatia não classificada; CMR: cardiomiopatia restritiva

Quadro 1 - Cardiopatias em Felinos (1997 a 2007)

(Continua)

Cardiopatias em Felinos (1997-2007)		
Doença	nº de casos	Porcentagem
CMH	44	52%
CMD	3	4%
CMH+HAS	1	1%
CMH+TEA	3	4%
CMNC	6	7%
CMR	2	2%
DEXTROPOSIÇÃO CARDÍACA	1	1%
DISPLASIA DE TRICÚSPIDE	2	2%
TEA	2	2%
TOF	1	1%
BAV 3	1	1%
CIV	2	2%
ESA	1	1%
INSUFICIÊNCIA MITRAL	4	5%
HIPERTROFIA CONCÊNTRICA DE VE	2	2%
HIPERTROFIA SEPTO	1	1%
IVCM	6	7%

(Conclusão)

ARRITMIA VENTRICULAR	1	1%
PDA	1	1%
PDA+ESA	1	1%
TOTAL	85	100%

Fonte: Relatórios do Hospital Veterinário da FMVZ-USP, 1997-2007

Legenda: CMH: cardiomiopatia hipertrófica; CMH+HAS: cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica; CMNC: cardiomiopatia não classificada; TEA: tromboembolismo arterial; BAV 3: bloqueio átrio-ventricular de 3º; ESA: estenose subaórtica; VE: ventrículo esquerdo; IVCm: insuficiência valvar crônica de mitral; PDA: persistência de ducto aórtico; CMD: cardiomiopatia dilatada; CMH+TEA: cardiomiopatia hipertrófica e tromboembolismo aórtico; CMR: cardiomiopatia restritiva; TOF: Tetralogia de Fallot; CIV: comunicação interventricular; PDA+ESA: persistência de ducto aórtico e estenose subaórtica

Rush et al. (2002) realizaram um estudo retrospectivo em Massachusetts (Estados Unidos da América) em que avaliaram 260 gatos com CMH, nesta população, a idade média foi de 5,6 anos, sendo 79,2% machos e 20,8% fêmeas.

Entre os pacientes felinos, a ocorrência familiar de CMH foi observada em diversas raças, como Persa, Pelo Curto Americano, Maine Coon, Ragdoll, e Sphynx (MARTIN et al., 1994; MEURS et al., 1997; KRAUS; CALVERT; JACOBS, 1999; MEURS, et al., 2007; SILVERMAN; STERN; MEURS, 2012).

Mary et al. (2010) pesquisaram a ocorrência da mutação MYBPC3 em 3.757 gatos de diversas raças, provenientes de 11 países europeus. Desses, 2.744 (73%) gatos eram da raça MC, sendo que 1.605 (58,5%) gatos não apresentavam a mutação (*wild-type*); 1.044 (38,0%) eram heterozigotos para a mutação e 95 (3,5%) homozigotos para a mutação; portanto, a prevalência da mutação nos gatos da raça MC foi de 41,5%. Não foi identificada a mutação em gatos de outras raças como Persa e Exótico. Realizou-se, também, um estudo paralelo em que 164 gatos da raça MC foram avaliados, ecocardiograficamente, a fim de confrontar os dados do EEC com o resultado do exame genético. Desses 164 gatos, 109 (66%) eram *wild-type*, 48 (30%) heterozigotos e sete (4%) homozigotos para a mutação, resultando numa prevalência de 34% da mutação. Porém, a presença de CMH pelo EEC foi constatada em apenas 12 (7%) gatos, dos quais 10 (83%) apresentavam mutação, sendo 50% em heterozigose e a mesma porcentagem em homozigose. Os autores concluíram que a presença da mutação tem associação positiva com o risco de

desenvolver a CMH. Porém, como foi constatada a ocorrência de HCM em dois gatos *wild-type*, os autores sugerem que outras mutações causais possam existir no *pool* genético dessa raça ou que há uma causa não genética de CMH em alguns gatos MC.

3.2.2 Etiologia

Um padrão compatível com herança autossômica dominante com 100% de penetrância foi observado numa família de gatos da raça MC, com uma forma hereditária de CMH, concluindo-se que a CMH em felinos é uma doença similar à CMH familiar humana, em que a mutação do gene do sarcômero é responsável pela doença (KITTELESON, MEURS; KITTLESON, 1998).

Meurs et al. (2005) realizaram o sequenciamento do ácido desoxirribonucleico (DNA) de gatos da raça MC e as alterações encontradas foram avaliadas quanto à evidência de que houve mudança do aminoácido produzido. Identificou-se, assim, a mudança de um único par de bases (G-guanina para C-citosina) no gene MYBPC3 felino em gatos afetados com a CMH que, computacionalmente, alterou a conformação da proteína deste gene e resultou em desorganização sarcomérica, ou seja, observou-se que uma mutação causal no gene MYBPC3 felino resulta no desenvolvimento de CMH familiar.

A ocorrência de CMH em gatos MC sem esta mutação tem sido relatada, sugerindo que outras mutações causais possam existir no *pool* genético dessa raça ou que há uma causa não genética de CMH (ABBOTT, 2010; MARY et al., 2010). Uma mutação genética associada à CMH em gatos da raça Ragdoll também foi identificada (MEURS et al., 2007).

Embora outros fatores etiológicos não possam ser excluídos, as evidências disponíveis sugerem que CMH felina, provavelmente, tem uma base genética (ABBOTT, 2010).

O mecanismo pelo qual as mutações genéticas podem levar ao desenvolvimento da hipertrofia não foi estabelecido. Postula-se que as proteínas sarcoméricas alteradas são as responsáveis pela disfunção da fibra muscular. De

fato, há dados adquiridos a partir de estudos *in vitro* que fornecem evidência de função contrátil diminuída na CMH (TARDIFF, 2005).

Baseados nos dados de genótipo e fenótipo, a CMH em humanos é considerada como uma entidade mórbida causada por mutações dominantes autossômicas em genes que codificam componentes proteicos do sarcômero e seus constituintes (BOS; TOWBIN; ACKERMAN, 2009). A diversidade intergenética é agravada pela heterogeneidade intragene considerável, com mais de 1400 mutações identificadas entre pelo menos oito genes. As evidências suportam a ideia de que a grande maioria dos genes e mutações responsáveis pela CMH codificam proteínas associadas ao sarcômero, traduzindo-se na quantidade volumosa de literatura publicada sobre CMH em mais de 50 anos da sua descoberta (GERSH et al., 2011). No entanto, o caminho da mutação para a expressão da doença não é compreendida completamente (OMMEN, 2011).

A CMH é herdada num padrão autossômico dominante e estima-se que até 60% a 70% dos pacientes humanos portadores de CMH possam ter outro membro da família afetado. A maior parte dos trabalhos sugere que as mutações alteram a função do sarcômero e, secundariamente, causam hipertrofia e fibrose. As anormalidades potenciais incluem a alteração da estrutura da proteína que pode alterar as interações delicadas, a sensibilidade aos reguladores, tais como cálcio ou de adenosina trifosfato, prejudicar o metabolismo da energia e diminuir a força ou a velocidade de contração dos miócitos (OMMEN, 2011).

Além do potencial patogênico das diversas mutações ser variável, acredita-se que outros fatores também determinam as consequências do genótipo anormal. Isso pode ser visto com membros da família que compartilham uma mutação que pode variar muito no resultado clínico e gravidade da doença. É provável que essa expressividade genética variável, observada em humanos, esteja relacionada com fatores como a heterogeneidade patogênica das mutações; com a presença de co-modificadores genéticos e influências epigenéticas que, possivelmente, incluem o meio ambiente (MARIAN, 2010). É possível que os felinos com CMH compartilhem dessas características e, apesar dos progressos consideráveis, o entendimento mais completo da doença ainda é um desafio (ABBOTT, 2010).

3.2.3 Patofisiologia

A patofisiologia da CMH é complexa e consiste em várias anormalidades inter-relacionadas, incluindo OVSVE, disfunção diastólica, regurgitação mitral, isquemia miocárdica e arritmias (MARON, 2002). É importante distinguir entre as formas obstrutivas e não obstrutivas da CMH, porque as estratégias de tratamento são dependentes da presença ou ausência de sintomas causados pela obstrução.

Obstrução da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

A via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) é constituída pelo septo interventricular, cranialmente, e pela cúspide da valva mitral (CVM), caudalmente (FOX, 1999).

O mecanismo de obstrução do fluxo envolve a hipertrofia septal basal e é mediada pelo deslocamento da válvula mitral anteriormente para a VSVE, de tal modo que a CVM pode entrar em contato com o septo. O fluxo acelerado em todo o septo hipertrofiado basal (figura 1) arrasta a CVM, fazendo com que ocorra o MAS (SHERRID et al., 2000). A obstrução muscular também pode estar presente na região médio cavitária, ocasionalmente, devido à hipertrofia dos músculos papilares adjacentes ao septo; ou devido à inserção do músculo papilar anômalo na cúspide anterior da valva mitral (MARON; NISHIMURA; DANIELSON, 1998).

Figura 1 - Coração de um gato com CMH obstrutiva - a seta indica a obstrução da via de saída de VE.

Fonte: Fox, 2003

Na CMH em humanos, é o pico instantâneo do gradiente da VSVE, ao invés do gradiente médio, que influencia nas decisões de tratamento. Até um terço dos pacientes com CMH tem obstrução sub-basal (de repouso), condição definida com gradientes ≥ 30 mm Hg. O outro terço ou mais dos pacientes tem gradientes lábeis fisiologicamente provocados, ou seja, <30 mm Hg em repouso e ≥ 30 mm Hg com provocação fisiológica (exercício). O terço final é composto por pacientes com a forma não obstrutiva da CMH (gradientes <30 mm Hg em repouso e com provocação) (MARON et al., 2006). Na MH, gradientes ≥ 50 mm Hg, em repouso ou com provocação, representam o limite convencional para intervenção cirúrgica, caso os sintomas não possam ser controlados com medicamentos (GERSH et al., 2011). A obstrução da VSVE está presente em aproximadamente 70% dos pacientes humanos portadores de cardiomiopatia hipertrófica em repouso ou com obstrução provocativa (MARON et al., 2006).

Segundo estudo de Fox, Liu e Maron (1995), a OVSVE ocorre em 42% dos gatos com CMH; sendo que ela varia de não significativa a grave (25 a 110 mmHg).

A OVSVE aumenta, potencialmente, a pressão interventricular sistólica e o estresse na parede miocárdica, que exacerbam a isquemia subendocárdica, elevam a demanda miocárdica de oxigênio e estimulam a hipertrofia ventricular (FOX, 1999). Ela pode, ainda, produzir sintomas por vários mecanismos; o débito cardíaco limitado resulta em sintomas de esforço, tais como dispneia ou pré-síncope; a alta carga de contração imposta pela obstrução afeta o relaxamento e o enchimento ventricular diastólico; a insuficiência mitral, associada à obstrução, pode causar elevação adicional da pressão atrial esquerda (OMMEN, 2011).

A disfunção diastólica

A disfunção diastólica é uma anormalidade fisiopatológica importante na CMH que afeta o relaxamento ventricular e a rigidez da câmara (WIGLE et al., 1995). A redução da capacidade do relaxamento ventricular é resultado da resistência da contração sistólica causada pela OVSVE e da não uniformidade da contração e relaxamento ventricular, devido à inativação retardada ocasionada pela recaptação anormal do cálcio intracelular. A hipertrofia marcante do miocárdio resulta num aumento da rigidez da câmara. A isquemia miocárdica difusa pode, ainda, afetar tanto o relaxamento como a inflexibilidade/rigidez da câmara (GERSH et al., 2011).

Alteração da função diastólica é evidente em todos os pacientes com CMH e pode estar presente mesmo antes do início da hipertrofia em pacientes portadores de mutações específicas associadas à CMH (OMMEN, 2011).

A função diastólica normal do coração, que é caracterizada principalmente pelo relaxamento ventricular, permite o enchimento dos ventrículos sem que haja aumento na pressão intra-atrial. Na diástole, o enchimento do coração, ocorre em duas fases distintas: a primeira fase que resulta da combinação do relaxamento miocárdico ativo, do recuo passivo elástico dos ventrículos e pela diferença de pressão entre átrio e ventrículos que leva à abertura das valvas atrioventriculares e passagem do fluxo sanguíneo do átrio para o ventrículo, que corresponde, aproximadamente, a 80% do enchimento ventricular; e a segunda fase, que equivale ao enchimento dos 20% restantes, ocorre graças à contração do miocárdio atrial. Para cada movimento cardíaco há um equilíbrio entre as duas fases que dependem do relaxamento ativo, da elasticidade natural do miocárdio e do gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo. Em pacientes com DD, o relaxamento do miocárdio está diminuído; sendo assim, esse equilíbrio fica alterado. Se a DD continua a piorar, a pressão atrial aumenta para manter o enchimento ventricular e o aumento do gradiente de pressão átrio-ventricular altera o padrão do fluxo sanguíneo diastólico (OYAMA, 2004).

A DD é o principal mecanismo fisiopatológico responsável pelas manifestações clínicas da CMH. A função diastólica é um processo dependente de energia para que ocorra o relaxamento miocárdico. Na maioria dos pacientes com CMH, o desempenho sistólico global é normal ou hiperdinâmico, mas o relaxamento miocárdico é retardado e a complacência ventricular diminuída, resultando em elevadas pressões de enchimento quando os volumes ventriculares são normais ou diminuídos (FOX, 1999). O aumento da pressão de enchimento ventricular pode resultar em congestão venosa pulmonar e edema. A elevação crônica da pressão de enchimento ventricular contribui para o aumento atrial (ABBOTT, 2010).

Regurgitação Mitral

A regurgitação mitral (RM) é um achado comum em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, principalmente naqueles com obstrução do fluxo por causa do MAS. No entanto, anormalidades intrínsecas da valva mitral também podem ocorrer. Quando o deslocamento da cúspide anterior da valva mitral ocorre

durante o MAS, resulta um jato de RM dirigido caudalmente, cuja intensidade é proporcional ao grau da obstrução da VSVE (Figura 2), sendo que a gravidade da insuficiência mitral pode ser proporcional ao grau de obstrução VSVE e pode desempenhar um papel primordial na manifestação de dispneia em alguns pacientes. Quando o jato de RM é dirigido cranialmente, a causa principal deve ser intrínseca à valva mitral, como por exemplo, no prolapso da valva mitral (OMMEN, 2011).

Figura 2 - Desenho esquemático da CMH em sístole. A cúspide mitral é distorcida em direção ao septo (MAS-indicada com a seta preta), resultando na OVSVE e, caudalmente, a RM

Fonte: Ommen, 2011

Isquemia Miocárdica

A isquemia miocárdica (IM) grave e até mesmo o infarto podem ocorrer na CMH (MARON et al., 2009b), porém a IM não está relacionada à doença aterosclerótica da artéria coronária, mas sim à incompatibilidade de oferta e demanda de oxigênio pelos cardiomiócitos. Pacientes com CMH de qualquer idade têm aumento da demanda de oxigênio causado pela hipertrofia (MARON et al., 1986).

O aumento da espessura da parede do VE, associado às alterações na morfologia das redes capilares e a outros fatores provocadores (como por exemplo,

o aumento da frequência cardíaca, o aumento da pós-carga e a diminuição da pressão de perfusão) podem ocasionar a IM (OMMEN, 2011).

A IM contribui de forma importante para a fisiopatologia da cardiomiopatia hipertrófica, pois mesmo entre os pacientes jovens e assintomáticos, a maioria tem evidências de estresse induzido por anormalidades de perfusão miocárdica durante o exame com cintilografia. A IM pode também predispor à fibrose miocárdica (OMMEN, 2011).

IM regional acontece em pacientes felinos com CMH e é frequentemente associada à fibrose miocárdica (CESTA et al., 2005). A IM pode ser secundária à doença coronária intramural arterial causada por hipertrofia do miocárdio, estando, geralmente, associada a arritmias malignas, bem como com disfunções sistólica e diastólica (FERASIN, 2012).

Embolia sistêmica

O tromboembolismo arterial é uma complicação comum na CMH felina e ocorre em 20 a 40% dos gatos afetados, sendo a aurícula esquerda, o local de eleição para formação. O alargamento da parede do AE induz uma lesão endotelial e exposição do colágeno subendotelial, o que pode predispor a formação do trombo (RUSH, 1998).

O aumento da agregação plaquetária natural nos felinos também é um fator predisponente à formação de trombos. Uma vez que o trombo foi formado, a circulação sanguínea se encarrega de carregá-lo a pontos distantes de onde foi formado. Aproximadamente 90% dos trombos alojam-se na aorta terminal, próximo à trifurcação da aorta (RUSH, 1998; SCHWARTZ, 2003). Outras localizações dos trombos incluem membros torácicos, rins, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. Alguns gatos com aumento significativo de coração direito podem desenvolver trombo no átrio direito, resultando em tromboembolismo pulmonar (RUSH, 1998).

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Um pequeno número (<5%) dos pacientes portadores de CMH irá desenvolver um "estágio final" em que há sintomas progressivos de ICC como intolerância ao exercício. Embora existam alguns pacientes que simplesmente têm fisiologia restritiva, o "estágio final" refere-se geralmente a pacientes nos quais a aparência morfológica do ventrículo é semelhante ao de uma cardiomiopatia dilatada (HARRIS

et al., 2006). O prognóstico nesses casos é ruim, com alto risco de morte devido à ICC ou arritmias (OMMEN, 2011).

Em humanos, essa evolução estrutural e funcional ocorre espontaneamente devido à intensa morte de miócitos e da fibrose maciça para reposição de miócitos, associada a uma reserva vasodilatadora coronária comprometida e a uma isquemia miocárdica secundária, por microcirculação coronária anormal (MARON; SPIRITO, 1998).

Lesões semelhantes foram encontradas em gatos com CMH (MARON; SPIRITO, 1998; FOX, 1999). Essa fase terminal se assemelha à cardiomiopatia dilatada felina e está associada a uma insuficiência cardíaca refratária de mau prognóstico (FOX, 1999).

Arritmias

A fibrose miocárdica contribui para a arritmogênese devido ao aumento da excitação reentrante (PETERS; WIT, 1998). A regurgitação mitral predispõe às arritmias atriais, como complexos atriais prematuros, taquicardia e fibrilação atriais (SCHWARTZ, 2003).

A fibrilação atrial ocorre em até 30% dos pacientes humanos mais idosos e está associada à deterioração clínica, principalmente naqueles com OVSVE, sendo indicativa, geralmente, da progressão da doença (OLIVOTTO et al., 2001).

3.2.4 Apresentação clínica

O comitê da *Task Force 2011* recomenda que a CMH deva ser um diagnóstico clínico limitado aos pacientes nos quais (1) a expressão da doença manifesta (com hipertrofia do VE) parece estar restrita ao coração e (2) a mutação definitiva é de um gene de codificação de proteínas do sarcômero cardíaco (GERSH et al., 2011).

Como a CMH é uma doença cardíaca heterogênea com apresentação clínica diversificada, muitos dos afetados têm uma expectativa de vida normal, sem deficiência ou necessidade de intervenções terapêuticas importantes (CANNAN et al., 1995); por outro lado, em alguns pacientes, a CMH está associada a

complicações que podem resultar na progressão da doença ou morte prematura (MARON, 2002). No homem, quando a doença resulta em complicações significativas, existem três vias de progressão clínica (GERSH et al., 2011):

1 morte súbita por taquiarritmias ventriculares imprevisíveis, mais comumente em jovens assintomáticos com menos de 35 anos de idade (CANNAN et al., 1995), incluindo os atletas (MARON, 2003);

2 insuficiência cardíaca caracterizada por dispneia (com ou sem dor no peito) que pode ser progressiva, mesmo com uma função sistólica preservada e ritmo sinusal, ou, numa pequena proporção de pacientes, a IC pode avançar para a fase final com remodelamento de VE e disfunção sistólica causada por extensas cicatrizes no miocárdio (HARRIS et al., 2006);

3 fibrilação atrial, paroxística ou crônica, associada aos vários graus de insuficiência cardíaca (OLIVOTTO et al., 2001) e um aumento do risco de tromboembolismo sistêmico e derrames fatais e não fatais (GERSH et al., 2011).

Gatos com CMH podem apresentar diferentes tipos de manifestações. A ICC é a apresentação clínica mais comum, sendo o tromboembolismo arterial agudo frequente. Porém, muitos gatos com CMH são assintomáticos, sendo identificados durante os exames de rotina ou devido a outras doenças e á auscultação de sopro ou ritmo em galope (RUSH, 1998).

Segundo Liu, Tashjian e Patnaik (1970), os sinais de ICC são congestão do sistema venoso sistêmico e/ou pulmonar. Neste trabalho, os autores concluíram que o exame radiográfico ajuda a diagnosticar a falência cardíaca nos gatos devido aos achados radiográficos comuns de dilatação atrial esquerda, cardiomegalia, congestão pulmonar e efusão pleural.

Rush (1998) refere que gatos com ICC apresentam, precocemente, letargia, relutância na interação com os proprietários ou com outros gatos e anorexia. A maioria dos proprietários não reconhece taquipneia ou dispneia em gatos, sintomas presentes nas fases mais avançadas da doença (LIU; TASHJIAN; PATNAIK, 1970; RUSH, 1998). A tosse é observada apenas em alguns animais com efusão pleural e ela não ocorre, precocemente, como nos cães. Ocasionalmente, pode ocorrer síncope quando da presença de uma arritmia cardíaca importante. Muitos gatos apresentam anorexia ou êmese 72 horas antes da manifestação de ICC (RUSH, 1998).

Ao exame físico, observam-se aumento da frequência respiratória e dispneia; crepitações pulmonares podem ser auscultadas em todo o tórax de gatos com edema pulmonar. Animais com efusão pleural podem apresentar diminuição do murmúrio vesicular ventralmente; distensão jugular presente, principalmente, em gatos com efusão pleural. O pulso arterial pode estar normal ou fraco, as mucosas normais ou cianóticas e o tempo de preenchimento capilar aumentado (LIU; TASHJIAN; PATNAIK, 1970; RUSH, 1998).

Segundo Rush (1998), a hepatomegalia é evidenciada especialmente em gatos com distensão jugular e efusão pleural. Pode ser encontrado uma pequena quantidade de líquido abdominal. A temperatura corpórea pode estar diminuída e, quando isso ocorre, a frequência cardíaca normalmente também está diminuída. A apresentação clínica dos gatos com ICC não é específica para a CMH, podendo ocorrer em outras doenças cardíacas dos felinos.

O tromboembolismo arterial dos membros pélvicos resulta em paresia ou paralisia aguda dos mesmos e muitos gatos vocalizam, provavelmente, devido à dor. O pulso está frequentemente ausente em ambos os membros, entretanto pode estar diminuído em apenas um membro. O leito ungueal do membro acometido apresenta-se cianótico quando comparado com os membros normais; o membro afetado apresenta-se frio e o músculo gastrocnêmio rígido. Muitos gatos preservam a movimentação da cauda e o tonus anal. Há gatos que preservam alguma habilidade para flexionar o quadril. Como o tromboembolismo arterial é um evento que causa muita dor e estresse para o gato, a taquicardia pode resultar em ICC, dentro de 24 a 36 horas após o tromboembolismo arterial (RUSH, 1998).

Segundo, Liu, Tashjian e Patnaik (1970) o tromboembolismo aórtico pode ser observado em 43% dos gatos afetados.

3.2.5 Aspectos anatomomorfológicos

Existe uma grande variedade fenotípica na CMH, que pode ser observada na figura 3.

Figura 3 - Corações de gatos com CMH - ilustram os diversos fenótipos que caracterizam essa doença. Esses corações estão seccionados longitudinalmente o que corresponde ao eixo longo paraesternal direito no corte do ecocardiograma bidimensional. Demonstram os achados anatômicos da via de entrada e saída do VE somente "C" representa um corte de cinco câmaras. "A" hipertrofia ventricular esquerda simétrica e concêntrica; "B" hipertrofia ventricular esquerda assimétrica que afeta preferencialmente o septo interventricular; "C" hipertrofia ventricular esquerda assimétrica que afeta preferencialmente a PPVE; "D" hipertrofia ventricular difusa proeminente apenas em base septal; "E" hipertrofia segmentar em VE associada predominantemente com o septo ventricular basal; "F" hipertrofia segmentar em VE associada predominantemente com a PPVE

Fonte: Fox, 2003

Uma variedade de anormalidades pode ser observada na inspeção do VE. A cavidade ventricular esquerda fica estreita devido ao aumento da espessura do SIV e da PPVE; ocorre, também, aumento do tamanho dos músculos papilares. O AE também pode estar hipertrofiado e aumentado. Petéquias e sufusões subendocárdicas são frequentemente encontradas e a superfície de corte da musculatura ventricular pode apresentar coloração acastanhada e aparência granular (HARPSTER, 1977; LIU, 1977).

Fox, Liu e Maron (1995), baseados num estudo com EEC em 46 gatos, descreveram quatro padrões de distribuição de hipertrofia de VE. A hipertrofia difusa envolvendo porções do SIV contiguamente às regiões ântero-lateral e posterior da PPVE foi encontrada em 31 (67%) gatos que foram subdivididos em duas classes: 15 (32,6%) apresentavam hipertrofia concêntrica em todos os segmentos (padrão um) e 16 (34,8%) envolvimento da porção anterior do SIV e PPVE anterolateral

(padrão dois). Nos outros 15 (32,6%) gatos estudados, foram observados padrões segmentares de hipertrofia, sendo que dois (4,3%) apresentavam espessamento da parede envolvendo segmentos não contíguos do septo anterior ou PPVE (padrão três) e 13 (28,3%) apresentavam aumento de espessura em apenas um segmento de VE (padrão quatro). Ver figura 4.

Figura 4 - Ecocardiograma bidimensional que demonstra quatro padrões de hipertrofia ventricular em gatos com CMH – corte em eixo curto paraesternal em “1” e “2” e eixo longo em “3” e “4”. Em “1” envolvimento difuso do septo interventricular e porção contígua da parede livre anterior e posterior, corte ao nível dos músculos papilares. Em “2” septo anterior e parede livre anterolateral espessados (flecha). Em “3” espessamento homogêneo e simétrico do septo proximal e distal e parede livre posterior. Em “4” hipertrofia localizada de septo interventricular basal com transição evidente e acentuada entre a porção normal e hipertrofiada do septo

Fonte: Fox; Liu; Maron, 1995. Imagem adaptada

Legenda: AO: aorta; AVS: septo ventricular anterior; PVS: septo ventricular posterior; IVS: septo interventricular; LA: átrio esquerdo; PW: parede livre posterior; e RV: ventrículo direito

Anormalidades da valva mitral e de suas estruturas de apoio são comuns na cardiomiopatia hipertrófica. Alongamento das cúspides da valva mitral e deslocamento anterior dos músculos papilares são frequentes (SHERRID et al., 2000). Estas anomalias podem posicionar a válvula mitral de tal forma que é mais propensa ao MAS e obstrução da via de saída. Alguns pacientes têm cordoalha muito curta ou inserção direta do músculo papilar sobre as cúspides da valva mitral ou do septo. Na CMH, o reconhecimento destas anormalidades tem implicações importantes para definição do tipo de tratamento de pacientes sintomáticos com

essas anormalidades anatômicas, pois são tratados eficazmente com intervenção cirúrgica (MARON; NISHIMURA; DANIELSON, 1998).

Microscopicamente, são observados miócitos hipertrofiados, células musculares hipercromáticas, alargadas e com núcleo retangular, fibrose endocárdica focal, fibrose intersticial difusa, desarranjo das fibras miocárdicas com aparência bizarra, desorganização da arquitetura celular, diminuição do diâmetro das artérias coronárias, feixes musculares separados por tecido conjuntivo intersticial aumentado ou por fibrose e infartos miocárdicos cicatrizados (LIU, 1977; LIU; ROBERTS; MARON, 1993; FOX, 2003). As células de Purkinje atrioventriculares são ocasionalmente interrompidas por uma mistura contendo fibras colágenas e o endocárdio da VSVE e da cúspide septal da valva mitral são substituídos por fibroplasia ativa (LIU, 1977) (Figuras 4, 5, 6 e 7).

Figura 5 - Arquitetura celular do coração de gatos com CMH - ilustra o desarranjo das fibras musculares. Note a marcada desorganização das fibras musculares em que as células musculares cardíacas estão alinhadas em ângulos perpendiculares ou oblíquos enquanto a orientação normal das fibras é paralela. "A" e "B" são o septo interventricular basal de um mesmo gato e "C" é a parede ventricular direita de outro gato. A fibrose intersticial é evidente e marcante em ambos os gatos. Coloração H&E em "A" e tricrômico de Masson em "B" e "C". Aumento de 40X

Fonte: Fox, 2003

Figura 6 - Miocárdio ventricular esquerdo de dois gatos com CMH – apresenta uma suave e difusa matriz intersticial colágena “A” e uma área de fibrose transmural precoce “B”. Coloração tricrômico de Masson. Aumento de 10X em “A” e 40X em “B”

Fonte: Fox, 2003

Figura 7 - Arteriosclerose da artéria coronária intramural no VE em três gatos com CMH. “A” artéria coronária intramural que apresenta espessamento de parede e lúmen estreito com proliferação de músculo liso e aumento de elementos do tecido conjuntivo. “B” arteriosclerose com fibrose intersticial moderada. “C” região fibrose ao redor de uma artéria esclerosada. Coloração H&E em “A” com aumento de 40 e tricrômico de Masson em “B” e “C” com aumento de 10X

Fonte: Fox, 2003

Estudos histopatológicos e ultra-estruturais revelam hipertrofia e desarranjo das células musculares cardíacas principalmente em VE e SIV, fibrose intersticial e hiperplasia fibromuscular das pequenas artérias intramurais coronárias. As fibras hipertrofiadas têm núcleos largos, complexos de Golgi proeminentes e inúmeros lisossomos, algumas fibras têm miofibras em forma de cruz. Alterações degenerativas dos miócitos degenerados são: distensão perinuclear de elementos do retículo sarcoplasmático, lise focal de miofibrilas, numerosos grupos de banda Z espessos e abundantes grânulos de lipofucsina. O interstício mostra acúmulo de fibras colágenas, aumento do número de fibroblastos e sobras dispersas de lâmina externa (VLEET; FERRANS; WEIRICH, 1980).

3.2.6 Diagnóstico

Segundo Rush (1998), o diagnóstico definitivo da CMH felina é usualmente realizado a partir de três achados: características ecocardiográficas compatíveis com a CMH, desde que o animal tenha pressão arterial sistêmica normal e níveis normais de tiroxina (T4). A T4 deve ser mensurada em todos os gatos com mais de 6 anos de idade. A hipertensão arterial sistêmica causa uma hipertrofia ventricular concêntrica esquerda, entretanto o aumento de AE não é tão frequentemente identificado.

Na MH, o diagnóstico clínico de CMH é convencionalmente feito com imagens cardíacas, sendo atualmente mais comum a ecocardiografia bidimensional, porém cada vez mais, tem-se usado a ressonância magnética cardíaca. O diagnóstico morfológico baseia-se na presença de um ventrículo esquerdo hipertrofiado e não dilatado na ausência de outra doença cardíaca ou sistêmica capaz de produzir a hipertrofia evidente em um paciente humano (usualmente >15 milímetros em adultos ou o equivalente em relação à área de superfície corporal em crianças). Ainda há os testes genéticos, já disponíveis comercialmente, que são uma estratégia poderosa para o diagnóstico definitivo do *status* genético do paciente e é atualmente utilizado de forma mais eficaz na identificação de parentes afetados em famílias portadoras de HCM (GERSH et al., 2011).

Segundo Gersh et al. (2011), em humanos, a CMH é causada por uma mutação autossômica dominante em genes que codificam proteínas do sarcômero ou proteínas associadas ao sarcômero. A evidência mais vigorosa indica que são os 8 genes conhecidos por causar a HCM: beta miosina de cadeia pesada, a miosina de ligação da proteína C, a troponina T, a troponina I, a alfa tropomiosina, a actina, a cadeia leve reguladora e a cadeia leve essencial. Além disso, a actinina e a miosina estão associadas, com menos evidência, como causa da CMH. Até o momento as evidências são inconclusivas para outros genes que causem a HCM, mas há pesquisas em curso e outras causas genéticas podem ser identificadas. Uma única mutação em um dos 2 alelos (ou cópias) de um gene é suficiente para causar a CMH, no entanto, 5% dos pacientes com CMH têm ≥ 2 mutações no mesmo gene ou genes diferentes (GIROLAMI et al., 2010).

Exames laboratoriais

O hemograma raramente contribui no diagnóstico da CMH (HARPSTER, 1977; RUSH, 1998). Porém a leucocitose por neutrofilia é encontrada ocasionalmente e representa uma reação de estresse ou pode ser resultado de uma destruição tecidual causada por um trombo (HARPSTER, 1977).

Segundo Rush (1998), o perfil bioquímico é normal em gatos assintomáticos. Porém, anormalidades graves podem ser vistas na bioquímica de gatos com ICC e algumas dessas anormalidades são notadas após a administração de furosemida. A hiperglicemia de estresse é comum e a congestão passiva crônica hepática pode resultar em elevações das enzimas hepáticas. A azotemia é tipicamente pré-renal e é mais comum em gatos que tratados com diuréticos. Hiponatremia, hipocalcemia, hipocloremia e hipomagnesemia podem ocorrer após altas doses de diuréticos para o tratamento de edema pulmonar.

Amostras de urina com densidade $>1,035$, coletadas de gatos após a administração de furosemida, são indicativas de ICC. Os gatos com CMH têm concentrações normais de tiroxina, porém gatos em ICC podem ter concentrações mais elevadas (RUSH, 1998).

Aumentos de enzimas musculares são ocasionalmente observados (HARPSTER, 1977).

Radiografia

Os achados radiográficos não podem ser considerados diagnósticos, pois diferentes padrões de aumento cardíaco podem ser observados (HARPSTER, 1977).

- Radiografia látero-lateral: toda a silhueta cardíaca pode estar aumentada com elevação da traqueia e aumento do contato do coração na área esternal. A perda da cintura caudal é evidência radiográfica de aumento de AE (HARPSTER, 1977); porém, a radiografia lateral de muitos gatos pode apresentar-se normal (SCHWARTZ, 2003). A radiografia lateral de gatos com hipertrofia crônica de AE frequentemente revela tortuosidade de veias pulmonares que retornam para o AE, a partir dos lobos caudais dos pulmões. O edema pulmonar pode manifestar uma variedade de padrões radiográficos; o indicador precoce do edema pulmonar é o aumento do padrão intersticial pulmonar, que pode ser mais evidenciado na região perihilar, mas em muitos gatos se desenvolve ventralmente ou pode ser distribuído em um padrão multifocal de edema (HARPSTER, 1977; RUSH, 1998). O edema pulmonar torna-se mais grave quando o padrão intersticial se transforma em padrão alveolar. Efusão pleural pode observada quando da ICC esquerda, mas é mais comum em associação com hipertrofia cardíaca direita ou hipertensão pulmonar devido à ICC biventricular. Neste caso, ocorre hepatomegalia e dilatação da veia cava caudal radiograficamente visualizáveis, mas que podem ser detectadas ao exame físico por meio dos achados de distensão da veia jugular ou sua pulsação (RUSH, 1998).

- Radiografia dorso-ventral: a cardiomegalia pode ser identificada na radiografia da maioria dos gatos com CMH. O achado clássico é o aumento biatrial ou o coração de São Valentino (*Valentine shape*), ou seja, a combinação do aumento de porções craniais da silhueta cardíaca e o ápice pontudo que ocorrem na cardiomiopatia hipertrófica, embora estes achados possam estar presentes em gatos com outros tipos de cardiopatias (HARPSTER, 1977; RUSH, 1998; SCHWARTZ, 2003; KITTLESON, 2005). A maioria dos gatos com aumento de átrio esquerdo importante também apresentam aumento da artéria e veia pulmonares na radiografia dorso-ventral (RUSH, 1998). Proeminência em região de 2 horas ocorre devido ao aumento de aurícula esquerda e proeminência cranial direita como resultado do “deslocamento” do ventrículo direito (HARPSTER, 1977).

Deve-se ter cuidado ao interpretar as radiografias torácicas dos felinos, pois vários processos podem apresentar o mesmo aspecto radiográfico, por isso para os diagnósticos de cardiopatias em felinos, o ecocardiograma é imprescindível (SCHWARTZ, 2003).

Eletrocardiografia

Na MH é indicado que todos os pacientes com CMH deve ter o exame eletrocardiográfico para documentar quaisquer anormalidades. O eletrocardiograma é anormal na maioria dos pacientes com CMH, é importante reconhecer que 5% dos pacientes com CMH terá um eletrocardiograma completamente normal e, portanto, não pode ser o único método para se excluir o diagnóstico de CMH, porém pode indicar que a doença ter menor gravidade (MCLEOD et al., 2009).

O ritmo sinusal normal predomina, mas a monitorização ambulatoria por Holter, demonstra uma elevada incidência de taquicardia supraventricular(46%), contrações ventriculares prematuras (43%), e taquicardia ventricular não sustentada (26%) (MACKENNA et al., 1981). A fibrilação atrial pode ocorrer em até 25% a 30% das idosos e carrega consequências significativas. Pré-excitação, também foi associada à CMH e uma resposta ventricular rápida à fibrilação atrial pode levar à deterioração e morte súbita (OMMEN, 2011).

Na medicina veterinária também é descrito que uma variedade de anormalidades eletrocardiográficas pode ser observada na CMH, mas o traçado também pode estar perfeitamente normal (RUSH, 1998; SCHWARTZ, 2003; WARE, 2007).

A taquicardia sinusal é comum e pode conferir um pior prognóstico; entretanto, a bradicardia sinusal ocorre frequentemente em gatos hipotérmicos com ICC (RUSH, 1998). Muitas arritmias podem ser vistas, a exemplo das contrações supraventriculares prematuras, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial, despolarizações ventriculares prematuras, arritmias ventriculares, taquicardias ventriculares paroxística ou sustentadas, uniformes ou polimórficas (FUENTES, 1992; RUSH, 1998; SCHWARTZ, 2003; WARE, 2007).

O bloqueio fascicular anterior esquerdo é comumente associado à CMH (RUSH, 1998; WARE, 2007), mas pode ser observado também em outras doenças como hipertireoidismo e cardiopatias congênitas (FUENTES, 1992).

Aumento de AE e VE, taquiarritmias supraventriculares e desvio de eixo para a esquerda são muito comuns (WARE, 2007). Onda S profunda em DII indica um deslocamento de eixo para a esquerda ou um bloqueio fascicular anterior esquerdo (RUSH, 1998).

Exame ecocardiográfico convencional

A ecocardiografia é o método de eleição para o diagnóstico definitivo da CMH, pois avalia a anatomia e função cardíacas. Esse exame fornece informações como as medidas da espessura das paredes cardíacas e das cavidades cardíacas, a presença de trombo em átrio e as funções sistólica e diastólica cardíacas. O Doppler, por sua vez, avalia o fluxo sanguíneo entre as cavidades cardíacas (tipo e velocidade) o que demonstra a existência de turbulência que permite realizar o cálculo de gradiente de pressão. As medições realizadas no gráfico do fluxo sanguíneo obtidas por meio do Doppler fornecem informações sobre o relaxamento cardíaco, ou seja, sobre a função diastólica (SCHWARTZ, 2003).

Existem muitos achados ecocardiográficos nos gatos com CMH, entretanto o espessamento do septo interventricular e da PPVE são os critérios mais aceitos pelos cardiologistas. O espessamento do SIV e/ou da PPVE é medido com o modo M, guiado pelo modo bidimensional e obtido do corte eixo curto intercostal direito do VE ao nível dos músculos papilares (RUSH, 1998).

A maioria dos cardiologistas considera que as medidas ecocardiográficas do septo interventricular e da parede livre de VE $>0,55-0,6$ cm, durante a diástole, são diagnósticas (FUENTES, 1992; FOX; LIU; MARON, 1995; RUSH, 1998), sendo que a dimensão sistólica do SIV e PPVE são normalmente maiores que 0,9cm nos gatos afetados (RUSH, 1998). Normalmente há redução da cavidade do VE e a fração de encurtamento pode estar normal ou aumentada (FUENTES, 1992; SCHWARTZ, 2003).

Muitos outros achados ecocardiográficos podem ser compatíveis com CMH. O indicador precoce de CMH é a hipertrofia dos músculos papilares, identificados com o corte bidimensional de eixo curto (RUSH, 1998).

A obstrução da via de saída de VE devido à hipertrofia septal é fácil de ser identificada através da janela intercostal eixo longo. O tecido septal espessado forma uma protuberância no trato da VSVE e, conseqüentemente, turbulência do fluxo sanguíneo que pode ser identificada na via de saída de VE ou na aorta

proximal usando o modo Doppler ou Doppler colorido. Nesses casos, o estudo com o modo Doppler identifica, usualmente, aumento na velocidade de fluxo aórtico o que corresponde a um gradiente de pressão transvalvar significativa como resultado da OVSVE (RUSH, 1998; SCHWARTZ, 2003).

O MAS pode ser facilmente identificado no modo M do ecocardiograma (FUENTES, 1992; FOX; LIU; MARON, 1995; RUSH, 1998; KITTLESON, 2005). O MAS é resultado da movimentação do septo para dentro da via de saída durante a sístole. Em muitos casos, quando o Doppler colorido é acionado existem dois jatos distintos, o primeiro da regurgitação da mitral com movimento sobre a superfície da cúspide posterior da válvula mitral em direção à parede distal do AE e outro projetado para dentro da aorta (RUSH, 1998; KITTLESON, 2005). O Doppler de fluxo pode ser acionado para determinar o gradiente de pressão que cruza a região da estenose subaórtica dinâmica, produzida pelo MAS. O MAS não está presente em todos os gatos com CMH, porém muitos que desenvolvem MAS encontram-se gravemente acometidos (KITTLESON, 2005). Muitos gatos desenvolvem o MAS como única manifestação da doença (FOX; LIU; MARON, 1995).

O Doppler pode também demonstrar a RM e ainda quantificar a disfunção diastólica.

O estudo do fluxo da valva mitral utilizando o Doppler pulsátil revela as duas fases do enchimento ventricular. A primeira fase, denominada onda E (*early wave*) e a segunda onda chamada onda A (*atrial wave*). Os picos de velocidade destas ondas são medidos e representam a velocidade do enchimento ventricular que ocorre durante cada componente da diástole. As ondas de um animal normal apresentam a onda E maior que a onda A e a razão entre as velocidades das ondas (E/A) é maior que 1. Animais com disfunção diastólica em fase inicial apresentam diminuição de relaxamento do VE e redução da velocidade E comparado com a velocidade A, o que resulta em uma razão menor que 1. Animais com piora do relaxamento ventricular e pressão do átrio esquerdo normal ou pouco aumentada, geralmente não apresentam ICC; entretanto quando há evolução da disfunção diastólica, o padrão de velocidade do fluxo da mitral fica alterado, ou seja, o aumento da pressão do AE resulta na abertura precoce da valva mitral e aumento da velocidade do enchimento ventricular inicial, ou seja, ocorre aumento da onda E. A velocidade da segunda fase do enchimento ventricular (onda A) fica diminuída

devido ao aumento da pressão ventricular. Esse padrão do fluxo da mitral indica restrição do enchimento diastólico que é caracterizado pelo aumento da velocidade da onda E, diminuição da velocidade da onda A e uma razão E/A muito maior que um (OYAMA, 2004).

Animais com padrão restritivo frequentemente revelam a elevação da pressão atrial através da ICC. A avaliação da função diastólica baseada na velocidade do fluxo da mitral parece confiável, entretanto a transição entre a fase de relaxamento anormal e padrão restritivo envolve uma fase em que a velocidade do fluxo da mitral é semelhante à de um animal normal, por isso chamada pseudonormal. Os pacientes com o padrão pseudonormal desenvolvem pressão atrial de moderada a elevada o que mascara a presença de um relaxamento anormal do ventrículo, induzindo a erro clínico, pois se pode assumir uma função diastólica normal (OYAMA, 2004).

O Doppler do fluxo da mitral, ou seja, da via de entrada de VE é que avalia a função diastólica, informação esta que deve ser completada com o Doppler das veias pulmonares e/ou Doppler tecidual do anel da mitral, para que não ocorra influência da pressão elevada do AE que pode levar a uma normalização da relação E/A (FUENTES, 2003; SCHWARTZ, 2003; OYAMA, 2004). Bright, Herttage e Schneider (1999) demonstraram que gatos com CMH apresentam redução das velocidades iniciais do fluxo transmitral com taxa de desaceleração diminuída, aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e aumento da velocidade do fluxo sistólico atrial (Figura 8).

Figura 8 - Forma esquemática da função diastólica avaliada através do Doppler do fluxo da via de entrada de VE (válvula mitral). "A" normal – em gatos com pressões do coração esquerdo normais há uma onda de enchimento diastólico precoce de alta velocidade (onda E) que é seguida por uma onda diastólica tardia menor de velocidade mais baixa causada pela contração atrial (onda A). O tempo de relaxamento isovolumétrico (IVR) é o índice de relaxamento do ventrículo esquerdo que representa o tempo de fechamento da válvula aórtica (VA) em relação a abertura da válvula mitral (VM); "B" relaxamento anormal indicado pela diminuição da onda E e aumento da onda A; "C" pseudonormalização, ou seja, aumento da onda E pelo aumento da pressão no átrio esquerdo; "D" restrição ao enchimento ventricular. IVR: tempo de relaxamento isovolumétrico; DT: tempo de desaceleração

Fonte: Fuentes, 2003. Imagem adaptada

Em gatos com a doença avançada, um aumento atrial significativo está presente (RUSH, 1998; KITTLESON, 2005). A razão entre AE e a aorta (AE/Ao) num gato normal, obtido a partir do modo-M é de aproximadamente 1,2 a 1,0 (a maior parte dos gatos normais possui uma aorta de 0,9 a 1,0cm e o AE menor que 1,3cm). Com a progressão da doença há aumento do tamanho do AE o que está associado com o aumento do risco de tromboembolismo arterial. Gatos com a razão AE/Ao maior ou igual a 2 apresentam alto risco de desenvolver o tromboembolismo arterial (RUSH, 1998).

A relação entre o tamanho da aorta e da artéria pulmonar também podem ser realizado. Nos gatos com aumento atrial esquerdo e hipertensão pulmonar secundária, a artéria pulmonar está frequentemente aumentada e maior que a aorta. Esses gatos apresentam também aumento de coração direito, bem como podem manifestar efusão pleural, hepatomegalia, distensão venosa jugular e outros sinais de insuficiência cardíaca congestiva direita. A efusão pericárdica pode ser resultante da ICC, entretanto a efusão pericárdica não resulta em tamponamento cardíaco (RUSH, 1998).

A formação de trombo pode ser identificada no EEC de alguns gatos, especialmente no AE. O contraste espontâneo ou *smoke* no AE é considerado um

marcador de tromboembolismo pulmonar para gatos com CMH (RUSH, 1998; SCHWARTZ, 2003).

3.3 BIOMARCADORES CARDÍACOS

Em 1998, os *National Institutes of Health* definiram os biomarcadores como “uma característica que é objetivamente mensurada e avaliada como indicador normal de processos biológicos, de processos patológicos ou como resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica” (ATKINSON et al., 2001). Na IC, por exemplo, os biomarcadores podem ser características demográficas como idade e sexo, imagens cardíacas ou identificação de uma mutação genética. No entanto, os biomarcadores habitualmente são considerados como sendo analitos circulantes no soro e plasma (RICHARDS, 2009).

Durante décadas, uma grande variedade de BCs foi descoberta e estudada. Esses marcadores podem ser substâncias envolvidas numa resposta sistêmica neurohumoral para IC (como os PNs, angiotensina II e ET), ou substâncias que são liberadas pelo tecido miocárdico em resposta a uma injúria (por exemplo: a isoenzima creatinoquinase e as troponinas). Na última década, incrementou-se de modo marcante, na MH, o uso de biomarcadores para o diagnóstico de doenças cardíacas e da IC (BOSWOOD, 2004).

As respostas neuroendócrinas que ocorrem no desenvolvimento da IC têm sido muito bem documentadas em pacientes humanos e, mais recentemente, em estudos com cães e gatos apresentando respostas similares. A compreensão desses sistemas complexos é vital para se entender os tratamentos modernos da IC, que são baseados em conceitos de má adaptação das respostas neuroendócrinas, como ocorre no SRAA. Isso faz com que a mensuração dos marcadores neuroendócrinos proporcione diagnóstico, prognóstico e informações terapêuticas que não são facilmente obtidas na avaliação clínica rotineira, com técnicas sofisticadas de imagem ou avaliação hemodinâmica (SISSON, 2004).

Morrow e Lemos (2007) sugeriram critérios para se avaliar a utilidade clínica dos biomarcadores. A principal exigência é que a medição do biomarcador deve

facilitar o entendimento da doença e, ainda, ajudar na melhora clínica; por exemplo, um novo marcador deve proporcionar uma maior segurança diagnóstica, em comparação ou em combinação, com os testes diagnósticos já disponíveis. Os níveis do marcador devem ter associação com o início ou deterioração na IC que, por sua vez, pode ser tratada com terapia específica a partir de uma triagem feita por meio do uso do marcador ou monitorada por meio de medição seriada visando melhora clínica (por exemplo, com reduções nos episódios de descompensação, redução de mortalidade por IC ou melhora na qualidade de vida). Em segundo lugar, o biomarcador deve fornecer informações não disponíveis a partir de outra forma diagnóstica; deve haver uma forte relação entre os níveis e o diagnóstico e/ou prognóstico. O marcador deve melhorar a segurança de diagnóstico ou da estratificação de risco clínico. Finalmente, o biomarcador deve ser prático para uso comercial e na rotina clínica. O marcador deve ser preciso e sua técnica reproduzível. A estabilidade do marcador deve ser determinada para se evitar confusão dos resultados por degradação. O ensaio deve ser, técnica e economicamente, acessível. O BNP satisfaz esses critérios, podendo ser considerado um biomarcador valioso no manejo clínico da IC aguda e crônica. No entanto, ele está muito aquém do biomarcador perfeito (RICHARDS, 2009).

Braunwald (2008) classificou os BCs na IC em sete categorias: de estresse de miócitos, de inflamação, de estresse oxidativo, de remodelamento da matriz extracelular, de neuro-hormônios, de lesão de miócito e novos biomarcadores. Prosek e Ettinger (2010) adaptaram essa classificação na medicina veterinária em: marcadores de estresse do miócito: peptídeos natriuréticos, adrenomedulina e ST2; marcadores de lesão de miócitos: troponina; marcadores neuro-humorais: endotelina e arginina vasopressina; marcadores da inflamação: proteína C reativa e fatores de necrose tumoral.

A proteína C reativa, fator de necrose tumoral alfa e outras citocinas estão aumentadas na IC, assim, níveis mais elevados indicam um pior prognóstico (BRAUNWALD, 2008). Estes elementos do sistema imune podem exercer parte do seu efeito deletério pelo desencadeamento da expressão de fatores neurohormonais adversos, como a endotelina 1, promovendo necrose de cardiomiócitos e apoptose (RICHARDS, 2009).

3.3.1 Peptídeos natriuréticos

Bold et al. (1981) descobriram que a injeção de extrato de átrio induzia a natriurese em ratos, dando início às pesquisas sobre os PNs (KIMMENADE; JANUZZI, 2009). A família dos PNs é um grupo de peptídeos filogenética, funcional e estruturalmente relacionados em vertebrados, cuja principal função é a regulação da homeostase de fluidos (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). Em a natureza, são conhecidos cinco tipos de PNs quais sejam o ANP, o BNP, o peptídeo natriurético tipo C (PNC), o PN tipo dendroaspi (PND) e o PN tipo ventricular (PNV), sendo que esse último só é expresso em peixes. Todos os PNs são sintetizados como pré-prohormônios, possuem uma estrutura anelar com 17 aminoácidos e cauda aminoterminal e, com exceção à isoforma PNC, todos os PNs também apresentam uma porção terminal-carboxi. O ANP, o BNP e o PNV são produzidos principalmente por cardiomiócitos, o PNC é expresso principalmente no cérebro e endotélio (TAKEI; OGOSHI; INOUE, 2007) e o PND só foi encontrado no veneno da cobra *Green Mamba* (*Dendroaspis angusticeps*) (SCHWEITZ et al., 1992; PROSEK; ETTINGER, 2010). Os precursores desses peptídeos são codificados por genes distintos e a distribuição é tecido-específica. As ações dos PNs são mediadas por um conjunto de receptores específicos de peptídeos natriuréticos (RPN), assim as variações dos efeitos dos diferentes PNs dependem primariamente da expressão dos receptores e locais de produção, no entanto, a degradação e taxas de depuração também são importantes (KIMMENADE; JANUZZI, 2009).

O PNC é fator parácrino ou autócrino, encontrado no sistema nervoso central, células endoteliais, rins, coração, condrócitos e sua concentração no plasma é muito baixa. O efeito primário do PNC é a venodilatação. O PND atua como potente natriurético e diurético, mas o estímulo para sua liberação ainda não está completamente esclarecido (KRISHNASWAMI, 2008). Por isto, os peptídeos natriuréticos mais amplamente estudados em doenças cardiovasculares são o ANP e o BNP (KRISHNASWAMI, 2008; KIMMENADE; JANUZZI, 2009).

O ANP e BNP são elaborados a partir do ácido ribonucleico mensageiro cardíaco como longas sequências de peptídeos denominados pré-proANP e pré-proBNP, respectivamente (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). Após a remoção de

um peptídeo sinal, passam a serem denominados proANP e proBNP que, em animais saudáveis, são armazenados em grânulos ligados à membrana nos átrios e ventrículos. Os proANP e proBNP são clivados em duas partes, a primeira, considerada como sendo o hormônio maduro e ativo, chamados ANP e BNP, e seus respectivos fragmentos inertes amino ou N-terminal chamados NT-proANP e NT-proBNP. (TAMURA et al., 1996).

O BNP é uma molécula de 32 aminoácidos que se origina do gene CNP3 e é expresso quase que exclusivamente no coração. A transdução do gene BNP é evocada por vários estímulos, como estiramento do cardiomiócitos e isquemia, que resultam na produção do pré-proBNP (KIMMENADE; JANUZZI, 2009). O BNP é sintetizado como um pré-próhormônio e processado na forma de pró-hormônio nos miócitos ventriculares, posteriormente sofre rápida remoção de um peptídeo de 26 aminoácidos, levando à formação do pró-peptídeo com 108 aminoácidos, denominado proBNP₁₋₁₀₈. Esse é clivado em duas partes pelas proteases séricas *corin* que é expressa no miocárdio ou *furin*, que é distribuída em vários tecidos e no soro, em um fragmento inativo com 76 aminoácidos denominado Nt-proBNP₁₋₇₆ ou somente Nt-proBNP, e na molécula biologicamente ativa com 32-aminoácido denominada BNP₁₋₃₂ ou somente BNP. (KRISHNASWAMI, 2008; KIMMENADE; JANUZZI, 2009). O BNP e o Nt-proBNP devem ser secretados na circulação em quantidades equimolares (KRISHNASWAMI, 2008).

A sequência de aminoácidos do ANP é notadamente similar nas diferentes espécies; a mesma sequência de 28 aminoácidos é verificada nas espécies humana, canina, felina, bovina, suína e ovina (BIONDO et al., 2002). Em contraste com a homologia demonstrada pelo ANP em diferentes espécies, a estrutura do BNP é variável nos diferentes mamíferos (LIU et al., 2002). A sequência de aminoácidos do BNP em cães e gatos é diferente quando comparada com a humana (SISSON, 2004).

O ANP é produzido principalmente nas câmaras atriais. Vários hormônios e neurotransmissores, tais como a endotelina, arginina vasopressina, e catecolaminas, estimulam diretamente a secreção do ANP. O aumento da tensão na parede atrial, refletindo o aumento do volume intravascular, consiste em estímulo dominante para a sua liberação. Os fragmentos de ANP e NT-proANP circulam no plasma, e suas

concentrações estão aumentadas em pacientes com aumento do volume intravascular, como ocorre na ICC (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998).

O BNP, também conhecido por PN cerebral foi originalmente identificado em extratos de cérebro suíno e, também, presente no cérebro humano, porém a principal fonte são os ventrículos cardíacos (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). Em condições normais, o BNP é produzido principalmente nos átrios e, em menor quantidade, nos ventrículos, porém isso muda quando ocorre por exemplo, sobrecarga de volume, fazendo com que a principal fonte de BNP sejam os miócitos ventriculares (PROSEK; ETTINGER, 2010). O NT-proBNP e BNP circulam no plasma, sendo que suas concentrações estão elevadas em pacientes com hipertrofia ventricular ou ICC (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998).

As vias de ação do ANP e do BNP são realizadas, principalmente, pelo receptor RPN tipo A que induz a diurese e natriurese, por inibir o transporte tubular de sódio do ducto coletor renal. Esse receptor também media a vasodilatação sistêmica e de arteríolas pulmonares causando a diminuição da resistência vascular e inibição da liberação de renina e aldosterona. Portanto, esses receptores podem ser encontrados nos pulmões, no coração, nos rins, nas adrenais, nos vasos e no sistema nervoso central (KIMMENADE; JANUZZI, 2009).

O ANP e o BNP são removidos da circulação por dois mecanismos principais, pelo RPN tipo C, que os depura por internalização dos PNs e posterior degradação lisossomal, ou por meio da enzima neutralizadora de endopeptidases que quebra as PNs em fragmentos inativos. Os receptores possuem uma maior atividade para o ANP, o que pode ser uma justificativa para a meia vida maior do BNP (SISSON, 2004). A meia-vida do BNP é de 12,1 minutos em humanos e de apenas 90 segundos em cães. A meia-vida do NT-proBNP não tem sido estudada em cães, mas suspeita-se de que ela seja maior, pois o NT-proBNP é removido da circulação mais lentamente por depender de órgãos com alto metabolismo (PROSEK; ETTINGER, 2010).

Estudos recentes, com modelos experimentais geneticamente modificados “knockout” para ANP e BNP ou de receptores específicos para hipertensão, hipertrofia cardíaca e fibrose, quando associados, provocam aumento da mortalidade quando comparados com animais selvagens (RICHARDS, 2009).

As concentrações plasmáticas de BNP estão associados com a gravidade da anormalidade cardíaca estrutural e funcional e com prognóstico. No entanto, esta relação é modulada e pode ser influenciada por sexo, idade, função renal, massa corporal, hipoxemia, arritmia, uso de glicocorticoides, estado da tiróide, estados inflamatórios e doença multissistêmica como em casos graves de trauma ou sepse (RICHARDS, 2009).

Na medicina veterinária, os PNs têm sido validados como testes úteis no diagnóstico da IC, das cardiomiopatias assintomáticas, da doença degenerativa da valva mitral e na distinção entre dispneia de origem cardíaca congestiva e respiratória (DEFRANCESCO et al., 2007; PROSEK et al., 2007; FINE; DECLUE; REINERO et al., 2008; BOSWOOD et al., 2009; OYAMA et al., 2009).

Em estudo realizado por Connolly et al. (2008), determinaram-se NT-proANP e NT-proBNP em 28 gatos saudáveis e 50 gatos cardiopatas (com ou sem insuficiência cardíaca), concluindo-se que houve diferença na concentração de NTpro-ANP e, principalmente, na de NTpro-BNP, quando da comparação do grupo-controle com o grupo de gatos cardiopatas assintomáticos e com o grupo de animais que apresentavam IC, o que indica a determinação das concentrações de PNs nas suspeitas de doenças cardíacas. Justifica-se a maior detecção do aumento do NTpro-BNP ao remodelamento crônico de VE, resultante do aumento da pressão diastólica final de VE, que aumenta a liberação de BNP. Esse fato foi descrito por Biondo et al. (2003) a partir da imunohistoquímica de corações de gatos que apresentavam CMH, em que se observou maior concentração de BNP, mas não de ANP. MacLean et al. (2006) também indicam a não-correlação entre a CMH e o aumento de ANP, o que foi justificado pela maioria dos animais apresentarem-se assintomáticos. Zimmering et al. (2009), trabalhando com 43 gatos (animais-controle e cardiopatas com e sem insuficiência cardíaca congestiva), obtiveram resultados semelhantes aos de Connolly et al. (2008), ou seja, que a determinação de NTpro-ANP pode ser usada para se diferenciar cardiopatas que se apresentem ou não em ICC.

Fox et al. (2008b) realizaram um estudo com 37 gatos, sendo 14 animais-controle e 23 animais cardiopatas assintomáticos e detectaram aumento na concentração de NTpro-BNP no grupo de gatos cardiopatas. Concluíram que a determinação de NTpro-BNP é uma ferramenta clínica importante para a avaliação

de animais com cardiomiopatia assintomática. Em outro trabalho, Fox et al. (2008a) concluíram que esse marcador ajuda a diferenciar a dispneia de origem respiratória daquela de origem cardíaca em gatos, utilizando “kits” específicos para a espécie felina na determinação NT-proBNP. Em continuação a esse trabalho, Singletary et al. (2012) demonstraram que o NT-proBNP contribui, significativamente, para melhorar a acurácia e a confiança na diferenciação entre dispneia de origem respiratória e de origem cardíaca, comparado com os exames físico e complementares convencionais realizados por médicos veterinários experientes, concluindo que a mensuração de NT-proBNP, combinada com os testes diagnósticos convencionais, auxilia na tomada de decisão na prática clínica.

Singh, Cocchiaro e Kittleson (2010), utilizando a mensuração de NT-proBNP para identificar gatos da raça MC com CMH moderada, não encontraram diferença significativa, quando comparado com o grupo de gatos normais. Utilizando critérios semelhantes, porém em gatos de diversas raças, outros trabalhos verificaram que há correlação positiva entre os valores de NT-proBNP e diferentes graus de hipertrofia (FOX et al., 2011; TOMINAGA et al., 2011; WESS et al., 2011).

3.3.2 Troponina

Troponinas são proteínas miofibrilares envolvidas na regulação da interação actina-miosina, ou seja, no controle da contração e relaxamento dos miócitos. O complexo troponina cardíaca é composto por três subunidades: troponina C (onde o cálcio se liga), troponina I (elemento inibitório da tropomiosina) e troponina T (elemento de ligação da troponina) que juntos ajudam na regulação da excitação e contração das proteínas sarcoméricas. A troponina I normalmente está ligada ao filamento de actina pela troponina T, mas quando ocorre uma lesão no sarcômero, ela se desliga e é liberada para dentro do citossol e espaço extracelular. A troponina cardíaca T é uma proteína estrutural que faz a ligação entre o complexo troponina-tropomiosina com o filamento actina (PROSEK; ETTINGER, 2010). A musculatura cardíaca e a esquelética utilizam o complexo troponina para mediar a contração, mas essas isoformas são antigenicamente distintas (ADAMS,1993). A isoforma

cardíaca da troponina I (cTnI) não é expressa em nenhum outro tecido (CUMMINS; PERRY, 1978). No miócito cardíaco, as troponinas estão compartimentalizadas, sendo que apenas 3 a 8% do cTnI e 6 a 8% da troponina cardíaca T estão livres no citossol. A lesão e desintegração dos sarcômero cardíacos causam a liberação das troponina no espaço intersticial. Os linfáticos cardíacos retiram as troponinas, mas caso a lesão tecidual seja grande, as troponinas se infiltram na circulação sanguínea. Quando ocorre uma lesão discreta, o padrão de liberação pode ser bifásico, pois as troponinas presentes no citossol são liberadas primeiro. Caso a lesão persista ou piore, a liberação das troponinas compartimentalizadas começa a acontecer, o que representa uma lesão irreversível para o sarcômero cardíaco (PROSEK; ETTINGER, 2010).

A concentração das troponinas cardíacas na circulação sistêmica resulta do balanço entre a liberação pelo miocárdio, a liberação na circulação e a degradação pelas proteases presentes no soro, porém as proteínas com peso molecular acima de 20 kDa, como a cTnI que possui 25 kDa, são removidas da circulação por órgãos com alta taxa metabólica como o fígado, rins e sistema retículo endotelial. A meia vida da cTnI na circulação de animais de laboratório e cães é de aproximadamente seis horas, dependendo do grau da lesão. Isso sugere que níveis elevados persistentes de cTnI indicam lesão miocárdica contínua. A meia vida da troponina cardíaca T é de aproximadamente duas horas. As troponinas cardíacas são detectáveis no sangue normalmente de 5 a 7 horas após a lesão, com picos durante um e dois dias, e em uma ou duas semanas são dissipadas (GOLDMANN et al., 2001).

A cTnI é um importante marcador cardíaco, altamente sensível e específico para o diagnóstico de infarto miocárdico em pacientes humanos, pois é uma proteína cardíaca miofibrilar intracelular, liberada na circulação quando existe perda da integridade de miócitos cardíacos, sendo, portanto, um marcador de morte celular e necrose. Quando ocorre morte simultânea de um significativo número de miócitos cardíacos, há liberação de uma quantidade maior de cTnI na circulação (SLEEPER; CLIFFORD; LASTER, 2001; BOSWOOD, 2004), por isso as concentrações de troponinas I e T, são considerados fatores prognósticos na IC em humanos (HORWICH, 2003).

A estrutura da cTnI é altamente conservada entre as espécies e, por isso, os testes humanos para a troponina I podem ser usados para cães e gatos (RISHNIW et al., 2004; SLEEPER; CLIFFORD; LASTER, 2001). A homologia entre a cTnI de humanos e felinos é de 96% (RISHNIW et al., 2004).

Em estudos semelhantes, Herndon et al. (2002) e Conolly et al. (2003), encontraram valores de corte de cTnI a fim de diferenciar os portadores de CMH dos gatos saudáveis e, ainda, os valores de cTnI apresentavam correlação positiva com os valores de PPVEd. Herndon et al. (2008) também utilizou a cTnI para diferenciar a causa da dispneia em gatos, concluindo que houve um aumento significativo no grupo em que a dispneia era secundária à ICC.

3.3.3 Endotelina

A endotelina (ET) é um peptídeo formado por 21 aminoácidos que foi identificado, isolado e reconhecido como o mais potente vasoconstrictor produzido pelo organismo por Yanagisawa et al. (1988). A família da endotelina é composta por três peptídeos: ET tipo 1 (ET-1), ET tipo 2 (ET-2) e ET tipo 3 (ET-3). A ET-1 causa constrição prolongada das artérias de médio e grande calibre, e as outras isoformas também provocam vasoconstrição, porém com menor potência (INOUE, 1989). A ET-1 é sintetizada como um pre-pro-hormônio e é clivado para um peptídeo com 30 aminoácidos chamado *big* ET-1. Após a liberação na corrente sanguínea, a *big* ET-1 é clivada transformando-se no peptídeo ativo de 21 aminoácidos, denominado ET-1 “maduro”, ou somente ET-1, pela enzima conversora de endotelina (LEWIN, 1995).

A forma predominante de ET produzida pelas células endoteliais e miócitos cardíacos é a ET-1, que tem um espectro amplo de ação devido à presença de receptores com diferentes subtipos receptor de ET subtipo A (RET-A), receptor de ET subtipo B (RET-B) e receptor de ET tipo C (RET-C). Os RET-A e RET-B exercem um efeito biológico complexo para manter o tônus vascular normal. A vasoconstrição dos músculos lisos, aumento na contratilidade miocárdica e secreção de aldosterona são os efeitos principais mediados pela estimulação do RET-A. Assim, estimulações

crônicas do RET-A e aumento persistente nos níveis de ET-1 causam proliferação e hipertrofia dos músculos lisos vasculares e hipertrofia miocárdica, pois a ET-1 é uma das substâncias mitóticas responsáveis pelo remodelamento patológico da vasculatura e do coração, em resposta à hipertensão crônica e à IC. A vasodilatação, mediada pelo aumento na produção de óxido nítrico e secreção de aldosterona, resulta na estimulação dos RET-B. Assim, o aumento na concentração plasmática de óxido nítrico inibe a síntese de ET-1 (LEWIN, 1995).

A concentração plasmática de ET-1 aumenta em pacientes humanos com ICC, sendo correlacionada com o grau de alteração hemodinâmica e funcional (MCMURRAY et al., 1992; PACHER et al., 1993). Outros efeitos da endotelina incluem proliferação celular, constrição vascular de musculatura lisa, hipertrofia de miócitos cardíacos e ativação de fibroblastos cardíacos, que se associam às manifestações clínicas da IC e o remodelamento patológico do coração (SHUBEITA et al., 1990; GUARDA et al., 1993; BOGOYEVITCH et al., 1994). Alguns estudos sugerem que a endotelina pode ser melhor indicadora de prognóstico quando comparada com os peptídeos natriuréticos (SELVAIS et al., 2000) e, ainda, que a elevação de seus valores pode ser encontrada em pacientes com ICC (MCMURRAY et al., 1992).

Biondo et al. (2003) realizaram um trabalho para comparar a sequência de aminoácidos da ET-1 em cães e gatos, concluindo que a ET-1 é idêntica em cães, humanos, camundongos e ratos, porém que há uma única troca de aminoácido na posição sete na ET-1 em gatos. A partir desses dados, Prosek et al. (2004) analisaram a imunorreatividade da ET-1 entre três grupos de gatos, sendo, gatos normais (I), gatos com CM sem complicações (II) e gatos com CM e com IC e/ou tromboembolismo (III). Para isso, concluíram que o ideal seria usar um anticorpo humano sintetizado a partir do aminoácido oito, porém foi utilizado, o *kit* ELISA para ET-1 (1-21), pois a partir de dados do fabricante, há uma linearidade e paralelismo na mensuração de ET entre plasma de gatos e humanos utilizando-se esse *kit*. A conclusão desse trabalho foi que houve imunorreatividade alta entre os grupos I e II e I e III, mas não entre os grupos II e III. Boswood (2004) comentou que, com esses resultados, ainda é imprescindível que outros estudos sejam realizados para se demonstrar o verdadeiro significado do aumento da imunorreatividade da endotelina em pacientes felinos (BOSWOOD, 2004).

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 LOCAL

O estudo foi realizado no Serviço de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica (VCM)/Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia (VCI)/ HOVET da FMVZ-USP, no Serviço de Laboratório Clínico do VCM/HOVET da FMVZ-USP, no Instituto Genese de Análises Científicas, no Laboratório de Dosagens Hormonais PROVET (Instituto de Diagnósticos e Especialidades), no Laboratório IDEXX *Reference Laboratories (Preclinical Research)* na Califórnia (Estados Unidos da América) e no Laboratório *Veterinary Cardiac Genetic Laboratory – Washington State University*.

4.2 ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS

Foram avaliados 66 gatos da raça MC provenientes de criadores e proprietários previamente orientados a respeito do estudo. Os proprietários dos animais assinaram um termo de aceitação e compromisso (ver em apêndice A). Os animais foram testados para o gene MYBPC3 e o pesquisador só se inteirou dos resultados do teste genético, após finalizadas a coleta e a determinação dos marcadores cardíacos e das manifestações fenotípicas. Foram selecionados animais, independente de sexo e idade. Consideraram-se como critérios de exclusão: animais que recebiam medicações como inibidores de enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores de canal de cálcio e diuréticos; animais com concentração de T4 total acima de 4 µg/dL; animais com concentração plasmática de creatinina maior que 2,2 mg/dL; animais com pressão arterial sistêmica sistólica

acima de 160 mmHg; presença de cardiopatia congênita diagnosticada no exame ecocardiográfico.

De acordo com os critérios de exclusão supracitados, dentre os 66 animais avaliados, 57 foram selecionados para o presente estudo.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo foi determinada quando, por meio do exame EEC no modo-M, a espessura da parede livre de ventrículo esquerdo e/ou do septo interventricular em diástole foi maior que 6 mm (FOX; LIU; MARON, 1995)

4.2.1 Classificação da população dos gatos Maine Coon estudados

Grupo IA (GIA): com mutação e com hipertrofia cardíaca; n= 4

Grupo IB (GIB): com mutação e sem hipertrofia cardíaca; n= 10

Grupo IIA (GIIA): sem mutação e com hipertrofia cardíaca; n= 5

Grupo IIB (GIIB): sem mutação e sem hipertrofia cardíaca; n= 38

4.3 ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Os dados considerados na anamnese foram: tosse, cansaço fácil, intolerância ao exercício, dispneia, cianose, pré-síncope, síncope, convulsão, ascite e edema de membro, considerando-se presença (1) ou ausência (0).

Os dados do exame físico considerados foram: estado geral, variando de zero a 2 (sendo 0=bom, 1=regular e 2=ruim); respiração, variando de zero a 2 (sendo 0=eupneica, 1=taquipneica e 2=dispneica); hidratação, variando de zero a 1 (sendo 0=adequada e 1=desidratada); mucosas, variando de zero a 2 (sendo 0=normocoradas, 1=hipocoradas e 2=cianóticas); tempo de preenchimento capilar (TPC), variando de zero a 1 (sendo 0=normal e 1=aumentado); pulso femoral, variando de zero a 2 (sendo 0=normosfigmia, 1=taquisfigmia e 2=bradisfigmia); ritmo cardíaco, variando de zero a 1 (sendo 0=regular e 1=irregular); características das bulhas cardíacas, variando de zero a 2 (sendo 0=normofonéticas, 1=hiperfonéticas e

2=hipofonéticas); sopro sistólico variando de 1 a 6 (segundo escala de Friedman), foco do sopro sistólico, variando de zero a 5 (sendo 0=ausente, 1=bordo esternal, 2=bordo esternal esquerdo, 3=bordo esternal direito, 4=foco mitral, 5=todos os focos, 6=foco tricúspide e 7=focos mitral e tricúspide), auscultação pulmonar, variando de zero a 2 (sendo 0= sem alterações, 1= crepitação focal e 2=crepitação generalizada), palpação abdominal, variando de zero a 1 (sendo 0= sem alterações e 1=com alteração), palpação da glândula tireóide, variando de zero a 1 (sendo 0=sem alterações e 1=aumentada), temperatura corporal e peso corporal.

4.4 EXAMES LABORATORIAIS

Amostra de sangue (aproximadamente 10 mL) foi obtida por meio de punção de veia jugular ou safena com o animal previamente em jejum alimentar de 12 horas e, imediatamente, acondicionadas em tubos da marca BD® contendo anticoagulante EDTA-ácido etilenodiamino tetracético (para a realização do hemograma completo) e contendo gel coagulante (para realização do perfil bioquímico). Os tubos contendo gel foram centrifugados a 5000 rpm (rotações por minutos) por 5 minutos para a obtenção do soro e realização de exames de bioquímica sérica (perfil hepático, perfil renal e determinação de eletrólitos). Estes exames foram realizados pelo Laboratório Clínico do VCM do HOVET/FMVZ-USP. Imediatamente após a colheita, foi realizado esfregaço sanguíneo com sangue *in natura* e também mensurada a glicemia. Parte do sangue também foi utilizada para a genotipagem, mensuração do T4 total e mensuração dos marcadores cardíacos, como descritos adiante.

4.4.1 Hemograma

O hemograma foi realizado em contador hematológico automático, para uso veterinário, da marca Mindray®, modelo BC2800 Vet, determinando-se as contagens totais de hemácias, leucócitos, hemoglobina, volume globular e plaquetas. A

contagem diferencial de leucócitos foi realizada por microscopia óptica do esfregaço sanguíneo com sangue *in natura*, confeccionado no momento da coleta das amostras, e corados pela técnica de Rosenfeld.

4.4.2 Glicemia

A glicemia foi aferida no aparelho de glicosímetro da marca Roche® e modelo ACCU-CHECK Advantage, no momento da coleta de sangue.

4.4.3 Bioquímica Sérica

Para a realização do perfil bioquímico completo, foi utilizado analisador bioquímico automático da marca LABTEST, modelo LABMAX 240. O perfil hepático incluiu dosagens séricas de fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), proteína total e albumina. O perfil renal foi avaliado pela realização de dosagem sérica de ureia e creatinina. Determinou-se, também, a dosagem sérica de sódio, potássio, cálcio total e fósforo.

4.4.4 Determinação do Hormônio Tireoidiano T4

A determinação do hormônio tireoidiano T4 total foi realizada a partir de amostras de soros que foram acondicionadas em tudo do tipo Eppendorf e armazenados em “freezer” com temperatura aproximada de -80°C, pois foram analisados ao término do atendimento de todos os animais. Os tubos foram enviados ao Laboratório de Dosagens Hormonais PROVET (Instituto de

Diagnósticos e Especialidades) que realizou as determinações por meio da técnica de radioimunoensaio, em equipamento da marca ABBOT® e modelo ANSR.

4.4.5 Genotipagem

Amostras de sangue foram acondicionadas em tubos a vácuo com anticoagulante EDTA e enviadas ao laboratório *Veterinary Cardiac Genetics Laboratory* da *Washington State University* para a identificação da mutação no gene MYBPC3 por meio de genotipagem, pela técnica de reação em cadeia polimerase (PCR) (MEURS et al., 2005). De acordo com os resultados obtidos, os animais foram classificados em sem mutação (mutação ausente) ou com mutação (mutação presente em heterozigose - um alelo com a mutação; homozigose - dois alelos mutados).

4.5 MENSURAÇÃO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS

Cinco mL do sangue coletado para os exames laboratoriais foram acondicionados em tubos contendo gel coagulante e dois mL em tubos contendo EDTA, ambos da marca BD®. Após a coleta, esses tubos permaneceram em repouso por aproximadamente 20 minutos em caixa de isopor com gelo (temperatura aproximada de 20°C). Após esse período, os tubos foram centrifugados por oito minutos em 3.000 rotações por minuto (RPM) à 4°C na centrífuga da marca Sorvall e modelo Legend RT. Ver figura 9. O soro foi armazenado em diversos tubos do tipo Eppendorf com capacidade de 600µL (aliquotado 400µL de soro), sem colocação de enzima inibidora de protease (aprotinina) para a mensuração de NTpro-ANP, cTnI (troponina) e endotelina; e aproximadamente 500µL de plasma foram armazenados (em duplicata) em tubos exclusivos enviados pelo Laboratório Idexx™ para a mensuração de NTpro-BNP e

foram armazenados em “freezer” com temperatura aproximada de -80°C . Essa etapa da pesquisa foi realizada no Laboratório de Pesquisas do VCM da FMVZ / USP.

Figura 9 - Centrifugação das amostras de sangue. Centrífuga da marca Sorvall e modelo Legend RT

Fonte: Serviço de Laboratório de Pesquisa do VCM/FMVZ - USP – São Paulo - 2012

As mensurações dos marcadores cardíacos NTpro-ANP e endotelina foram realizadas no Instituto Gênese de Análises Científicas com os “kits” ELISA para humanos, ou seja, pro-ANP (1-98) e o Endothelin (1-21) ambos da marca BIOMEDICA®, seguindo todas as recomendações das bulas dos kits. As escolhas dos *kits* basearam nos trabalhos realizados, respectivamente, por Zimmering et al. (2009) e Prosek et al. (2004). As leituras das placas foram feitas no leitor automático da marca Awareness Technology Inc e modelo Stat Fax 2100. Ver figura 10. A faixa de detecção do Nt-proANP variou de 1,52 à 2,82 nmol/L com limite de detecção de 0,040 nmol/L. Posteriormente, a unidade foi convertida para fmol/mL multiplicando-

se por 1000. A faixa de detecção da ET-1 foi de 1 à 5,6 fmol/mL com limite de detecção de 0,02 fmol/mL. As curvas de análise padrão para todos ensaios foram construídas a partir das concentrações padrões de cada *kit*.

Figura 10 - Mensuração do pro-ANP. Em A: *Kit* diagnóstico proANP (1-98) da marca Biomedica; em B: *kit* diagnóstico *Endothelin* (1-21) da da marca Biomedica; em C: placa Elisa em repouso; em D: leitor automático de Microplacas para ensaios ELISA da marca Awareness Technology Inc e modelo Stat Fax 2100

Fonte: Laboratório Genese de Análises Científicas – São Paulo - 2012

As mensurações da cTnI foram realizadas no Laboratório de Pesquisa do VCM da FMVZ/USP, com o aparelho portátil i-STAT® *analizers* da marca POINT-OF-CARE/ABBOTT® com os cartuchos para mensuração de cTnI da marca Abbott. Ver figura 11.

Figura 11 - Mensuração do cTnI. Em A: bancada de realização dos exames; em B: cartucho de cTnI da marca Abbot; em C: aplicação do soro após descongelamento e homogeneização no cartucho; em D: tela do aparelho i-STAT

Fonte: Laboratório de Pesquisa do VCM/FMVZ - USP – São Paulo - 2012

As mensurações do NTpro-BNP foram realizadas no Laboratório IDEXX™ *Reference Laboratories (Preclinical Research)* na Califórnia (Estados Unidos da América) onde foi utilizado “kit” específico para felinos denominado *Cardiopet™ pro-BNP Test*.

4.6 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A determinação da PAS foi realizada pelo método não invasivo por meio do dispositivo de Doppler ultrassonográfico, utilizando-se aparelho da marca Medmega

modelo DV610B. Os animais foram colocados em decúbito lateral direito; utilizaram-se manguitos do tipo neonatal da marca Dixtal®, de diversas larguras, escolhidos conforme a circunferência do membro torácico; a mensuração foi realizada em região radio-ulnar de acordo com metodologia já estabelecida (LITTMAN; FOX, 1999). Foram realizadas cinco mensurações consecutivas, considerando-se a média aritmética dos valores obtidos. Previamente à mensuração da PAS, determinou-se a circunferência do membro do animal ao nível do terço médio do úmero, para escolha de manguito adequado (com largura correspondente a 30 a 40% da circunferência do membro). O transdutor foi posicionado entre os coxins do carpo e metacarpo, sobre a região da artéria medial, iniciando-se a insuflação do manguito até a interrupção do pulso. A pressão arterial sistólica é caracterizada no momento do retorno da percepção do pulso (ao desinflar o manguito), de acordo com metodologia já estabelecida (BROWN et al., 2007). Foram utilizados fones de ouvido para diminuir o estresse nos animais. Para auxiliar nas interpretações das PAS os animais foram classificados em tranquilos, agitados ou muito agitados.

4.7 AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA

Os exames eletrocardiográficos foram realizados no eletrocardiógrafo ECAFIX® modelo ECG 6. Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, registrando-se as derivações bipolares I, II e III e as unipolares aumentadas aVR, aVL e aVF, bem como as pré-cordiais CV5RL (rV2), CV6LL (V2), CV6LU (V4) e V10 em velocidade de registro de 25 mm/s e calibração de 1 mV igual a 1 cm. Posteriormente, a derivação bipolar II foi registrada em velocidade de 50 mm/s. Os parâmetros eletrocardiográficos foram avaliados de acordo com Tilley (1992).

4.8 EXAME RADIOGRÁFICO

Os exames radiográficos foram realizados pelo Serviço de Diagnóstico por Imagem no Departamento de Cirurgia/HOVET – FMVZ/USP.

Para a realização do exame radiográfico do tórax, foram utilizados dois equipamentos radiológicos, um da marca *RAY-TEC*, de 500 mA e 125 kV, modelo *RT 500/125* e o outro da marca *Tecno Designer*, alta frequência, *TD 500 HF*, ambos com mesa radiológica portando grade antidifusora. Foram realizadas radiografias computadorizadas utilizando-se o sistema de radiografia computadorizada *Fuji* com leitor de placas de fósforo FCR cápsula X e cassetes com placas de fósforo como detector de raios X. Este equipamento possui uma estação de trabalho *Synapse* com servidor *Dell Power Edge 840* para identificação e controle de qualidade: *CR CONSOLE LITE*, e um monitor LCD de 21" colorido. O armazenamento e o gerenciamento das imagens foram realizados com o sistema *PACS* que permite a análise qualitativa e quantitativa e processamento posterior das imagens em estação de laudos adequada (computador).

Os animais foram submetidos ao exame radiográfico e posicionados em decúbito lateral direito (projeção látero-lateral direita), decúbito lateral esquerdo (projeção látero-lateral esquerda) e decúbito dorsal (projeção ventro-dorsal), com a realização de, no mínimo, três projeções. As radiografias torácicas foram avaliadas subjetivamente e pelo método VHS (*Vertebral Heart Size*), propostas por Buchanan e Bücheler (1995).

Os resultados referentes ao exame radiográfico pelo método VHS (média e desvio padrão); análise subjetiva cardíaca variando, de zero a 1 (sendo 0= sem alterações e 1=cardiomegalia); e análise subjetiva pulmonar, variando de 0 a 3 (sendo 0=sem alterações, 1=congestão, 2=opacificação intersticial difusa e 3=vascularização pulmonar ingurgitada).

4.9 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL

O EEC foi realizado no ecocardiógrafo modelo Vivid 7 Expert (General Electric Co.- GE®) com recursos para estudos em modos B, M e Doppler (pulsátil, contínuo e colorido) e com os transdutores setorial matricial de 1,5 a 4 MHz e setorial de 3 a 8 MHz.

Para a realização do exame EEC os animais apresentavam-se conscientes e sem qualquer tipo de sedação e/ou tranquilização. Os animais foram colocados em decúbito lateral esquerdo sendo contidos pelo proprietário, durante aproximadamente 30 minutos. Foi aplicada uma camada de gel com o intuito de reduzir a interferência da interposição de ar e quando autorizado pelo proprietário, tricotomizada a região torácica. Utilizou-se transdutor setorial de 3 a 8 MHz e, durante todo o exame ecocardiográfico, fez-se o monitoramento eletrocardiográfico simultâneo (em derivação bipolar DII) para facilitar a identificação das fases do ciclo cardíaco e para auxiliar na obtenção das medidas ecocardiográficas.

O exame ecocardiográfico foi realizado conforme recomendações da *Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine* (THOMAS et al., 1993) e *American Society of Echocardiography (ASE)* (BOON, 1998) quanto ao posicionamento, janelas e cortes, bem como à determinação de medidas e valores nos diferentes modos (bidimensional, modo M, e Doppler pulsado, contínuo e colorido) (BOON, 1998; OYAMA, 2004).

Foram realizadas três determinações de cada parâmetro ecocardiográfico, avaliado nas diferentes fases do ciclo cardíaco, considerando-se a média dos valores obtidos, minimizando-se, desta forma, as interferências causadas pela respiração, pela movimentação do coração dentro do tórax e pelas mudanças no enchimento cardíaco (BOON, 1998).

4.9.1 Estudo do Ventrículo Esquerdo

As imagens para a mensuração do VE foram adquiridas por meio da janela paraesternal direita, corte transversal (ou eixo curto), na altura da inserção das cordoalhas tendíneas em músculos papilares. Para a mensuração das estruturas, utilizou-se o método modo M, a partir do corte transversal. Ver figura 12. Foram avaliados, segundo Boon (1998), os seguintes parâmetros em modo M do ventrículo esquerdo:

- Frequência cardíaca (FC);
- Espessura do septo interventricular no final da diástole (SIVd);
- Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo no final da diástole (PVEd);
- Diâmetro diastólico final da cavidade do ventrículo esquerdo (DVEd);
- Diâmetro sistólico final da cavidade do ventrículo esquerdo (DVEs);
- Espessura do septo interventricular no final da sístole (SIVs);
- Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo no final da sístole (PVEs);
- Relação septo-parede na diástole (SIVd/PVEd);
- Fração de encurtamento (FS);
- Fração de ejeção (método de Teichholz) (Fej).

Figura 12 - Estudo do ventrículo esquerdo pelo Modo M em corte transversal à altura dos músculos papilares

Fonte: Serviço de Cardiologia do VCM/HOVET-FMVZ/USP – São Paulo - 2012

Legenda: FC: frequência cardíaca; SIVd: septo interventricular em diástole; SIVs: septo interventricular em sístole; DIVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo diástole; DIVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo sístole; PPVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; PPVEs: parede livre de ventrículo esquerdo em sístole; SIV: septo interventricular; VE: cavidade do ventrículo esquerdo; PPVE: parede posterior de ventrículo esquerdo

De acordo com Sampedrano et al. (2009), a presença de hipertrofia miocárdica foi definida quando a espessura diastólica do septo interventricular (SIVd) e/ou da parede livre de ventrículo esquerdo (PVEd) era superior a 0,6 cm.

4.9.2 Avaliação do Átrio Esquerdo

As mensurações do diâmetro da raiz da aorta (Ao) e do diâmetro do átrio esquerdo (AE) foram realizadas por dois métodos ecocardiográficos: modo M e modo bidimensional (ABBOTT; MCLEAN, 2006).

Para avaliação em modo M, utilizou-se a janela paraesternal esquerda cranial, corte longitudinal (ou eixo longo) em via de saída do ventrículo esquerdo, com o

cursor posicionado na região da valva aórtica e seccionando o átrio esquerdo em sua porção cranial (BOON, 1998). Ver figura 13.

Figura 13 - Estudo da aorta e do átrio esquerdo pelo modo M em corte longitudinal

Fonte: Serviço de Cardiologia do VCM/HOVET-FMVZ/USP – São Paulo - 2012

Legenda: D. Raiz Ao: diâmetro da raiz da aorta; D. AE: diâmetro do átrio esquerdo; AE/Ao: razão entre átrio esquerdo e aorta; Ao/AE: razão entre aorta e átrio esquerdo; Ao: aorta; AE: átrio esquerdo

Já na avaliação por meio do modo bidimensional, utilizou-se a janela paraesternal direita, corte transversal (ou eixo curto), em região de base cardíaca. O diâmetro interno da aorta foi medido ao longo da comissura entre as válvulas não coronariana e coronariana direita, no momento seguinte ao fechamento da valva aórtica; e o átrio esquerdo, no mesmo quadro, também em seu diâmetro interno, traçando-se uma linha paralela à comissura entre as válvulas não coronariana e coronariana esquerda (RISHNIW; ERB, 2000; ABBOTT; MACLEAN, 2006). Ver figura 14.

Figura 14 - Estudo da aorta e do átrio esquerdo pelo modo bidimensional em corte transversal

Fonte: Serviço de Cardiologia do VCM/HOVET-FMVZ/USP – São Paulo - 2012

Legenda: D. Raiz Ao: diâmetro da raiz da aorta; D. AE: diâmetro do átrio esquerdo; AE/Ao: razão entre átrio esquerdo e aorta; Ao/AE: razão entre aorta e átrio esquerdo; Ao: aorta; AE: átrio esquerdo

4.9.3 Avaliação Doppler

A modalidade Doppler (pulsado e colorido) foi utilizada para avaliação dos fluxos transvalvares e para pesquisa de fluxos regurgitantes (insuficiências valvares) ou fluxos de obstrução (estenoses ou obstrução de via de saída). Os parâmetros avaliados pelo Doppler pulsado foram:

- fluxo aórtico (janela paraesternal esquerda caudal, corte apical 5 câmaras): mensuração da velocidade máxima (em m/s) e do gradiente de pressão (em mmHg) do fluxo sanguíneo através do aparelho valvar aórtico (volume de amostra posicionado junto às cúspides aórticas na face voltada para a artéria aorta);
- fluxo pulmonar (janela paraesternal esquerda cranial, corte longitudinal da via de saída do ventrículo direito): mensuração da velocidade máxima (em m/s) e do gradiente de pressão (em mmHg) do fluxo sanguíneo através do aparelho

valvar pulmonar (volume de amostra posicionado junto às cúspides pulmonares na face voltada para a artéria pulmonar);

- fluxo mitral (janela paraesternal esquerda caudal, corte apical 4 câmaras): mensuração da velocidade máxima (em m/s) da onda de enchimento ventricular rápido (ou onda E) e da onda de enchimento ventricular por contração atrial (ou onda A), bem como determinação da relação E/A e do tempo de desaceleração da onda E (em ms) (volume de amostra posicionado junto às cúspides da valva mitral, no interior do ventrículo esquerdo);
- tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) (janela paraesternal esquerda caudal, corte apical 5 câmaras): mensuração do intervalo de tempo (em ms) entre o final do fluxo sistólico na via de saída do ventrículo esquerdo (fluxo aórtico) e o início do fluxo diastólico mitral (onda E) (volume de amostra posicionado entre a via de saída do ventrículo esquerdo e o aparelho valvar mitral, no interior do ventrículo esquerdo).

As alterações no fluxo mitral decorrentes da CMH consideradas foram: redução na velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (onda E), aumento no tempo de desaceleração da onda E, aumento na velocidade máxima de enchimento ventricular lento (onda A- contração atrial), redução na relação E/A e aumento no TRIV. Estas modificações no fluxo mitral são consistentes com retardo no relaxamento miocárdico. Porém, nos gatos, muitas vezes o fluxo mitral apresenta fusão das ondas E e A, em decorrência da alta frequência cardíaca, dificultando a avaliação e interpretação (BOON, 1998; ETTINGER; FELDMAN, 2005).

Na presença de fluxos valvares regurgitantes, a insuficiência valvar foi classificada, qualitativamente, em grau discreto, moderado ou importante, de acordo com a área ocupada pela regurgitação (avaliação com Doppler colorido).

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os grupos foram descritos em relação às medidas quantitativas de interesse, para isso foram observadas as estatísticas sumárias de média,

mediana, desvio padrão (DP), percentil 25 e percentil 75 que correspondem ao intervalo interquartil (IIQ). Testes não paramétricos de Kruskal-Wallis (SIEGEL, 1988) foram utilizados para comparação destas medidas entre os quatro grupos. Devido ao pequeno tamanho de alguns grupos não foi possível avaliar o perfil ou a distribuição dos dados; assim, os testes não paramétricos foram mais apropriados. Quando foram observadas diferenças significativas entre os grupos, as múltiplas comparações entre pares de grupos foram feitas aplicando-se correção de Bonferroni (SIEGEL, 1988).

As medidas qualitativas foram descritas em frequências, absoluta (n) e relativa (%) e a associação com os grupos avaliada por teste exato de Fisher (ARMITAGE, 1994). Quando a associação foi estatisticamente significativa, o resíduo padronizado (RP) foi observado para se verificar quais categorias estão contribuindo para essa associação, pois estes resíduos padronizados representam valores de relação biunívoca com probabilidades de ocorrência, neste caso, valores maiores que 1,96 ou menores que -1,96 têm pequenas chances de ocorrência ($\pm 2,5\%$) e podem, assim, instruir pontos de corte para um nível de significância de excesso ou falta de ocorrências, respectivamente (PEREIRA, 1999).

A correlação entre as medidas ecocardiográficas e os marcadores cardíacos foram avaliadas pelo método de Spearman (SIEGEL, 1988) que, quando significativa, o coeficiente de correlação r positivo indica que maiores valores da medida ecocardiográfica correspondem a maiores valores do marcador e correlação (r) negativo indica que maiores valores da medida ecocardiográfica correspondem a menores valores do marcador, de forma que valores absolutos de $r < 0,3$ indicam uma correlação fraca; se $r = 0,3$ ou maior mas menor que $0,7$ uma correlação moderada e um $r = 0,7$ ou maior forte correlação entre as variáveis.

Os marcadores cardíacos foram também avaliados em relação à mutação e hipertrofia. Quando significativos, foram feitos um ponto de corte para medidas dos marcadores a fim de se discriminar os dois grupos, com ausência e presença de mutação e/ou com ausência e presença de hipertrofia, ou seja, um ponto para o marcador, a partir do qual se observam maiores ocorrências de mutação e/ou hipertrofia, que foi obtido pela maximização da sensibilidade e especificidade dos pontos da curva ROC - Receiver Operating Characteristic (FLETCHER, 1989), o qual corresponde ao ponto da curva ROC de menor distância da sensibilidade e

especificidade de 100%. A associação entre as medidas de marcadores cardíacos categorizadas e os grupos foi avaliada por teste exato de Fisher.

O nível de significância dos testes foi de 5%, ou seja, diferenças, associações ou correlações significativas foram consideradas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que 0,05.

O *Software* utilizado foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 19 para as estatísticas descritivas e testes não paramétricos.

5 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 57 animais distribuídos em quatro grupos:

GIA: com mutação e com hipertrofia cardíaca; n= 4 (7,0%);

GIB: com mutação e sem hipertrofia cardíaca; n= 10 (17,5%);

GIIA: sem mutação e com hipertrofia cardíaca; n= 5 (8,8%);

GIIB: sem mutação e sem hipertrofia cardíaca; n= 38 (66,7%).

5.1 IDENTIFICAÇÃO DOS ANIMAIS

Dos 57 gatos da raça Maine Coon avaliados, 22 eram machos (38,6%) e 35 fêmeas (61,4%). De todos os gatos machos, 13 não eram castrados (59,1%); dentre as fêmeas, 22 não eram castradas (62,86%). A estatística descritiva geral e de cada grupo referente ao peso dos animais e o nível descritivo (valor de p) do teste de comparação entre grupos encontram-se no anexo A.

A estatística descritiva geral e de cada grupo relativa à idade dos animais e o nível descritivo do teste de comparação entre grupos e encontram-se no anexo A, em que foi verificada uma diferença significativa ($p=0,049$), motivo pelo qual foi realizada a análise de comparação entre pares de grupos o que demonstrou a diferença estatística entre os grupos GIB e GIIB ($p=0,044$), pois a idade foi maior no grupo GIB com mediana de 54 meses, quando comparada ao grupo GIIB, com mediana de 31,5 meses.

5.2 ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Na anamnese dos animais estudados, a tosse esteve presente em cinco animais (8,8%), sendo um do GIA, um do GIB e três do GIIB. A dispneia foi relatada em apenas um animal (1,8%), mas que pertencia ao GIIB e que não apresentou

outra alteração em exame físico e exames complementares realizados. A análise descritiva geral e de cada grupo com as informações sobre presença de tosse, de dispneia, de antecedentes familiares com doenças cardiovasculares, de alterações em outros sistemas, de epidemiologia para dirofilariose e uso de preventivo para a dirofilariose e valores de p da associação com os grupos encontram-se no anexo B. Não houve diferença significativa entre os grupos. Os proprietários não relataram presença de cansaço, intolerância a exercício, cianose, pré-síncope, síncope, convulsão, ascite e edema de membros em nenhum dos animais.

Todos os animais estudados apresentaram bom estado geral, hidratados, mucosas normocoradas, tempo de preenchimento capilar (TPC) normal, pulso femoral normosfígmico, ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, glândula tireóide sem alteração à palpação e ausência de edema de membros. As estatísticas descritivas, geral e de cada grupo, encontram-se no anexo C. Não houve diferença estatística significativa nesses dados.

Mesmo considerando apenas a presença ou ausência de sopro, não foi verificada diferença estatística entre os grupos ($p=0,573$).

5.3 EXAMES LABORATORIAIS

5.3.1 Hemograma, bioquímica sérica, eletrólitos, glicemia e T4 total

A análise descritiva geral e de cada grupo e os valores de p encontram-se nos anexos D e E.

5.3.2 Genotipagem

Quanto à classificação genotípica, 43 (49,13%) gatos eram negativos para a mutação (*wild-type*) no gene MYBPC-3, 13 (22,81%) heterozigotos para a mutação e apenas um (1,75%) era homozigoto e pertencia ao GIA (25%). Assim, a prevalência da mutação nos gatos estudados foi de 24,56%.

5.4 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A análise descritiva da pressão arterial sistêmica geral e de cada grupo e os valores de p encontram-se no anexo F. Não houve diferenças estatísticas significantes.

5.5 AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA

As estatísticas descritivas e os valores de p das medidas e dos laudos dos exames eletrocardiográficos encontram-se respectivamente nos anexos G e H.

5.6 EXAME RADIOGRÁFICO

A estatística descritiva geral e de cada grupo e os valores p das radiografias torácicas encontra-se no anexo I. Não houve diferença estatística significativa nos parâmetros estudados.

5.7 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

A CMH foi diagnosticada em nove (15,78%) animais, sendo oito (88,9%) do tipo simétrico e apenas um (11,1%) do tipo assimétrico pertencente ao GIA.

A OVSVE foi diagnosticada em quatro (7,01%) animais, sendo um (25%) pertencente ao GIA e três (75%) ao GIIA.

As estatísticas sumárias e valores de p dos testes de comparação entre os grupos dos valores ecocardiográficos do estudo de VE encontram-se no anexo J. Foram observadas diferenças significativas para SIVd ($<0,0001$) e para PLVEd ($<0,0001$).

As estatísticas dos valores ecocardiográficos da avaliação do AE e níveis descritivos dos testes de comparação entre os grupos estão descritos no anexo L. Foi observada diferença significativa para AE no modo M ($p=0,03$), sendo observado valor maior em GIA em relação ao grupo GII B (Anexo K) que apresentam, respectivamente, as medianas de 1,55cm e de 1,28cm.

Os resultados estatísticos dos valores ecocardiográficos dos fluxos encontram-se no anexo M. Foi encontrada diferença significativa em velocidade máxima da onda E ($p=0.035$), sendo observado maior valor no grupo GIA em relação ao grupo GII B, apresentando as medianas de 1,17m/s e de 0,93m/s, respectivamente (Anexo K).

5.8 DETERMINAÇÃO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS

As estatísticas descritivas dos marcadores cardíacos encontram-se na tabela 1. O comportamento dos marcadores também foi apresentado em *boxplot* (Gráficos 2, 3, 4 e 5). Foram encontradas diferenças nos BCs NT-proBNP ($p=0,002$) e cTnI ($p=0,03$) entre os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos para os BCs NT-proANP e ET-1.

NT-proBNP no GIA apresentou maiores valores que em GIB ($p=0,08$) e GIIB ($p<0,001$), a mediana de NT-proBNP em GIA foi de 1.454,5 pmol/L, enquanto em GIB e GIIB foram de 24,0 e 39,5 pmol/L, respectivamente. Os valores de troponina foram maiores no grupo GIA (0,085 ng/mL) em comparação ao grupo GIIB (0,0 ng/mL) ($p=0,004$), como observado na tabela 2.

Como o número de animais nos grupos GIA e GIIA foi pequeno, realizou-se uma nova análise estatística, considerando apenas a presença ou ausência da mutação ou da hipertrofia, a fim de se verificar se essas variáveis poderiam interferir na concentração dos BCs (Tabelas 3 e 4, respectivamente). Assim, foi possível observar que os valores de NT-proBNP são maiores em animais com hipertrofia ($p<0,001$) e que os valores de cTnI são maiores na presença de mutação ($p=0,001$). Não houve efeito significativo da mutação e hipertrofia nos BCs NT-proANP e ET-1.

Tabela 1 - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012

		GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p [#]
NT-proBNP						
(pmol/L)	Média (DP)	1277,3 (385,2)	96,3 (127)	452,6 (536,7)	128 (227,9)	0,002*
	Med (IIQ)	1454,5 (883,5;1493,75)	24 (24;182,75)	222 (42,5;978)	39,5 (24;139,5)	
NT-proANP						
(fmol/mL)	Média (DP)	1333,8 (940,3)	744,7 (401,3)	792,4 (447,3)	705,4 (568,5)	0,488
	Med (IIQ)	1319,5 (497,5;2184,25)	598,5 (494,25;939,75)	501 (491,5;1239)	532 (423,25;748,5)	
ET-1						
(fmol/mL)	Média (DP)	22,1 (4,5)	27 (7,3)	24,1 (12,1)	21,4 (9,6)	0,221
	Med (IIQ)	20,22 (19,3;26,78)	29,69 (25,01;31,78)	30,32 (13,34;31,66)	24,58 (11,55;29,67)	
cTnl						
(ng/mL)	Média (DP)	0,123 (0,123)	0,095 (0,143)	0,044 (0,098)	0,013 (0,038)	0,003*
	Med (IIQ)	0,085 (0,033;0,25)	0,03 (0;0,145)	0 (0;0,11)	0 (0;0,01)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; #:Teste de Mann-Whitney; *: diferença estatística significativa; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial; ET-1: endotelina tipo 1; cTnl: troponina cardíaca I.

Gráfico 2 - Boxplot do NT-proBNP nos grupos – São Paulo – 2012

Legenda: NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B

Gráfico 3 - Boxplot do NT-proANP nos grupos – São Paulo - 2012

Legenda: NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial

Gráfico 4 - Boxplot da troponina cardíaca I nos grupos – São Paulo - 2012

Gráfico 5 - Boxplot da endotelina tipo 1 nos grupos – São Paulo - 2012

Tabela 2 - Comparação entre pares de grupos (valores de p) – São Paulo – 2012

	GIA x GIB	GIA x GIIA	GIA x GIIB	GIB x GIIA	GIB x GIIB	GIIA x GIIB
NT-proBNP (pmol/L)	0,008*	0,112	< 0,001*	0,396	1,000	0,368
cTnl (ng/mL)	1,000	0,444	0,004*	0,824	0,112	1,000

Legenda: *: diferença estatística significativa; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; cTnl: troponina cardíaca I

Tabela 3 - Estatística descritiva para mutação e valores de p dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012

		Mutação		Valor de p [#]
		Não	Sim	
NT-proBNP (pmol/L)	Média (DP)	165,7 (290,3)	433,7 (593,2)	0,430
	Mediana (IIQ)	49 (24;155)	85 (24;883,5)	
NT-proANP (fmol/mL)	Média (DP)	715,6 (551,8)	913 (625,9)	0,201
	Mediana (IIQ)	526 (427;774)	598,5 (497,75;1153,75)	
ET-1 (fmol/mL)	Média (DP)	21,7 (9,7)	25,6 (6,9)	0,262
	Mediana (IIQ)	25,85 (11,94;30,32)	27,79 (20,6;31,58)	
cTnI (ng/mL)	Média (DP)	0,017 (0,048)	0,103 (0,134)	0,001*
	Mediana (IIQ)	0 (0;0,01)	0,06 (0,008;0,15)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; #: Teste de Mann-Whitney; *: diferença estatística significativa; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial; ET-1: endotelina tipo 1; cTnI: troponina cardíaca I

Tabela 4 - Estatística descritiva para presença de hipertrofia e valores de p dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012

		Hipertrofia		Valor de p [#]
		Não	Sim	
NT-proBNP (pmol/L)	Média (DP)	121,4 (210,1)	819,1 (623,4)	< 0,001*
	Mediana (IIQ)	24 (24;143,5)	701 (141,5;1454,5)	
NT-proANP (fmol/mL)	Média (DP)	713,6 (534,3)	1033 (716,2)	0,264
	Mediana (IIQ)	582,5 (428,25;765,5)	571 (491,5;1783,5)	
ET-1 (fmol/mL)	Média (DP)	22,6 (9,4)	23,2 (9)	0,983
	Mediana (IIQ)	26,78 (12,39;30,43)	23,32 (19,36;30,89)	
cTnI (ng/mL)	Média (DP)	0,03 (0,079)	0,079 (0,111)	0,196
	Mediana (IIQ)	0 (0;0,018)	0,02 (0;0,16)	

Legenda: #: Teste de Mann-Whitney DP; desvio padrão; med.: mediana; IIQ; intervalo interquartilico; *: diferença estatística significativa; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial; ET-1: endotelina tipo 1; cTnI: troponina cardíaca I

A partir desses resultados, foi estabelecido um ponto de corte para o NT-proBNP, considerando a presença de hipertrofia, e outro para a troponina, considerando a presença de mutação que foram obtidos a partir da maximização da

sensibilidade e da especificidade originadas pela curva ROC (Gráficos 6 e 7). A tabela 5 apresenta os resultados: área sob a curva, nível descritivo (valor de p), ponto de corte e valores de sensibilidade e especificidade.

Gráfico 6 - Curva ROC de NT-proBNP para a hipertrofia – São Paulo – 2012

Gráfico 7 - Curva ROC da Troponina (cTnl) para a mutação – São Paulo – 2012

Tabela 5 - Pontos de Corte do NT-proBNP para hipertrofia e da cTnI para a mutação SãoPaulo – 2012

	Área	IC95%	Valor de p	Ponto de Corte	S	E	VPP	VPN
NT-proBNP								
(pmol/L)	0,854	0,691 1,000	0,001	189,0	0,778	0,778	0,438	0,951
hipertrofia								
cTnI								
(ng/mL)	0,785	0,632 0,938	0,001	0,015	0,643	0,643	0,529	0,875
mutação								

Legenda: NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; cTnI: troponina cardíaca I; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

A associação dos grupos com as medidas de NT-proBNP e Troponina, categorizadas de acordo com os resultados das curvas ROC, estão nas tabelas 6 e 7 respectivamente, nas quais pode-se observar maior proporção de valores ≥ 189 pmol/L em GIA e GIIA ($p=0,002$) e maior proporção de valores de cTnI $\geq 0,015$ em GIA e GIB ($p=0,003$).

Com base nos valores de referência, realizou-se, também, a associação com os grupos, para os BCs NT-proBNP (PROSEK; ETTINGER, 2010), NT-proANP (ZIMMERING et al., 2010) e cTnI (CONNOLLY et al., 2003). Para o NT-proBNP (Tabela 8) pode ser verificado maior proporção de valores ≥ 270 pmol/L no grupo GIA ($p=0,026$). Para a cTnI (tabela 9) pode ser verificado excesso de valores $>0,2$ ng/mL em GIIIB ($p=0,052$). Não houve associação significativa para os valores de NT-proANP (Tabela 10).

Tabela 6 - Associação do NT-proBNP categorizada com os grupos, a partir dos valores da curva ROC – São Paulo – 2012

NT-proBNP - ROC		Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p ^{&}
< 189 (pmol/L)	n	41	0	8	2	31	0,002
	%	71,9%	,0%	80,0%	40,0%	81,6%	
	RP		-3,3	0,6	-1,7	2,3	
≥189 (pmol/L)	n	16	4	2	3	7	
	%	28,1%	100,0%	20,0%	60,0%	18,4%	
	RP		3,3	-0,6	1,7	-2,3	

Legenda: &: Teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa; n: número; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B

Tabela 7 - Associação da cTnI categorizada com os grupos, a partir dos valores da curva ROC – São Paulo – 2012

cTnI - ROC		Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p ^{&}
< 0.015 (ng/mL)	n	40	0	5	4	31	0,003*
	%	70,2%	,0%	50,0%	80,0%	81,6%	
	RP		-3,2	-1,5	0,5	2,7	
≥0.015 (ng/mL)	n	17	4	5	1	7	
	%	29,8%	100,0%	50,0%	20,0%	18,4%	
	RP		3,2	1,5	-0,5	-2,7	

Legenda: &: Teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa; n: número; cTnI: troponina cardíaca I

Tabela 8 - Associação do NT-proBNP categorizada com os grupos, a partir dos valores de referência – São Paulo – 2012

NT-proBNP(pmol/L)		Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p ^{&}
≤ 100	n	36	0	7	2	27	0,026*
	%	63,2%	0,0%	70,0%	40,0%	71,1%	
	RP		-2,7	0,5	-1,1	1,7	
100 e 270	n	7	0	1	1	5	
	%	12,3%	,0%	10,0%	20,0%	13,2%	
	RP		-0,8	-0,2	0,6	0,3	
≥ 270	n	14	4	2	2	6	
	%	24,6%	100,0%	20,0%	40,0%	15,8%	
	RP		3,6	-0,4	0,8	-2,2	

Legenda: &: Teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa; n: número; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B. Valores de referência do trabalho de Prosek e Ettinger, 2010

Tabela 9 - Associação da cTnI categorizadas com os grupos, com valores de referência – São Paulo – 2012

cTnI (ng/mL)		Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p ^{&}
< 0.2	n	52	3	8	4	37	0,052*
	%	91,2%	75,0%	80,0%	80,0%	97,4%	
	RP		-1,2	-1,4	-0,9	2,3	
≥ 0.2	n	5	1	2	1	1	
	%	8,8%	25,0%	20,0%	20,0%	2,6%	
	RP		1,2	1,4	0,9	-2,3	

Legenda: &: Teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa; n: número; cTnI: troponina cardíaca I. Valores de referência do trabalho de Connolly et al. (2003)

Tabela 10 - Associação do NT-proANP categorizada com os grupos, a partir dos valores da referência – São Paulo – 2012

NT-proANP (fmol/L)		Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p ^{&}
< 517	n	24	1	3	3	17	0,628
	%	42,1%	25,0%	30,0%	60,0%	44,7%	
	RP		-0,7	-0,9	0,8	0,6	
≥ 517	n	33	3	7	2	21	
	%	57,9%	75,0%	70,0%	40,0%	55,3%	
	RP		0,7	0,9	-0,8	-0,6	

Legenda: [&]: Teste exato de Fisher; n: número; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial. Valores de referência do trabalho de Zimmering et al., 2010

Correlações entre parâmetros ecocardiográficos e marcadores cardíacos (Tabelas 11 e 12) demonstraram resultados moderados entre o marcador NT-proBNP e as medidas SIVd ($p=0,011$), PLVEd ($p=0$) e relação septo/parede ($p=0,002$). Assim, maiores valores de SIVd e de PLVEd sugerem maiores valores de NT-proBNP e menores valores de NT-proBNP sugerem maiores valores para a relação septo/parede. O NT-proANP apresentou correlação moderada positiva com a velocidade máxima do fluxo aórtico ($p=0,022$) e com a velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral ($p=0,003$), o que indica que maiores valores de ANP correspondem aos maiores valores das velocidades máximas dos fluxos. A troponina apresentou correlação moderada negativa com DVEs ($p=0,001$), ou seja, animais com menores DVEs correspondem, de forma moderada, aos maiores valores de troponina. Essas correlações podem ser melhor observadas nos gráficos de dispersão entre os BCs e os parâmetros ecocardiográficos (Gráficos 8, 9 e 10)

Tabela 11 - Correlação de Spearman entre parâmetros ecocardiográficos e marcadores cardíacos – São Paulo – 2012

(Continua)

		NT-proBNP (pmol/L)	NT-proANP (fmol/mL)	endotelina (fmol/mL)	troponina (ng/mL)
SIVd (cm)	r	0,333	0,019	-0,013	0,159
	p	0,011*	0,891	0,926	0,238
PPVEd (cm)	r	0,495	0,134	0,011	0,243
	p	0,000*	0,322	0,933	0,069
relação septo/parede	r	-0,403	-0,185	-0,172	-0,166
	p	0,002*	0,168	0,202	0,216
DVEd (cm)	r	-0,102	-0,081	-0,089	-0,148
	p	0,449	0,548	0,510	0,270
DVEs (cm)	r	-0,149	-0,185	-0,119	-0,413
	p	0,270	0,169	0,376	0,001*
Modo M-Ao (cm)	r	0,065	-0,025	-0,056	0,017
	p	0,644	0,862	0,692	0,905
Modo M-AE (cm)	r	0,089	-0,008	-0,030	0,142
	p	0,528	0,952	0,832	0,312
Modo M-Ao/Ae	r	-0,059	-0,093	-0,020	-0,155
	p	0,674	0,508	0,889	0,266
Modo BD-AE (cm)	r	0,229	0,132	0,138	0,144
	p	0,090	0,334	0,309	0,290
Modo BD-Ao (cm)	r	0,175	0,194	0,188	0,203
	p	0,196	0,151	0,164	0,134
Modo BD-AE/Ao	r	0,049	-0,024	-0,151	-0,053
	p	0,719	0,859	0,267	0,699

Legenda: r: coeficiente de correlação; *: diferença estatística significativa; SIVd: septo interventricular em diástole; PPVEd: parede posterior de ventrículo esquerdo em diástole; DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole; DVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole; Modo M-Ao: aorta em modo M; Modo M-AE: átrio esquerdo em modo M; Modo BD-Ao: aorta em modo bidimensional; Modo BD-AE: átrio esquerdo em modo bidimensional; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial; cTnl: troponina cardíaca I

Tabela 11 - Continuação - Correlação de Spearman entre parâmetros ecocardiográficos e marcadores cardíacos – São Paulo – 2012

(Conclusão)

		NT-proBNP (pmol/L)	NT-proANP (fmol/mL)	endotelina (fmol/mL)	troponina (ng/mL)
Fl. Aort. vel.máx. (m/s)	r	0,022	0,311	0,055	0,121
	p	0,875	0,022*	0,694	0,383
Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	r	0,252	0,395	-0,022	0,143
	p	0,061	0,003*	0,870	0,295
Vel. Máx.Onda A VM (m/s)	r	0,222	-0,007	0,122	-0,048
	p	0,181	0,966	0,467	0,777
Relação E/A VM	r	-0,143	0,217	-0,237	0,069
	p	0,393	0,191	0,152	0,679
TRIV (ms)	r	0,179	-0,153	0,061	0,017
	p	0,210	0,284	0,668	0,906

Legenda: r: coeficiente de correlação; *: diferença estatística significativa Vel. Máx. Onda E VM: velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral; Vel. Máx. Onda A VM: velocidade máxima do fluxo da onda A da valva mitral; Relação E/A VM: relação das ondas E e A da válvula mitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial; cTnl: troponina cardíaca I

Gráfico 8 - Dispersão entre NT-proBNP e SIVd – São Paulo – 2012

Legenda: NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; SIVd: septo interventricular em diástole

Gráfico 9 - Dispersão entre NT-proBNP e PLVEd

Legenda: NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; PLVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole

Gráfico 10 - Dispersão entre troponina e DVEs

DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole

6 DISCUSSÃO

A prevalência da mutação nos gatos estudados foi de 24,56%, valor menor do que o encontrado por Mary et al. (2010), que foi de 41,5%. Estudo anterior com população de animais semelhante ao do presente trabalho, Pellegrino (2010) encontrou prevalência de 54,39%, sugerindo que os programas de cruzamento realizados pelos proprietários, na tentativa de reduzir a ocorrência da doença nos gatis, auxiliados por uma associação de criadores de Maine Coons (chamada Amacoon), estão sendo eficientes.

Houve relato de tosse em cinco animais, porém todos eles pertenciam a um mesmo gatil que apresentou surto de rinotraqueíte dois anos antes dos animais serem examinados para a pesquisa; destes, três apresentaram manifestações clínicas de rinotraqueíte, durante o surto, sendo que dois deles apresentavam sequela da infecção no momento do exame físico. Um deles, apresentava histórico de pneumonia, que tinha sido tratado há pelo menos um ano.

A diferença estatística significativa nos valores de NT-proBNP entre os grupos GIA e GIIB, era esperada, já que o grupo GIIB pode ser considerado o grupo controle, pois não apresentava CMH e nem mutação. Assim, valores maiores do NT-proBNP foram encontrados no grupo GIA que apresenta CMH e mutação, o mesmo vale para os grupos GIA e GIB (com mutação e sem CMH), corroborando com resultados de trabalhos anteriores (FOX et al., 2011; TOMINAGA et al., 2011; WESS et al., 2011), em que é descrita uma correlação positiva entre os valores de NT-proBNP e diferentes graus de hipertrofia.

No tocante à cTnl foi encontrada diferença entre GIA e GIIB ($p = 0,004$), o que também era esperado, conforme anteriormente relatado por Herndon et al. (2002) e Conolly et al. (2003), que correlacionaram hipertrofia com a concentração sérica de cTnl.

Não houve diferença estatística significativa de NT-proANP nos diferentes grupos estudados, como descrito por Biondo et al. (2003) e MacLean et al. (2006), sendo que este último justificou tal resultado pelo fato de que a maioria dos animais estudados eram assintomáticos. De forma semelhante, todos os animais do presente trabalho eram, também, assintomáticos. Porém, no presente trabalho,

conforme indicações da bula do fabricante (BIOMEDICA), não foi utilizada a aprotinina, um inibidor das proteases séricas, como descrito por MacLean et al. (2006). As associações realizadas neste trabalho, para o NT-proANP foram realizadas com valores obtidos por Zimmering et al. (2009) que não descreve a utilização da aprotinina em sua metodologia.

Não houve diferença estatística significativa da ET nos diferentes grupos estudados, diferentemente ao observado por Prosek et al. (2004) que encontraram diferença entre gatos com CMH e os normais. Porém, no presente trabalho, conforme indicações da bula do fabricante (BIOMEDICA), não foi utilizada a aprotinina, como descrito por Prosek et al. (2004). Porém, os valores de ET, encontrados no presente estudo, foram maiores do que aqueles obtidos no trabalho de referência (PROSEK et al., 2004), ficando além dos valores de sensibilidade detectáveis pelo teste. Com esses resultados, solicitou-se esclarecimentos ao fabricante, que não dispunha dos valores de sensibilidade do *kit* utilizado no trabalho de Prosek et al. (2004), mas afirmou que o anticorpo utilizado é o mesmo e que houve mudanças técnicas que poderiam justificar a diferença na sensibilidade do teste. Ao mesmo tempo, contactou-se com um dos autores do trabalho mencionado (Alexander Biondo), que também não soube dizer sobre a sensibilidade do *kit*, como também não soube explicar os motivos do ocorrido.

Ao considerar apenas a presença ou ausência da mutação ou da hipertrofia, a fim de se verificar se essas variáveis poderiam interferir na concentração dos BCs, obtiveram-se valores de NT-proBNP maiores em animais com hipertrofia, corroborando, mais uma vez, com os trabalhos de referência mencionados; entretanto, os valores de cTnI obtidos foram maiores na presença de mutação. Resultado esse, ainda não foi referido na literatura médica-veterinária, sendo que na medicina humana, os pesquisadores são discordantes, pois não está claro se é a mutação ou a IC que determina o aumento da cTnI (JACQUES; HOSKINS; KENTISH, 2008; DJIK et al., 2009). Porém, no presente estudo, os gatos com CMH não se apresentavam em ICC, portanto, é provável que o aumento na concentração de cTnI, apesar de discreto, possa estar relacionado com a presença da mutação, o que seria justificado pela alteração na estrutura dos cardiomiócitos causada pela mutação. Ou seja, mesmo na ausência da hipertrofia diagnosticada pelo EEC, já

ocorrem alterações nos miócitos cardíacos, com liberação de baixas concentrações de cTnl.

A partir dos resultados encontrados, estabeleceu-se um ponto de corte para o NT-proBNP, considerando a presença de hipertrofia, e outro para a troponina, considerando a presença de mutação, que foram obtidos a partir da maximização da sensibilidade e da especificidade originadas pela curva ROC, resultando no ponto de corte de 189,9 pmol/L, com sensibilidade (S) de 77,8%, especificidade (E) de 81,3%, valor preditivo positivo (VPP) de 43,8% e valor preditivo negativo (VPN) de 95,1% para o NT-proBNP, e o ponto de corte de 0,015 ng/mL, com S de 64,3%, E de 81,4%, VPP de 52,9% e VPN de 87,5% para a cTnl.

O ponto de corte para a cTnl pode ser utilizado como triagem de animais portadores da mutação, porém, como o valor da S não é alta, pode ser que haja muitos falsos negativos, porém, para os animais positivos, há alta probabilidade de apresentarem mutação, o que pode auxiliar na triagem dos animais que merecem um acompanhamento médico precoce. Já a mensuração de NT-proBNP, por detectar animais com presença de hipertrofia, pode ajudar o clínico a avaliar a necessidade de exames ecocardiográficos periódicos.

Utilizando os valores encontrados na literatura de <100 pmol/mL; ≥ 100 e < 270 pmol/mL e ≥ 270 pmol/mL (PROSEK; ETTINGER, 2010), para o NT-proBNP, foi possível diferenciar os animais com CMH e mutação, mas não aqueles com hipertrofia apenas. Essa mesma comparação, também foi feita para a cTnl com os valores de $< 0,2$ e $\geq 0,2$ ng/mL (CONNOLLY et al, 2003) o que não permitiu diferenciar os grupos deste estudo.

A isquemia miocárdica que ocorre na CMH faz com que os cardiomiócitos sejam substituídos por fibrose o que contribui para a disfunção diastólica (TILLEY et al, 1977). Teoricamente, o uso de atenolol deveria diminuir as concentrações plasmáticas dos BCs devido aos seus efeitos benéficos na isquemia miocárdica e necrose dos cardiomiócitos (JUNG; KITTLESON, 2011). No presente estudo, havia dois animais, pertencentes ao grupo GIA, que estavam sendo medicados com atenolol na dose de 6,25 mg/gato, a cada 24 horas, por via oral. Aparentemente não houve diferença na concentração de NT-proBNP plasmática, comparado aos animais que não estavam recebendo a medicação, como descrito por Jung e Kittleson (2011). Neste estudo foi utilizado o atenolol em doses maiores (12,5

mg/gato, a cada 12 horas, por via oral), mas também não foi encontrada diferença estatística entre o grupo de gatos portadores de CMH assintomáticos que receberam o atenolol na dose descrita, quando comparado com o grupo que não recebeu a medicação. O atenolol é usado empiricamente no tratamento da CMH em gatos assintomáticos, porém não existem trabalhos que comprovem sua eficácia na CMH (JUNG; KITTLESON, 2011).

O animal número 20 apresentou valores distintos dos animais de seu grupo (GIIB), com valores de NT-proBNP de 1.302 pmol/L, sendo que a média do grupo foi de 128 pmo/L e de cTnI de 0,22 ng/mL sendo a média do grupo de 0,013 ng/dL. Esse animal deve ser avaliado periodicamente devido à possibilidade de desenvolver a CMH ou outra cardiopatia, que possa ocasionar aumento dos níveis de BCs já que não apresentou nenhuma outra alteração nos demais exames.

O pequeno número de animais afetados pela mutação MYBCP3 e mesmo pela CMH, bem como o erro de metodologia na mensuração da endotelina constituíram-se nas principais limitações deste trabalho.

A perspectiva para novos estudos concerne à cTnI e a sua relação com a presença da mutação MYBCP3.

7 CONCLUSÕES

Com base na metodologia utilizada neste trabalho, pode-se afirmar que:

- os valores de NT-proBNP são maiores em gatos da raça Maine Coon com hipertrofia;
- os valores de cTnI são maiores na presença de mutação MYBCP3 em gatos da raça Maine Coon;
- o ponto de corte para se constatar hipertrofia para o NT-proBNP em gatos da raça Maine Coon é de 189,9 pmol/L, com sensibilidade de 77,8%, especificidade de 81,3%, VPP de 43,8% e VPN de 95,1%;
- o ponto de corte para se constatar a presença da mutação MYBCP3 para a cTnI em gatos da raça Maine Coon é de 0,015 ng/mL, com sensibilidade de 64,3%, especificidade de 81,4%, VPP de 52,9% e VPN de 87,5%.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, J. A. Feline hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 40, p. 685–700, 2010.
- ABBOTT, J. A.; MCLEAN, H. N. Two-dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, p. 111-119, 2006.
- ADAMS, J. E.III; BODOR, G. S.; DAVILA-ROMAN, V. G.; DELMEZ, J. A.; APPLE, F. S.; LADENSON, J. H. JAFFE, A. S. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*, v. 88, p. 101–106, 1993.
- ARMITAGE, P.; BERRY, G. *Statistical methods in medical research*. 3. ed. Oxford: Blackwell Science, 1994.
- ATKINSON, A. J.; COLBURN, W. A.; DeGRUTTOLA, V. G.; DeMETS, D. L.; DOWNING, G. J.; HOTH, D. F.; OATES, J. A.; PECK, C. C.; SCHOOLEY, R. T.; SPILKER, B. A.; WOODCOCK, J.; ZEGER, S. L. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 69, p. 89-95, 2001.
- BIONDO, A. W.; EHRHARTZ, E. J.; SISSON, D. D.; BULMER, B. J.; DE MORAIS, H. A. A.; SOLTER, P. F. Immunohistochemistry of atrial and brain natriuretic peptides in control cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, v. 40, n. 5, p. 501-506, 2003.
- BIONDO, A. W.; LIU, Z. L.; WIEDEMAYER, C. E.; MORAIS, H. S. A.; SISSON, D. D.; SOLTER, P. E. Genomic sequence and cardiac expression of atrial natriuretic peptide in cats. *American Journal Veterinary Research*, v. 63, n. 62, p. 236-240, 2002.
- BOGOYEVITCH, M. A.; GLENNON, P. E.; ANDERSSON, M. B.; CLERK, A.; LAZOU, A.; MARSHALL, C. J.; PARKER, P. J.; SUGDEN, P. H. Endothelin-1 and fibroblast growth factors stimulate the mitogen-activated protein kinase signaling cascade in cardiac myocytes. The potential role of the cascade in the integration of two signaling pathways leading to myocyte hypertrophy. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 269, n. 2, p. 1110-1119, 1994.
- BOLD A. J.; BORESSTEIN, H. B.; VERESS, A.T.; SONNENBERG, H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sciences*, v. 28, p. 89-94, 1981.
- BOON, J. A. *Manual of veterinary echocardiography*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 35-260.
- BOS, J. M.; TOWBIN, J. A.; ACKERMAN, M. J. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 54, p. 201–211, 2009.
- BOSWOOD, A. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 11, p. S23-S32, 2009. Supplement 1.

BOSWOOD, A. Editorial: the rise and fall of the cardiac biomarker. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 18, p. 797- 799, 2004.

BRAUNWALD, E. Biomarkers in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, p. 2148-59, 2008.

BRIGHT, J. M.; HERTTAGE, M. E.; SCHNEIDER, J. F. Pulsed doppler assessment of left ventricular diastolic function in normal and cardiomyopathy cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 35, n. 4, p. 285-291, 1999.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, p. 542-558, 2007.

BUCHANAN, J. W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 206, p. 194-199, 1995.

CANNAN, C. R.; REEDER, G. S.; BAILEY, K. R.; MELTON, L. J.; GERSH, B. J. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study, 1976 through 1990. *Circulation*, v. 92, p. 2488–2495, 1995.

CESTA, M. F.; BATY, C. J.; KEENE, B. W.; SMOAK, I. W.; MALARKEY, D. E. Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, v. 42, p. 458-467, 2005.

CHETBOUL, V.; ATHANASSIADIS, N.; CARLOS, C.; NICOLLE, A.; TISSIER, R.; POUCHELON, J-L.; CONCORDET, D.; LEFEBVRE, H. P. Quantification, repeatability, and reproducibility of feline radial and longitudinal left ventricular velocities by tissue Doppler imaging. *American Journal Veterinary Research*, v. 65, n. 5, p. 566-572, 2004.

CONNOLLY, D. J.; CANNATA, J.; BOSWOOD, A.; ARCHER, J.; GROVES, E. A.; NEIGER, R. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 5, n. 1, p. 209-216, 2003.

CONNOLLY, D. J.; MAGALHAES, R. J. S.; SYME, H. M.; BOSWOOD, A.; FUENTES, V. L.; CHU, L.; METCALF, M. Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 96-105, 2008.

COX, G. F.; SLEEPER, L. A.; LOWE, A. M.; TOWBIN, J. A.; COLAN, S. D.; ORAV, E. J.; LURIE, R. R.; MESSERE, J. E.; WILKINSON, J. D.; LIPSHULTZ, S. E. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. *Pediatrics*, v. 118, n. 4, p. 1519-1531. 2006.

CUMMINS, P.; PERRY, S. V. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochemical Journal*, v. 171, p. 251-259, 1978.

DEFRANCESCO, T. C.; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E. A.; HANSEN, B. D.; KEENE, B. W.; MOORE D. T.; ATKINS, C. E. Prospective clinical evaluation of an ELISA Btype natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, n. 2, p. 243-450, 2007.

DIJK, S. J.; DOOIJES, D.; REMEDIOS, C.; MICHELS, M., LAMERS, J. M. J.; WINEGRAD, S.; SCHLOSSAREK, S.; CARRIER, L.; CATE, F. J.; STIENEN, G. J. M.; VELDEN, J. Cardiac myosin-binding protein C mutations and hypertrophic cardiomyopathy : haploinsufficiency, deranged phosphorylation, and cardiomyocyte dysfunction. *Circulation*, v. 119, n. 11, p. 1473-1483, 2009.

ETTINGER, S. T.; FELDMAN, E. C. Textbook of veterinary internal medicine. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. v. 2, p. 912-1992.

FERASIN, L. Feline cardiomyopathy. *In Practice*, v. 34, p. 204-213, 2012.

FERASIN, L. Feline myocardial disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, n. 1, p. 3-13, 2009.

FERASIN, L.; STURGESS, C. P.; CANNON, M. J.; CANEY, S. M. A.; GRUFFYDD-JONES, T. J.; WOTTON, P. R. Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 5, n. 3, p. 151-159, 2003.

FINE, D. M.; DECLUE, A. E.; REINERO, C. R. Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 232, n. 11, p. 1674-1679, 2008.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. Epidemiologia clínica – bases científicas da conduta médica. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989.

FOX, P. R. Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 6, n. 1, p. 25-31, 2004.

FOX, P. R. Feline myocardial diseases. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. (Ed.). Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 621-641.

FOX, P. R. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical and pathologic correlates. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 5, p. 39-45, 2003.

FOX, P. R.; LIU, S-K.; MARON, B. J. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy: an animal model of human disease. *Circulation*, v. 92, n. 9, p. 2645-2651, 1995.

FOX, P. R.; OYAMA, M. A.; MACDONALD, K.; REYNOLDS, C. A. Assessment of NTproBNP concentration in asymptomatic cats with cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, n. 3, p. 759, 2008a. Abstract.

FOX, P. R.; OYAMA, M. A.; MACDONALD, K.; REYNOLDS, C. A. Comparison of NT-pro-BNP concentration in cats with acute dyspnea from cardiac or respiratory disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, n.3, p. 759, 2008b. Abstract.

FOX, P. R.; RUSH, J. E.; REYNOLDS, C. A.; DEFRANCESCO, T. C.; KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; GORDON, L. B.; SCHOBBER, J. D.; BONAGURA, R. L.; STEPIEN, P. L.; KELLIHAN, H. B.; MACDONALD, K. A.; LEHMKUHL, L. B.; NGUYENBA, T. P.; MOISE, S.; LEFBOM, B. K.; HOGAN, D. F.; OYAMA, M. A. Multicenter evaluation of plasma N-Terminal probrain natriuretic peptide (NT-pro BNP) as a biochemical screening test for asymptomatic (occult) cardiomyopathy in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, n. 5, p. 1010-1016, 2011.

FUENTES, V. L. Feline heart disease: an update. *Journal of Small Animal Practice*, v.33, n.3, p. 130-137, 1992.

FUENTES, V. L. Proceedings of the Waltham/ESFM Symposium at BSAVA Congress 2002: Diastolic function – is this the key to successful management of many feline cardiomyopathies? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 5, p. 51-56, 2003.

GERSH, B. J.; MARON, B. J.; BONOW, R. O.; DEARANI, J. A.; FIFER, M. A.; LINK, M. S.; NAIDU, S. S.; NISHIMURA, R. A.; OMMEN, S. R.; RAKOWSKI, H.; SEIDMAN, C.E.; TOWBIN, J. A.; UDELSON, J. E.; YANCY, C. W. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, v. 124, p. e783–e831, 2011.

GIROLAMI, F.; HO, C. Y.; SEMSARIAN, C.; BALDI, M.; WILL, M. L.; BALDINI, K.; TORRICELLI, F.; YEATES, L.; CECCHI, F.; ACKERMAN, M. J.; OLIVOTTO, I. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *Journal of the American College Cardiology*, v. 55, n. 14, p. 1444–1453, 2010.

GOLDMANN, B. U.; CHRISTENSON, R. H.; HAMM, C. W.; MEINERTZ, T.; OHMAN, E. M. Implications of troponin testing in clinical medicine. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*, v. 2, n. 2, p. 75–84, 2001.

GUARDA, E.; KATWA, L. C.; MYERS, P. R.; TYAGI, S. C.; WEBER, K. T. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovascular Research*, v. 27, p. 2130-2134, 1993.

HARPSTER, N. K. Feline cardiomyopathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 7, n. 2, p. 355-371, 1977.

HARRIS, K. M.; SPIRITO, P.; MARON, M. S.; ZENOVICH, A. G.; FORMISANO, F.; LESSER, J. R.; MACKEY-BOJACK, S.; MANNING, W. J.; UDELSON, J. E.; MARON, B. J. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, v.114, p. 216–225, 2006.

HARVEY, A. M.; BATTERSBY, I. A.; FAENA, M.; FEWS, D.; DARKE, P. G.; FERASIN, L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in two cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 46, n. 3, p. 151-156, 2005.

HERNDON, W. E.; KITTLESON, M. D.; SANDERSON, K.; DROBATZ, K. J.; CLIFFORD, C. A.; GELZER, A.; SUMMERFIELD, N. J.; LINDE, A.; SLEEPER, M. M. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, p. 558-564, 2002.

HERNDON, W. E.; RISHNIW, M.; SCHROPE, D.; SAMMARCO, C. D.; BODDY, K. N.; SLEEPER, M. M. Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 233, n. 8, p. 1261-1264, 2008.

HO, C. Y.; LOPEZ, B.; COELHO-FILHO, O. R.; LAKDAWALA, N. K.; CIRINO, A. L.; JAROLIM, P.; KWONG, R.; GONZALEZ, A.; COLAN, S.; SEIDMAN, J. G.; DIEZ, J.; SEIDMAN, C. E. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 6, p. 552–563, 2010.

HORWICH, T. B.; PATEL, J.; MACLELLAN, W. R.; FONAROW, G. C. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, v. 108, p. 833-838, 2003.

INOUE, A.; YANAGISAWA, M.; KIMURA, S.; KASUYA, Y.; MIYAUCHI, T.; GOTO, K.; MASAKI, T. The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 86, p. 2863-2867, 1989.

JACQUES, A.; HOSKINS, A. C.; KENTISH, J. C.; MARSTON, S. B. From genotype to phenotype: a longitudinal study of a patient with hypertrophic cardiomyopathy due to a mutation in the MYBPC3 gene. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, v. 28, p. 239-246, 2008.

JUNG, S.W; KITTLESON, M.D. The effect of Atenolol on NT-proBNP and Troponin in asymptomatic cats with severe left ventricular hypertrophy because of hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 1044-1049, 2011.

KIMMENADE, R. R.; JANUZZI JR., J. L. The evolution of the natriuretic peptides: current applications in human and animal medicine. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 11, p. S9-S21, 2009. Supplement, 1.

KITTLESON, M. D. In: _____. Textbook of veterinary internal medicine. 6.ed..St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. v. 2, p. 1082-1104.

KITTLESON, M. D.; MEURS, K. M.; KITTLESON, J.; MUNRO, M.; LIU, S. K.; TOWBIN, J. A. Heritable characteristics, phenotypic expression, and natural history of hypertrophic cardiomyopathy in Maine coon cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 12, p. 198, 1998. Abstract.

KITTLESON, M. D.; MEURS, K. M.; MUNRO, M. J.; KITTLESON, J. A.; LIU, S. K.; PION, P. D.; TOWBIN, J. A. Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: an animal model of human disease. *Circulation*, v. 99, n. 24, p. 3172-3180, 1999.

KRAUS, M.S.; CALVERT, C. A.; JACOBS, G. J. Hypertrophic cardiomyopathy in a litter of five mixed-breed cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 35, n. 4, p. 293–296, 1999.

KRISHNASWAMI, A. The role of B-type and other natriuretic peptides in health and disease. *The Permanente Journal*, v. 12, n. 4, p. 32-43, 2008.

LEVIN, E. R.; GARDNER, D. G.; SAMSON, W. K. Natriuretic peptides. *The New England Journal of Medicine*, v. 339, n. 5, p. 321-328, 1998.

LIMONGELLI, G.; MASARONE, D.; D'ALESSANDRO, R.; ELLIOTT, P. M.; Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiology*, v. 8, n. 1, p. 71-88, 2012. Abstract.

LINHART, A.; LUBANDA, J-C.; PALECEK, T.; BULTAS, J.; KARETOVÁ, D.; LEDVINOVÁ, J.; ELLEDER, M.; ASCHERMANN, M. Cardiac manifestations in Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 24, p. 75–83, 2001, Supplement, 2.

LITTMAN, M. P.; FOX, P. R. Systemic hypertension: recognition and treatment. In: Fox, P. R.; Sisson, D.; Moise, N. S. (Ed.). *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999, p. 795-813.

LIU, L. Z.; WIEDMEYER, C. E.; SISSON, D. D.; SOLTER, P. F. Cloning and characterization of feline brain natriuretic peptide. *Gene*, v. 292, p. 183-190, 2002

LIU, S-K. Pathology of feline heart diseases. *Veterinary Clinics of North America*, v. 7, n. 2, p. 323-339, 1977.

LIU, S-K.; ROBERTS, W. C.; MARON, B. J. Comparasion of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyophathy in human, cats and dogs. *The American Journal Cardiology*, v. 72, n, 12, p. 944-951, 1993.

LIU, S-K.; TASHJIAN, R. J.; PATNAIK, A. K. Congestive heart failure in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 156, n. 9, p. 1319-1330, 1970.

LIU, S-K.; TILLEY, L. P. Animal models of primary myocardial diseases. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 53, p. 191–211, 1980.

MACLEAN, H.; ABBOT, J. A.; WARD, D. L.; HUCKLE, W. R.; SISSON, D. D.; PYLE, R. L. N-terminal atrial natriuretic peptide immunoactivity in plasma of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, p. 284–289, 2006.

MARIAN, A. J. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 40, n. 4, p. 360–369, 2010.

MARON B. J., WOLFSON, J. K., EPSTEIN, S. E., ROBERTS, W. C. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College Cardiology*, v. 8, n. 3, p. 545–557, 1986 .

MARON, B. J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Journal of American Medical Association*, v. 287, p. 1308–1320, 2002.

MARON, B. J. Sudden death in young athletes. *The New England Journal of Medicine*, v. 349, p.1064–1075, 2003.

MARON, B. J., PELLICCIA, A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*, v.114, p. 1633–44, 2006.

MARON, B. J.; NISHIMURA, R. A.; DANIELSON, G. K. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation*, v. 98, p. 2505–2508, 1998.

MARON, B. J.; SPIRITO, P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, v. 81, n. 11, p. 1339–1344, 1998.

MARON, M. S.; MARON, B. J.; HARRIGAN, C.; BUROS, J.; GIBSON, C. M.; OLIVOTTO, I.; BILLER, L.; LESSER, J. R.; UDELSON, J. E.; MANNING, W. J.; APPELBAUM, E. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 54, n. 9, p. 220–228, 2009a.

MARON, M. S.; OLIVOTTO, I.; MARON, B. J.; PRASAD, S. K.; CECCHI, F.; UDELSON, J. E.; CAMICI, P.G. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College Cardiology*, v. 54, n. 9, p. 866–875, 2009b.

MARON, M. S.; OLIVOTTO, I.; ZENOVICH, A. G.; LINK, M. S.; PANDIAN, N. G.; KUVIN, J. T.; NISTRI, S.; CECCHI, F.; UDELSON, J. E.; MARON, B. J. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, v. 114, p. 2232–2239, 2006.

MARTIN, L.; VANDEWOUDE, S.; BOON, J.; BROWN, D. Left ventricular hypertrophy in a closed colony of Persian cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 8, n. 2, p. 143, 1994. Abstract.

MARY, J.; CHETBOUL, V.; SAMPEDRANO, C. C.; ABITBOL, A.; GOUNI, V.; TREHIOU-SECHI, E.; TISSIER, R.; QUENEY, G.; POUCHELON, J-L; THOMAS, A. Prevalence of the MYBPC3-A31P mutation in a large European feline population and association with hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon breed. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 12, p. 155-161, 2010.

MCKENNA, W. J.; ENGLAND, D.; DOI, Y. L.; DEANFIELD, J. E.; OAKLEY, C.; GOODWIN, J. F. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *British Heart Journal*, v. 46, n. 2, p. 168-72, 1981.

MCLEOD, C. J.; ACKERMAN, M. J.; NISHIMURA, R. A.; TAJIK, A. J.; GERSH, B. J.; OMMEN, S. R. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 54, n. 3, p. 229-233, 2009.

MCMURRAY, J.; RAY, S. G.; ABDULLAH, I.; DARGIE, H. J.; MORTON, J. J. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation*, v. 85, n. 4, p. 1374-1379, 1992.

MEURS, K. M.; NORGARD, M. M.; EDERER, M. M.; HENDRIX, K. P.; KITTLESON, M. D. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in Ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics*, v. 90, p. 261-264, 2007.

MEURS, K. M.; SANCHEZ, X.; DAVID, R. M.; BOWLES, N. E.; TOWBIN, J. A.; REISER, P. J.; KITTLESON, J. A.; MUNRO, M. J.; DRYBURGH, K.; MCDONALD, K. A.; KITTLESON, M. D. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics*, v. 14, n. 23, p. 3587-3593, 2005.

MONSERRAT, L.; GIMENO-BLANES, J. R.; MARÍN, F.; HERMIDA-PRIETO, M.; GARCÍA-HONRUBIA, A.; PÉREZ, I.; FERNÁNDEZ, X.; NICOLAS, R.; MORENA, G.; PAYÁ, E.; YAGÜE, J.; EGIDO, J. Prevalence of Fabry Disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 50, n. 25, p. 2399-2403, 2007.

MORO, C.; BERLAN, M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 20, n. 1, p. 41-49, 2006.

MORROW, D. A.; LEMOS, J. A. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, v. 115, p. 949-952, 2007.

OLIVOTTO, I.; CECCHI, F.; CASEY, S. A.; DOLARA, A.; TRAVERSE, J. H.; MARON, B. J. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, v. 104, p. 2517-2524, 2001.

OMMEN, S. R. Hypertrophic cardiomyopathy. *Currents Problems in Cardiology*, v. 36, p. 407-453, 2011.

OYAMA, M. A. Advances in echocardiography. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v. 34, n. 5, p. 1083-1104, 2004.

OYAMA, M. A.; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E. A.; FOX P. R.; REYNOLDS, C. A.; GORDON, S. G.; BULMER, B. J.; LEFBOM, B. K.; BROWN, B. A.; LEHMKUHL, L. B.; PROSEK, R.; LESSER, M. B.; KRAUS, M. S.; BOSSBALY, M. J.; RAPOPORT, G. S.; BOILEAU, J. S. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 235, n. 11, p. 1319-1325, 2009.

PACHER, R.; BERGLER-KLEIN, J.; GLOBITS, S.; TEUFELABAUER, H.; CHULLER, M.; KRAUTER, A.; OGRIS, E.; RODLER, S.; WUTTE, M.; HARTTER, E. Plasma big endothelin-1 concentration in congestive heart failure patients with or without hypertension. *The American Journal of Cardiology*, v. 71, n. 15, p. 1293-1299, 1993.

PELLEGRINO, A. Ecocardiografia tecidual em gatos da raça Maine Coon geneticamente testados para a cardiomiopatia hipertrófica. 2010. 192 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

PEREIRA, J. C. R. Análise de dados qualitativos. São Paulo, EDUSP, 1999

PETERS, N. S.; WIT, A. L. Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. *Circulation*, v. 97, n. 17, p. 1746-1754, 1998.

PION, P. D.; KITTLESON, M. D.; ROGERS, Q. R.; MORRIS, J. G. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science*, v. 237, n. 4816, p. 764-768, 1987.

PROSEK, R.; ETTINGER, S. J. Biomarkers of cardiovascular disease. In: _____. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010. p. 1187-1196.

PROSEK, R.; SISSON, D. D.; OYAMA, M. BIONDO, A. W.; SOLTER, P. F. Measurements of plasma endothelin immunoreactivity in healthy cats and cats with cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 18, p. 826-830, 2004.

PROSEK, R.; SISSON, D. D.; OYAMA, M. A.; SOLTER, P. F. Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, b-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, n.2, p. 238–242, 2007.

RICHARDS, A. M. What we may expect from biomarkers in heart failure. *Heart Failure Clinics*, v. 5, n. 4, p. 463–470, 2009.

RICHARDSON, P.; MCKENNA, W.; BRISTOW, M.; MAISCH, B.; MAUTNER, B.; O'CONNELL, J.; OLSEN, E.; THIENE, G.; GOODWIN, J.; GYARFAS, I.; MARTIN, I.; NORDET, P. Report of the 1995 World Health Organization/international society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*, v. 93, p. 841-842, 1996.

RISHNIW, M.; BARR, S. C.; SIMPSON, K. W.; WINAND, N. J.; WOOTTON, J. A. M.. Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes. *American Journal of Veterinary Research*, v. 65, n. 1, p. 53-58, 2004.

RISHNIW, M.; ERB, H. N. Prevalence and characterization of pulmonary regurgitation in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 2, n. 1, p. 17-21, 2000.

RUSH, J. E. Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 28, n. 6, p.1459-1479, 1998.

RUSH, J. E.; FREEMAN, L. M.; FENOLLOSA, N. K.; BROWN, D. J. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 220, n. 2, p. 202–207, 2002.

SAMPEDRANO, C. C.; CHETBOUL, V.; MARY, J.; TISSIER, R.; ABITBOL, M.; SERRES, F.; GOUNI, V.; THOMAS, A.; POUCHELON, J. -L. Prospective echocardiographic and tissue Doppler imaging screening of a population of Maine Coon cats tested for the A31P mutation in the myosin-binding protein C gene: a specific analysis of the heterozygous status. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, p. 91-99, 2009.

SCHWARTZ, D. S. Cardiomiopatia hipertrófica. In: _____. *Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina*. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, 2003. p. 25-41.

SCHWEITZ, H.; VIGNE, P.; MOINIER, D.; FRELIN, C.; LAZDUNSKI, M. A new member of the Natriuretic Peptide Family Is Present in the Venom of the Green Mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *The Journal of Biological Chemistry*, v. 267, n. 20, p. 13928-13932, 1992.

SELVAIS, P. L.; ROBERT, A.; AHN, S.; LINDEN, F. V.; KETELSLEGERS, J. M.; POULEUR, H.; ROUSSEAU, M. F. Direct comparison between endothelin-1, N-terminal proatrial natriuretic factor, and brain peptide as prognostic markers of survival in congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, v. 6, n. 3, p. 201-207, 2000.

SHERRID, M. V.; GUNSBURG, D. Z.; MOLDENHAUER, S.; PEARLE, G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College Cardiology*, v. 36, n. 4, p.1344–1354, 2000.

SHUBEITA, H. E.; MCDONOUGH, P. M.; HARRIS, A. N.; KNOWLTON, K. U.; GLEMBOTSKI, C. C.; BROWN, J. H.; CHIEN, K. R. Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes. A paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 265, n. 33, p. 20555-20562, 1990.

SIEGEL, S.; CASTELLAN, N. J. *Nonparametric statistics*. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1988. 399 p.

SILVERMAN, S. J.; STERN, J. A.; MEURS, K. M. Hypertrophic cardiomyopathy in the Sphynx cat: A retrospective evaluation of clinical presentation and heritable etiology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 14, n. 4, p. 246-249, 2012.

SINGH, M. K.; COCCHIARO, M. F.; KITTLESAN, M. D. NT-proBNP measurement fails to reliably identify subclinical hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 12, p. 942-947, 2010.

SINGLETERY, G. E.; RUSH, J. E.; FOX, P. R.; STEPIEN, R. L.; OYAMA, M. A. Effect of NT-pro-BNP assay on accuracy and confidence of general practitioners in diagnosing heart failure or respiratory disease in cats with respiratory signs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 26, p. 542-546, 2012.

SISSON, D. D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 34, p. 1105-1126, 2004.

SLEEPER, M. M.; CLIFFORD, C. A.; LASTER, L. L. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.15, p. 501-503, 2001.

SUZUKI, E.; HIRATA, Y.; KOHMOTO, O.; SUGIMOTO, T.; HAYAKAWA, H.; MATSUOKA, H.; SUGIMOTO, T.; KOJIMA, M.; KANGAWA, K.; MINAMINO, N. Cellular mechanisms for synthesis and secretion of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in cultured rat atrial cells. *Circulation Research*, v. 71, p. 1039-1048, 1992.

TAKEI, Y.; OGOSHI, M.; INOUE, K. A 'reverse' phylogenetic approach for identification of novel osmoregulatory and cardiovascular hormones in vertebrates. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 28, p. 143–160, 2007.

TAMURA, N.; OGAWA, Y.; YASODA, A.; ITOH, H.; SAITO, Y.; NAKAO, K. Two cardiac peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 28, p. 1811–1815, 1996.

TARDIFF, J. Sarcomeric proteins and familial hypertrophic cardiomyopathy: linking mutations in structural proteins to complex cardiovascular phenotypes. *Heart Failure Reviews*, v. 10, n. 3, p. 237–248, 2005.

THOMAS, W. P.; GABER, C.E.; JACOBS, G. J.; KAPLAN, P. M.; LOMBARD, C. W.; MOÏSE, N. S.; MOSES, B. L. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 7, n. 4, p. 247-252, 1993.

TILLEY, L. P. *Essentials of canine and feline electrocardiography*. 3. ed. Philadelphia: Lea and Fabiger, 1992. 485 p.

TOMINAGA, Y.; MIYGAWA, Y.; TODA, N.; TAKEMURA, N. The diagnostic of the plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in asymptomatic cats with cardiac enlargement. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 73, n. 8, p. 971-975, 2011.

VLEET, J. F. V.; FERRANS, V. J.; WEIRICH, W. E. Pathologic alterations in hypertrophic and congestive cardiomyopathy of cats. *American Journal Veterinary Research*, v. 41, p. 2037-2048, 1980.

WARE, W. A. *Cardiovascular disease in small animal medicine*. London: Manson Publishing/The Veterinary Press, 2007.

WESS, G.; DAISENBERGER, P.; MAHLING, M.; HIRSCHBERGER, J.; HARTMANN, K. Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 40, n. 2, p. 237–244, 2011.

WESS, G.; DAISENBERGER, P.; MAHLING, M.; HIRSCHBERGER, J.; HARTMANN, K. Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 40, n. 2, p. 237–244, 2011.

WIGLE, E. D.; RAKOWSKI, H.; KIMBALL, B. P.; WILLIAMS, W. G. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation*, v. 92, p. 1680–1692, 1995.

WILKINS, M. R.; REDONDO, J.; BROWN, L. A. The natriuretic-peptide family. *Lancet*, v. 349, p. 1307-1310, 1997.

YANAGISAWA, M.; KURIHARA, H.; KIMURA, S.; TOMOBE, Y.; KOBAYASHI, M.; MITSUI, Y.; YAZAKI, Y.; GOTO, K.; MASAKI, T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, v. 332, n. 31, p. 415, 1988.

YASUE, H.; YOSHIMURA, M.; SUMIDA, H.; KIKUTA, K.; KUGIYAMA, K.; JOUGASAKI, M.; OGAWA, H.; OKUMURA, K.; MUKOYAMA, M.; NAKAO, K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, v. 90, n. 1, p. 195-203, 1994.

ZIMMERING, T. M.; MENESES, F.; NOLTE, I. J.; SIMON, D. Measurement os N-terminal proatrial natriuretic peptide in plasma of cats with and without cardiomyopathy. *American Journal Veterinary Research*, v. 70, p. 216-222, 2009.

ZIMMERING, T. M.; HUNGERBUHLER, S.; MENESES, F.; SIMON, D. Evaluation of the association between plasma concentration of N-terminal proatrial natriuretic peptide and outcome in cats with cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 237, p. 665–672, 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de ciência e compromisso entregue para os proprietários assinarem - São Paulo - 2012

<p style="margin: 0;">UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS SERVIÇO DE CARDIOLOGIA PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA VETERINÁRIA</p>	
<p>TERMO DE CIÊNCIA E COMPROMISSO</p>	
<p>Eu _____,</p> <p>responsável pelo animal _____, da espécie <u>FELINA</u>, sexo _____, raça <u>MAINE COON</u> e idade _____ anos estou ciente que o animal da minha propriedade fará parte do protocolo de pesquisa intitulado: "DETERMINAÇÃO DE MARCADORES CARDÍACOS EM GATOS MAINE COON GENETICAMENTE TESTADOS PARA A MUTAÇÃO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA", em desenvolvimento no Serviço de CARDIOLOGIA do HOVET-USP, sob responsabilidade da Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.</p> <p>O animal de minha propriedade será submetido aos seguintes procedimentos: coleta de sangue para avaliação hematológica, das funções renal e hepática, mensuração dos eletrólitos (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ e P), glicemia, T₄ total, avaliação de marcadores cardíacos (NTpro-ANP, NTpro-BNP, troponina e endotelina) e genotipagem para identificação da mutação no gene MYBPC3, como também a determinação da pressão arterial e a realização de exames eletrocardiográfico, radiográfico e ecodopplercardiográfico.</p> <p>Os exames complementares supracitados não terão custo adicional ao proprietário, por se tratar de um instrumento de pesquisa. Os resultados serão disponibilizados ao proprietário. Nenhuma informação obtida será divulgada de forma a permitir a identificação do animal e/ou proprietário/criador.</p> <p>A referida pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP) sob o nº 2020/2010.</p> <p>Outrossim, declaro ter sido cientificado de forma pormenorizada sobre os procedimentos que serão aplicados nesse animal.</p> <p>Por estar plenamente concorde firmo o presente.</p>	
<p style="text-align: center;">Assinatura do Proprietário</p> <p>Nome: _____</p> <p>RG.: _____</p>	<p style="text-align: center;">Paula Hiromi Itikawa</p> <p>Mestranda VCM – FMVZ/USP</p> <p>CRMV-SP: 20.174</p> <p style="text-align: right;">São Paulo, ____/____/20____.</p>

APÊNDICE B – Identificação dos animais - São Paulo – 2012

(Continua)

GIA	idade (meses)	sexo	peso (Kg)
1	57	fêmea	7,1
2	18	macho	4
3	90	macho	6,4
4	47	castrado	7,3
GIB	idade (meses)	sexo	peso (kg)
5	25	fêmea	6,2
6	45	castrada	4,4
7	19	macho	4,7
8	62	castrado	4,6
9	46	fêmea	3,9
10	67	fêmea	4,7
11	67	fêmea	6,05
12	46	castrada	5,4
13	72	fêmea	4,95
14	114	fêmea	5,5
14	114	castrada	5,5
GIIA	idade (meses)	sexo	peso (kg)
15	45	macho	8,1
16	27	castrado	5,8
17	14	macho	6
18	71	macho	7
19	46	fêmea	4
19	46	castrada	4
GIIB	idade (meses)	sexo	peso (kg)
20	39	macho	5,2
21	20	castrado	5,6
22	31	macho	6,9
23	9	fêmea	3,4
24	21	castrada	6
25	47	macho	6
26	40	fêmea	3,7
27	20	fêmea	3,6
28	15	fêmea	4
29	15	macho	3,9
30	19	macho	6
31	46	castrado	4,3
32	11	fêmea	3,4
33	54	macho	6,3
34	23	castrado	5,6
35	11	fêmea	4
36	44	fêmea	4,35
36	44	castrada	4,35

APÊNDICE B – Identificação dos animais - São Paulo – 2012

(Conclusão)

GIIB	idade (meses)	sexo	peso (kg)
37	88	fêmea	3,9
38	32	fêmea	4,9
39	53	castrada	4,2
40	36	fêmea	6,5
41	44	fêmea	4,6
42	25	macho	6,4
43	45	fêmea	4,7
44	37	fêmea	3,8
45	37	fêmea	3,7
46	91	castrada	6
47	10	macho	3,6
48	30	fêmea	4,35
49	22	fêmea	5,55
50	36	fêmea	4,95
51	31	fêmea	5,3
52	30	macho	7,25
53	114	fêmea	5,5
54	55	castrada	6,7
55	13	macho	4,3
56	37	castrado	4,85
57	23	fêmea	4,5
		castrada	

APÊNDICE C – Medidas das pressões arteriais sistêmicas e avaliações do exame radiográfico dos animais - São Paulo – 2012

(Continua)

GIA	PAS (mmHg)	campos pulmonares	silhueta cardíaca	VHS (v)	VD (v)
1	124	NDN	NDN	7	3
2	143	NDN	NDN	8,2	4
3	120	NDN	NDN	8	3,8
4	113	NDN	NDN	8	3,4
GIB	PAS (mmHg)	campos pulmonares	silhueta cardíaca	VHS (v)	VD (v)
5	150	NDN	NDN	7,3	3,5
6	143	NDN	NDN	7,8	3,6
7	150	NDN	NDN	7,8	3,5
8	148	NDN	NDN	8	4
9	120	NDN	NDN	7,2	3,2
10	110	NDN	NDN	7,8	3,5
11	105	NDN	NDN	7,8	3,6
12	128	NDN	NDN	7,5	4,1
13	138	NDN	NDN	7,8	4
14	119	NDN	NDN	7,2	3,8
GIIA	PAS (mmHg)	campos pulmonares	silhueta cardíaca	VHS (v)	VD (v)
15	132	NDN	NDN	7,8	3,8
16	112	NDN	NDN	7,9	3,4
17	115	NDN	NDN	7,4	3,8
18	104	NDN	NDN	7,8	3,7
19	144	NDN	NDN	8	3,6
GIIB	PAS (mmHg)	campos pulmonares	silhueta cardíaca	VHS (v)	VD (v)
20	126	NDN	NDN	7,5	3,2
21	120	NDN	NDN	7,5	3,5
22	140	NDN	NDN	8	3,6
23	128	NDN	NDN	7,2	3,3
24	106	op.int.dif.	NDN	8	4,2
25	88	NDN	NDN	7,7	3,5
26	120	NDN	NDN	7	3
27	131	NDN	NDN	7,2	3,5
28	128,6	NDN	NDN	7	3,5
29	140	NDN	NDN	7	3,2
30	110	NDN	NDN	7	3,5
31	140	NDN	NDN	7,2	3,5
32	150	NDN	NDN	7,8	3,5
33	143	NDN	aumento	8,5	3,8
34	140	NDN	NDN	7,8	3,8
35	116	NDN	NDN	7,8	3,5
36	120	NDN	NDN	7,5	3,6

Legenda: PAS: pressão arterial sistêmica; NDN: nada digno de nota

APÊNDICE C – Medidas das pressões arteriais sistêmicas e avaliações do exame radiográfico dos animais - São Paulo – 2012

(Conclusão)

GIIB	PAS (mmHg)	campos pulmonares	silhueta cardíaca	VHS (v)	VD (v)
37	138	NDN	NDN	7,2	3
38	127	NDN	NDN	7	3,8
39	145	NDN	NDN	8	3,8
40	119	vasc.pul.ing.	aumento	7,8	4,2
41	130	NDN	NDN	7,5	3,5
42	113	NDN	NDN	8	3,4
43	117	NDN	NDN	7,4	3,5
44	130	NDN	NDN	7,5	3,2
45	140	NDN	NDN	7,5	3,4
46	118	NDN	NDN	7,4	3,5
47	120	NDN	NDN	7,4	3,7
48	135	NDN	NDN	7,6	4
49	145	NDN	NDN	7,8	3,8
50	138	NDN	NDN	7,8	3,8
51	133	NDN	NDN	7,8	4
52	137	NDN	NDN	7,5	3,5
53	129	NDN	NDN	8	3,5
54	115	NDN	NDN	8	3,8
55		NDN	NDN	6,5	3
56	170	NDN	NDN	7,5	3,5
57	106	NDN	NDN	7,5	4

Legenda: PAS: pressão arterial sistêmica; NDN: nada digno de nota

APÊNDICE D – Parâmetros eletrocardiográficos – São Paulo – 2012

(Continua)

GIA	FC (BPM)	Ritmo	Eixo	Onda P (s)	Onda P (mV)	Seg. PR (s)	Comp. QRS (s)	Comp. QRS (mV)	Seg. ST	Int. QT (s)	Onda T
1	140	sinusal	DE	0,02	0,1	0,06	0,02	0,05	nivelado	0,24	s/alt.
2	220	sinusal	0-160°	0,04	0,1	0,08	0,02	0,3	nivelado	0,14	s/alt.
3	200	sinusal	DE	0,03	0,15	0,08	0,03	0,3	nivelado	0,16	s/alt.
4	180	sinusal	0-160°	0,04	0,1	0,08	0,04	0,8	nivelado	0,17	s/alt.
GIB	FC (BPM)	Ritmo	Eixo	Onda P (s)	Onda P (mV)	Seg. PR (s)	Comp. QRS (s)	Comp. QRS (mV)	Seg. ST	Int. QT (s)	Onda T
5	250	TS	0-160°	0,04	0,1	0,08	0,04	0,15	nivelado	0,12	s/alt.
6	250	TS c/ MM	0-160°	0,04	0,1	0,06	0,02	0,15	nivelado	0,1	s/alt.
7	200	sinusal	0-160°	0,03	0,1	0,08	0,02	0,5	nivelado	0,14	s/alt.
8	200	S c/ MM	DD	0,03	0,15	0,06	0,05	0,15	nivelado	0,18	s/alt.
9	280	TS c/ MM	DD	0,02	0,1	0,08	0,05	0,2	nivelado	0,14	s/alt.
10	240	TS	0-160°	0,03	0,1	0,06	0,02	0,35	nivelado	0,14	s/alt.
11	240	TS	0-160°	0,02	0,15	0,06	0,02	0,5	nivelado	0,15	s/alt.
12	272	TS	DE	0,02	0,1	0,06	0,03	0,1	nivelado	0,14	s/alt.
13	180	sinusal	DD	0,03	0,15	0,08	0,02	0,05	nivelado	0,16	s/alt.
14	200	sinusal	0-160°	0,04	0,1	0,12	0,05	0,2	nivelado	0,16	s/alt.
GIIA	FC (BPM)	Ritmo	Eixo	Onda P (s)	Onda P (mV)	Seg. PR (s)	Comp. QRS (s)	Comp. QRS (mV)	Seg. ST	Int. QT (s)	Onda T
15	250	TS c/ MM	DD	0,03	0,2	0,08	0,03	0,35	suprad.	0,18	>0,3mV
16	200	sinusal	0-160°	0,04	0,15	0,08	0,04	0,35	nivelado	0,2	s/alt.
17	176	sinusal	0-160°	0,03	0,2	0,07	0,05	0,7	nivelado	0,18	s/alt.
18	250	TS	DD	0,03	0,1	0,07	0,02	0,1	suprad.	0,14	s/alt.
19	230	TS	0-160°	0,03	0,1	0,06	0,02	0,2	suprad.	0,18	s/alt.

Legenda: FC: frequência cardíaca; Seg.PR: segmento PR; Comp. QRS: complexo QRS; Seg. ST: segmento ST; Int. QT: intervalo QT; TS: taquicardia sinusal; S c/ MM: sinusal com marcapasso migratório; TS c/ MM: taquicardia sinusal com marcapasso migratório; DD: desvio para a direita; DE: desvio para a esquerda; suprad.: supradesnivelado; s/alt.: sem alterações

APÊNDICE D – Parâmetros eletrocardiográficos – São Paulo – 2012

(Continua)

GIIB	FC (BPM)	Ritmo	Eixo	Onda P (s)	Onda P (mV)	Seg. PR (s)	Comp. QRS (s)	Comp. QRS (mV)	Seg. ST	Int. QT (s)	Onda T
20	250	TS	0-160°	0,02	0,1	0,04	0,02	0,15	nivelado	0,1	s/alt.
21	220	TS	DE	0,03	0,15	0,06	0,06	0,1	nivelado	0,16	s/alt.
22	188	sinusal	0-160°	0,03	0,2	0,09	0,03	0,3	nivelado	0,18	s/alt.
23	207	S c/ MM	0-160°	0,04	0,15	0,07	0,04	0,1	nivelado	0,18	s/alt.
24	200	sinusal	0-160°	0,03	0,15	0,08	0,04	0,1	nivelado	0,18	s/alt.
25	200	sinusal	DD	0,03	0,2	0,08	0,04	0,15	nivelado	0,16	s/alt.
26	214	sinusal	0-160°	0,03	0,1	0,08	0,03	0,2	nivelado	0,07	s/alt.
27	230	sinusal	0-160°	0,03	0,1	0,07	0,07	0,7	nivelado	0,08	s/alt.
28	220	sinusal	0-160°	0,02	0,05	0,07	0,02	0,35	nivelado	0,14	s/alt.
29	260	TS	0-160°	0,03	0,1	0,06	0,02	0,25	nivelado	0,15	s/alt.
30	200	sinusal	0-160°	0,03	0,1	0,08	0,02	0,5	nivelado	0,14	s/alt.
31	200	sinusal	0-160°	0,03	0,1	0,08	0,03	0,3	nivelado	0,1	s/alt.
32	240	TS c/ MM	0-160°	0,04	0,1	0,08	0,04	0,3	nivelado	0,16	s/alt.
33	200	sinusal	DD	0,02	0,15	0,08	0,06	0,1	suprad.	0,16	s/alt.
34											
35	220	S c/ MM	0-160°	0,02	0,2	0,08	0,04	0,2	nivelado	0,18	s/alt.
36	214	S c/ MM	DD	0,02	0,1	0,08	0,04	0,1	nivelado	0,16	>0,3mV
37	180	sinusal	0-160°	0,02	0,1	0,06	0,04	0,15	nivelado	0,16	s/alt.
38	220	sinusal	DD	0,03	0,15	0,07	0,04	0,1	nivelado	0,12	bifásica
39	260	TS	0-160°	0,04	0,1	0,07	0,04	0,3	nivelado	0,14	s/alt.
40	214	sinusal	DD	0,03	0,1	0,07	0,05	0,2	nivelado	0,19	s/alt.
41	200	sinusal	0-160°	0,02	0,1	0,08	0,03	0,15	nivelado	0,17	s/alt.

Legenda: FC: frequência cardíaca; Seg.PR: segmento PR; Comp. QRS: complexo QRS; Seg. ST: segmento ST; Int. QT: intervalo QT; TS: taquicardia sinusal; S c/ MM: sinusal com marcapasso migratório; TS c/ MM: taquicardia sinusal com marcapasso migratório; DD: desvio para a direita; DE: desvio para a esquerda; suprad.: supradesnivelado; s/alt.: sem alterações

APÊNDICE D – Parâmetros eletrocardiográficos – São Paulo – 2012

(Conclusão)

GIIB	FC (BPM)	Ritmo	Eixo	Onda P (s)	Onda P (mV)	Seg. PR (s)	Comp. QRS (s)	Comp. QRS (mV)	Seg. ST	Int. QT (s)	Onda T
42	200	sinusal	DD	0,04	0,2	0,08	0,02	0,05	nivelado	0,15	s/alt.
43	240	TS	DD	0,04	0,15	0,08	0,04	0,05	nivelado	0,16	s/alt.
44	222	sinusal	0-160°	0,04	0,1	0,08	0,04	0,1	nivelado	0,16	s/alt.
45	220	sinusal	DE	0,03	0,2	0,07	0,03	0,2	nivelado	0,14	s/alt.
46	200	sinusal	0-160°	0,04	0,1	0,08	0,02	0,1	nivelado	0,18	s/alt.
47	200	sinusal	DD	0,03	0,3	0,08	0,03	0,15	suprad.	0,16	>0,3mV
48	220	sinusal	0-160°	0,03	0,1	0,07	0,04	0,2	nivelado	0,16	s/alt.
49	214	sinusal	0-160°	0,04	0,15	0,08	0,04	0,3	nivelado	0,16	s/alt.
50	250	TS	DE	0,03	0,1	0,07	0,03	0,1	nivelado	0,14	s/alt.
51	200	sinusal	0-160°	0,04	0,1	0,1	0,03	0,15	nivelado	0,18	s/alt.
52	200	sinusal	0-160°	0,04	0,1	0,07	0,04	0,25	nivelado	0,16	>0,3mV
53	200	sinusal	0-160°	0,02	0,1	0,08	0,04	0,1	suprad.	0,16	s/alt.
54	200	S c/ MM	DD	0,03	0,1	0,07	0,04	0,25	nivelado	0,17	s/alt.
55	220	sinusal	DD	0,03	0,15	0,07	0,03	0,2	nivelado	0,16	s/alt.
56	214	sinusal	0-160°	0,04	0,2	0,07	0,04	0,2	nivelado	0,16	s/alt.
57	250	TS c/ MM	DD	0,04	0,1	0,08	0,04	0,1	nivelado	0,15	s/alt.

Legenda: FC: frequência cardíaca; Seg.PR: segmento PR; Comp. QRS: complexo QRS; Seg. ST: segmento ST; Int. QT: intervalo QT; TS: taquicardia sinusal; S c/ MM: sinusal com marcapasso migratório; TS c/ MM: taquicardia sinusal com marcapasso migratório; DD: desvio para a direita; DE: desvio para a esquerda; suprad.: supradesnivelado; s/alt.: sem alterações

APÊNDICE E – Parâmetros ecocardiográficos do estudo do ventrículo esquerdo – São Paulo – 2012

(Continua)

GIA	SIVd (cm)	PLVEd (cm)	relação septo/parede	DVEd (cm)	DVEs (cm)	Fej (%)	FE (%)	VDF (mL)	VSF (mL)	VS (mL)	FC (bpm)
1	0,65	0,63	1,03	1,43	0,7	85,67	51,24	5,3	0,76	4,54	206
2	0,62	0,62	1,00	1,25	0,46	93,5	62,91	3,74	0,24	3,5	232
3	0,61	0,67	0,91	1,5	0,5	95,02	66,67	6,1	0,3	5,79	223
4	0,53	0,95	0,56	1,39	0,66	86,74	52,52	4,95	0,66	4,3	194
GIB	SIVd (cm)	PLVEd (cm)	relação septo/parede	DVEd (cm)	DVEs (cm)	Fej (%)	FE (%)	VDF (mL)	VSF (mL)	VS (mL)	FC (bpm)
5	0,42	0,4	1,05	1,7	0,96	78,31	43,8	8,39	1,82	6,57	218
6	0,36	0,37	0,97	1,5	0,6	91,64	59,93	6,06	0,51	5,55	260
7	0,46	0,48	0,96	1,52	0,68	88,52	55,14	6,25	0,72	5,53	213
8	0,46	0,4	1,15	1,51	0,62	91,15	59,12	6,13	0,54	5,59	234
9	0,34	0,36	0,94	1,47	0,61	90,89	58,63	5,76	0,52	5,24	240
10	0,42	0,44	0,95	1,4	0,43	96,2	69,54	5,03	0,19	4,84	274
11	0,43	0,43	1,00	1,49	0,7	87,23	53,33	5,95	0,76	5,19	301
12	0,43	0,47	0,91	1,51	0,64	90,29	57,75	6,17	0,6	5,57	243
13	0,43	0,38	1,13	1,57	0,81	83,03	48,42	6,79	1,15	5,64	181
14	0,39	0,45	0,87	1,48	0,76	83,51	48,8	5,87	0,97	4,9	210
GIIA	SIVd (cm)	PLVEd (cm)	relação septo/parede	DVEd (cm)	DVEs (cm)	Fej (%)	FE (%)	VDF (mL)	VSF (mL)	VS (mL)	FC (bpm)
15	0,5	0,61	0,819672	1,85	0,98	81,4	47,13	10,44	1,94	8,5	206
16	0,51	0,66	0,77	1,38	0,5	93,96	64,1	4,89	0,3	4,6	181
17	0,63	0,67	0,94	1,51	0,63	90,74	58,47	6,21	0,57	5,63	190
18	0,55	0,63	0,87	1,51	0,79	82,64	47,89	6,17	1,07	5,1	216
19	0,57	0,62	0,92	1,46	0,67	88,04	54,37	5,65	0,68	4,98	238

Legenda: SIVd: septo interventricular em diástole; PLVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole; DVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole; Fej: fração de ejeção; FE: fração de encurtamento; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca

APÊNDICE E – Parâmetros ecocardiográficos do estudo do ventrículo esquerdo – São Paulo – 2012

(Continua)

GIIB	SIVd (cm)	PLVEd (cm)	relação septo/parede	DVEd (cm)	DVEs (cm)	Fej (%)	FE (%)	VDF (mL)	VSF (mL)	VS (mL)	FC (bpm)
20	0,43	0,52	0,83	1,21	0,45	93,52	62,87	3,4	0,22	3,18	
21	0,43	0,43	1,00	1,75	1,06	73,23	39,33	9,09	2,43	6,65	199
22	0,49	0,49	1,00	1,97	0,9	87,47	54,45	12,3	1,54	10,76	149
23	0,4	0,35	1,14	1,41	0,66	87,29	53,27	5,16	0,66	4,51	200
24	0,45	0,41	1,10	1,74	1,01	76,6	42,28	8,97	2,1	6,8	182
25	0,46	0,47	0,98	1,64	0,81	84,92	50,72	7,68	1,16	6,52	205
26	0,42	0,36	1,17	1,36	0,63	87,77	53,82	4,7	0,57	4,12	203
27	0,43	0,45	0,96	1,4	0,68	85,74	51,27	5,03	0,72	4,31	216
28	0,34	0,42	0,81	1,32	0,8	73,99	39,29	4,36	1,13	3,23	211
29	0,38	0,36	1,06	1,54	0,86	78,74	43,94	6,46	1,37	5,09	
30	0,55	0,55	1,00	1,55	0,7	88,44	55,08	6,57	0,76	5,81	243
31	0,52	0,51	1,02	1,25	0,68	80,78	45,25	3,73	0,72	3,01	193
32	0,48	0,42	1,14	1,29	0,63	85,99	51,38	4,06	0,57	3,49	198
33	0,49	0,51	0,96	1,74	0,78	88,35	55,28	8,97	1,05	7,92	177
34	0,38	0,4	0,95	1,91	1,02	80,75	46,53	11,32	2,18	9,14	173
35	0,32	0,28	1,14	1,77	1,21	63,21	32	9,35	3,4	5,95	179
36	0,39	0,49	0,80	1,46	0,5	94,56	65,53	5,65	0,31	5,35	225
37	0,4	0,39	1,03	1,35	0,7	83,03	48,03	4,62	0,78	3,84	257
38	0,39	0,46	0,85	1,54	0,5	95,46	67,82	6,52	0,3	6,22	222
39	0,43	0,44	0,98	1,25	0,5	92,06	60,19	3,72	0,3	3,43	255
40	0,37	0,41	0,90	1,62	0,75	87,15	53,45	7,37	0,95	6,43	188
41	0,38	0,41	0,93	1,58	0,95	74,41	40,07	6,91	1,77	5,15	193

Legenda: SIVd: septo interventricular em diástole; PLVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole; DVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole; Fej: fração de ejeção; FE: fração de encurtamento; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca

APÊNDICE E – Parâmetros ecocardiográficos do estudo do ventrículo esquerdo – São Paulo – 2012

(Conclusão)

42	0,43	0,46	0,93	1,78	0,65	93,38	63,58	9,47	0,63	8,84	204
43	0,39	0,34	1,15	1,45	0,63	89,6	56,59	5,58	0,58	5	208
44	0,47	0,44	1,07	1,28	0,66	83,67	48,61	3,96	0,65	3,31	213
45	0,41	0,4	1,03	1,45	0,56	92,72	61,79	5,58	0,41	5,18	247
46	0,42	0,4	1,05	1,38	0,41	96,41	70,1	4,83	0,17	4,66	200
47	0,34	0,35	0,97	1,39	0,7	84,69	50	5,01	0,77	4,24	192
48	0,36	0,37	0,97	1,66	0,81	85,37	51,28	7,88	1,15	6,73	227
49	0,43	0,43	1,00	1,91	1,06	78,44	44,24	11,28	2,43	8,85	198
50	0,39	0,41	0,95	1,48	0,61	90,9	58,65	5,8	0,63	5,27	228
51	0,37	0,43	0,86	2,13	1,03	84,83	51,36	14,87	2,26		173
52	0,45	0,42	1,07	1,67	0,65	92,25	61,28	7,97	0,62	7,35	168
53	0,47	0,5	0,94	1,6	0,82	83,01	48,44	7,12	1,21	5,91	235
54	0,49	0,48	1,02	1,76	0,84	85,94	52,15	9,16	1,29	7,87	237
55	0,45	0,45	1,00	1,35	0,53	92,33	60,87	4,55	0,35	4,21	245
56	0,38	0,42	0,90	1,48	0,79	81,79	46,93	5,86	1,07	4,79	204
57	0,48	0,52	0,92	1,64	0,52	95,63	68,4	7,62	0,33	7,29	166

Legenda: SIVd: septo interventricular em diástole; PLVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole; DVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole; Fej: fração de ejeção; FE: fração de encurtamento; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca

APÊNDICE F – Parâmetros ecocardiográficos do estudo do átrio esquerdo – São Paulo – 2012

(Continua)

GIA	Modo M-Ao (cm)	Modo M-AE (cm)	Modo M-Ao/Ae	Modo BD-AE (cm)	Modo BD-Ao (cm)	Modo BD-AE/Ao
1	1,13	1,99	0,57	1,81	1,03	1,76
2	1,01	1,46	0,69	1,2	1,11	1,08
3	1,25	1,59	0,79	1,63	1,22	1,34
4	1,13	1,51	0,75	1,84	0,93	1,98
GIB	Modo M-Ao (cm)	Modo M-AE (cm)	Modo M-Ao/Ae	Modo BD-AE (cm)	Modo BD-Ao (cm)	Modo BD-AE/Ao
5	1,03	1,35	0,76	1,27	0,95	1,34
6	0,93	1,4	0,66	1,46	0,86	1,70
7	0,95	1,29	0,74	1,45	0,9	1,61
8	1,14	1,24	0,92	1,43	1,17	1,22
9	0,99	1,44	0,69	1,33	1,04	1,28
10	1,15	1,4	0,82	1,48	1,03	1,44
11	1,01	1,32	0,77	1,45	0,95	1,53
12	1,03	1,56	0,66	1,23	1	1,23
13	1,03	1,22	0,84	1,31	0,95	1,38
14	1	1,26	0,79	1,22	1,07	1,14
GIIA	Modo M-Ao (cm)	Modo M-AE (cm)	Modo M-Ao/Ae	Modo BD-AE (cm)	Modo BD-Ao (cm)	Modo BD-AE/Ao
15				1,58	1,23	1,28
16	1,14	1,42	0,80	1,48	1,09	1,36
17				1,26	0,87	1,45
18	1,17	1,41	0,83	1,64	1,13	1,45
19	1,07	1,25	0,86	1,38	1,06	1,30
GIIB	Modo M-Ao (cm)	Modo M-AE (cm)	Modo M-Ao/Ae	Modo BD-AE (cm)	Modo BD-Ao (cm)	Modo BD-AE/Ao
20	1,09	1,46	0,75	1,02	1,38	0,7
21	1,03	1,22	0,84	1,4	1	1,4
22	1,14	1,46	0,78	1,59	1,25	1,3
23	0,87	1,34	0,65	1,25	0,8	1,6
24	1,2	1,57	0,76	1,57	1,12	1,4
25				1,52	1,14	1,3
26	1,07	1,15	0,93	1,17	0,73	1,6
27	0,99	1,21	0,82	1,26	0,87	1,4
28	0,93	1,18	0,79	1,41	0,9	1,6
29	0,94	1,37	0,69	1,38	0,83	1,7
30	1,05	1,26	0,83	1,51	1,01	1,5
31	1,15	1,15	1,00	1,17	1,09	1,1
32	0,93	1,2	0,78	1,38	0,85	1,6
33	1,29	1,44	0,90			
34	0,99	1,45	0,68	1,53	0,98	1,6

Legenda: Modo M-Ao: aorta em modo M; Modo M-AE: átrio esquerdo em modo M; Modo M Ao/AE: relação aorta sobre átrio esquerdo em modo M; BD-Ao: aorta em modo bidimensional; Modo BD-AE: átrio esquerdo em modo bidimensional; Ao/AE Modo BD: relação átrio esquerdo sobre aorta em modo bidimensional

APÊNDICE F – Parâmetros ecocardiográficos do estudo do átrio esquerdo – São Paulo –
2012

(Conclusão)

GIIB	Modo M-Ao (cm)	Modo M-AE (cm)	Modo M- Ao/AE	Modo BD-AE (cm)	Modo BD-Ao (cm)	Modo BD- AE/Ao
35	0,99	1,23	0,80	1,23	1	1,2
36	0,96	1,23	0,78	1,43	0,83	1,7
37	0,99	1,18	0,84	1,19	0,83	1,4
38	0,95	1,32	0,72	1,43	0,91	1,6
39	0,97	1,3	0,75	1,44	0,97	1,5
40	1,13	1,17	0,97	1,29	1,1	1,2
41	0,88	1,18	0,75	1,11	0,8	1,4
42	1,13	1,46	0,77	1,39	0,95	1,5
43	0,95	1,17	0,81	1,16	0,89	1,3
44	0,93	1,4	0,66	1,49	1,18	1,3
45	0,84	1,25	0,67	1,43	0,89	1,6
46				1,36	1,15	1,2
47	0,98	1,21	0,81	1,33	0,87	1,5
48	0,99	1,38	0,72	1,4	0,96	1,5
49	1,27	1,67	0,76	1,39	0,95	1,5
50	1,02	1,52	0,67	1,4	1	1,4
51	1,24	1,41	0,88	1,43	1,17	1,2
52	1,23	1,48	0,83	1,41	1,22	1,2
53	1,07	1,18	0,91	1,07	1	1,1
54	1,22	1,47	0,83	1,54	1,12	1,4
55	0,95	1,18	0,81	1,16	0,88	1,3
56	1,11	1,48	0,75	1,22	1,04	1,2
57	1,06	1,21	0,88	1,41	1	1,4

Legenda: Modo M-Ao: aorta em modo M; Modo M-AE: átrio esquerdo em modo M; Modo M Ao/AE
Modo M: relação aorta sobre átrio esquerdo em modo M; BD-Ao: aorta em modo bidimensional;
Modo BD-AE: átrio esquerdo em modo bidimensional; Ao/AE Modo BD: relação átrio esquerdo
sobre aorta em modo bidimensional

APÊNDICE G – Parâmetros ecocardiográficos do Doppler pulsado – São Paulo – 2012

(Continua)

GIA	Fl. Aort. vel.máx. (m/s)	Fl. Aort. gradiente de pressão (mmHg)	Fl. Pulm. vel.máx. (m/s)	Fl. Pulm. gradiente de pressão (mmHg)	TRIV (ms)	Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	Vel. Máx.Onda A VM (m/s)	Relação E/A VM
1	1,13	5,08	0,84	2,82	52,99	1,23		
2	1,22	5,92	1,01	4,11	42,51	0,84	1,17	0,72
3			1,66	11,11	51,76	1,18		
4	1,21	5,9			52,99	1,16		
GIB	Fl. Aort. vel.máx. (m/s)	Fl. Aort. gradiente de pressão (mmHg)	Fl. Pulm. vel.máx. (m/s)	Fl. Pulm. gradiente de pressão (mmHg)	TRIV (ms)	Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	Vel. Máx.Onda A VM (m/s)	Relação E/A VM
5	1,21	5,88	1,04	4,32	39,43	0,97		
6	1,3	6,8	1,05	4,46	38,82	1,04		
7	1,11	4,93	1,04	4,32	61,61	0,75	0,59	1,27
8			0,85	2,91	52,99	0,94		
9	1,6	10,25	0,95	3,64	33,89	0,93	0,61	1,52
10	1,31	6,92	1,03	4,27	34,5	0,77	0,63	1,22
11	1,44	8,29	0,93	3,47	41,9	0,81	0,64	1,27
12	1,31	6,85	1,17	5,49	48,06			
13	1,08	4,68	0,95	3,58	45,59	0,75	0,66	1,14
14	1,15	5,32	0,85	2,86		1,06		
GIIA	Fl. Aort. vel.máx. (m/s)	Fl. Aort. gradiente de pressão (mmHg)	Fl. Pulm. vel.máx. (m/s)	Fl. Pulm. gradiente de pressão (mmHg)	TRIV (ms)	Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	Vel. Máx.Onda A VM (m/s)	Relação E/A VM
15	2,05	16,79	0,92	3,4	44,98	0,97		
16	0,87	3,02	0,6	1,45	57,92	0,63	0,65	0,97
17	1,34	7,17			61	0,66	0,45	1,47
18	1,37	7,47	0,98	3,82		0,6	0,65	0,92
19	1,98	15,75			40,67	1,3		
GIIB	Fl. Aort. vel.máx. (m/s)	Fl. Aort. gradiente de pressão (mmHg)	Fl. Pulm. vel.máx. (m/s)	Fl. Pulm. gradiente de pressão (mmHg)	TRIV (ms)	Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	Vel. Máx.Onda A VM (m/s)	Relação E/A VM
20	0,87	3,06	0,75	2,25	41,9	0,84	0,59	1,42
21	1,05	4,44	0,7	1,98	48,06	0,8	0,67	1,19
22	1,48	8,74	0,97	3,75	49,29	1	0,77	1,30
23	1,06	4,51	1,11	4,97	28,96	0,73	0,61	1,20
24	1,39	7,78	0,9	3,23	54,22	0,72	0,46	1,57
25			0,84	2,85	39,43	0,73	0,81	0,90
26	1,24	6,14	0,92	3,4	38,2	0,84	0,7	1,20
27	1,22	5,97	1,19	5,69	34,5	1,21		

Legenda: Fl. Aort. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo aórtico; Fl. Aort.: fluxo aórtico; Fl. Pulm. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo pulmonar; Fl. Pulm: fluxo pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Vel. Máx. Onda E VM: velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral; M Vel. Máx. Onda A VM: velocidade máxima do fluxo da onda A da valva mitral; Relação E/A VM: relação das ondas E e A da válvula mitral

APÊNDICE G – Parâmetros ecocardiográficos do Doppler pulsado – São Paulo – 2012

(Conclusão)

GIIB	Fl. Aort. vel.máx. (m/s)	Fl. Aort. gradiente de pressão (mmHg)	Fl. Pulm. vel.máx. (m/s)	Fl. Pulm. gradiente de pressão (mmHg)	TRIV (ms)	Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	Vel. Máx.Onda A VM (m/s)	Relação E/A VM
28	1,03	4,27	0,85	2,9	49,29	0,54	0,75	0,72
29	0,94	3,57	0,82	2,67		0,56		
30	1,63	10,63	1,09	4,75	36,35	0,92	0,75	1,23
31	1,03	4,25	0,94	3,52	48,06	0,62	0,5	1,24
32	1,36	7,37	0,89	3,15	47,44	0,72	0,43	1,67
33	0,96	3,71	0,78	2,46	51,76	0,61	0,42	1,45
34	1,13	5,11	0,72	2,07	46,83	0,77		
35	0,97	3,76	0,73	2,13	45,59	0,76	0,45	1,69
36	1,25	6,27	1,11	4,93	40,67	0,82	0,57	1,44
37	0,91	3,33	0,98	2,94	49,29	0,68	0,77	0,88
38	1,06	4,5	0,92	3,4	43,13	0,81	0,67	1,21
39	1,36	7,36	0,93	3,45		1,15		
40	1,27	6,41	0,68	1,84	51,76	0,61	0,55	1,11
41	1,01	4,13	0,82	2,72	44,36	0,55	0,4	1,38
42	1,6	10,29	1,02	4,15		0,61	0,88	0,69
43	1,01	4,11	0,85	2,86	50,52	0,58	0,47	1,23
44	1,32	6,99	0,99	3,9	40,05	1,41		
45	1,26	6,4	0,98	3,84	48,06	1		
46	0,94	3,55	0,87	3,02	56,99	0,68	0,72	0,94
47	1,52	9,25	0,97	3,76	45,59	0,77	0,59	1,31
48	1,3	6,81	0,9	3,24	45,29	1,11		
49	1,88	14,19	1,03	4,25	36,35	0,99	0,77	1,29
50	1,41	7,95	0,93	3,48	41,9	1,05		
51	0,99	3,92	0,64	1,66	45,59	0,92	0,9	1,02
52	0,9	3,25	0,87	3,05	51,76	0,58	0,42	1,38
53	0,95	3,61	0,76	2,29	52,99	0,93		
54	1,16	5,36	0,89	3,2		0,73	0,67	1,09
55	1,16	5,37	0,98	3,84	44,36	0,6	0,55	1,09
56	1	4	0,89	3,18	51,76	0,8	0,83	0,96
57	1,59	10,16	0,99	3,95	46,83	0,75	0,8	0,94

Legenda: Fl. Aort. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo aórtico; Fl. Aort.: fluxo aórtico; Fl. Pulm. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo pulmonar; Fl. Pulm: fluxo pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Vel. Máx. Onda E VM: velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral; M Vel. Máx. Onda A VM: velocidade máxima do fluxo da onda A da valva mitral; Relação E/A VM: relação das ondas E e A da válvula mitral

APÊNDICE H – Parâmetros ecocardiográficos do Doppler colorido – São Paulo –
2012

(Continua)

GIA	Insuf. Valva mitral	Insuf. Valva tricúspide	Insuf. Valva aórtica	Insuf. Valva pulmonar
1	ausente	ausente	ausente	ausente
2	ausente	ausente	ausente	ausente
3	ausente	ausente	ausente	ausente
4	ausente	ausente	ausente	ausente
GIB	Insuf. Valva mitral	Insuf. Valva tricúspide	Insuf. Valva aórtica	Insuf. Valva pulmonar
5	ausente	ausente	ausente	ausente
6	ausente	ausente	ausente	ausente
7	ausente	discreta	ausente	discreta
8	ausente	discreta	ausente	ausente
9	ausente	ausente	ausente	ausente
10	ausente	ausente	ausente	ausente
11	ausente	ausente	ausente	ausente
12	ausente	ausente	ausente	ausente
13	ausente	ausente	ausente	ausente
14	ausente	ausente	ausente	ausente
GIIA	Insuf. Valva mitral	Insuf. Valva tricúspide	Insuf. Valva aórtica	Insuf. Valva pulmonar
15	ausente	ausente	ausente	ausente
16	ausente	discreta	ausente	ausente
17	ausente	ausente	ausente	ausente
18	ausente	ausente	ausente	ausente
19	ausente	ausente	ausente	ausente
GIIB	Insuf. Valva mitral	Insuf. Valva tricúspide	Insuf. Valva aórtica	Insuf. Valva pulmonar
20	ausente	ausente	ausente	ausente
21	ausente	ausente	ausente	ausente
22	ausente	discreta	ausente	ausente
23	ausente	discreta	ausente	ausente
24	ausente	ausente	discreta	ausente
25	ausente	ausente	ausente	ausente
26	ausente	ausente	ausente	ausente
27	ausente	ausente	ausente	ausente
28	ausente	ausente	ausente	ausente
29	ausente	ausente	ausente	ausente
30	ausente	ausente	ausente	ausente
31	ausente	ausente	ausente	ausente
32	ausente	discreta	ausente	ausente
33	ausente	discreta	ausente	ausente

Legenda: Insuf.: insuficiência

APÊNDICE H – Parâmetros ecocardiográficos do Doppler colorido – São Paulo –
2012

(Conclusão)

GIIB	Insuf. Valva mitral	Insuf. Valva tricúspide	Insuf. Valva aórtica	Insuf. Valva pulmonar
34	ausente	ausente	ausente	ausente
35	discreta	discreta	ausente	ausente
36	ausente	ausente	ausente	ausente
37	ausente	ausente	ausente	ausente
38	ausente	discreta	ausente	ausente
39	ausente	ausente	ausente	ausente
40	ausente	ausente	ausente	ausente
41	ausente	ausente	ausente	ausente
42	ausente	ausente	ausente	ausente
43	ausente	ausente	ausente	ausente
44	ausente	ausente	ausente	ausente
45	ausente	ausente	ausente	ausente
46	ausente	ausente	ausente	ausente
47	ausente	ausente	ausente	ausente
48	ausente	ausente	ausente	ausente
49	ausente	ausente	ausente	ausente
50	ausente	ausente	ausente	ausente
51	ausente	ausente	ausente	ausente
52	ausente	ausente	ausente	discreta
53	ausente	discreta	ausente	discreta
54	ausente	ausente	ausente	ausente
55	ausente	ausente	ausente	ausente
56	ausente	ausente	ausente	ausente
57	ausente	ausente	ausente	ausente

Legenda: Insuf.: insuficiência

APÊNDICE I – Concentrações dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012

(Continua)

GIA	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proANP (fmol/mL)	endotelina (fmol/mL)	cTnl (ng/mL)
1	1478	2068	19,251	0,07
2	701	571	28,711	0,02
3	1499	2223	19,459	0,1
4	1431	473	20,981	0,3
GIB	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proANP (fmol/mL)	endotelina (fmol/mL)	cTnl (ng/mL)
5	<24	612	8,638	0,01
6	<24	580	29,204	0
7	293	954	26,876	0,38
8	146	585	31,633	0,01
9	<24	935	32,214	0,08
10	<24	694	32,232	0,34
11	<24	506	31,563	0,05
12	<24	459	30,182	0
13	<24	369	26,275	0
14	356	1753	21,2	0,08
GIIA	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proANP (fmol/mL)	endotelina (fmol/mL)	cTnl (ng/mL)
15	1302	1499	23,316	0,22
16	222	501	31,862	0
17	61	486	3,367	0
18	<24	497	31,455	0
19	654	979	30,316	0
GIIB	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proANP (fmol/mL)	endotelina (fmol/mL)	cTnl (ng/mL)
20	1302	830	23,316	0,22
21	<24	526	21,437	0
22	349	1058	29,575	0,01
23	344	774	7,443	0,01
24	136	421	30,507	0
25	323	424	31,582	0
26	43	726	11,939	0
27	127	499	31,732	0
28	239	339	33,913	0
29	<24	319	9,639	0
30	<24	432	6,997	0
31	<24	682	7,167	0
32	55	632	20,347	0,01
33	<24	473	20,981	0
34	155	740	31,722	0
35	<24	538	12,124	0
36	348	1112	19,62	0,02

Legenda: NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial; cTnl: troponina cardíaca I

APÊNDICE I – Concentrações dos marcadores cardíacos – São Paulo – 2012

GIIB	(Conclusão)			
	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proANP (fmol/mL)	endotelina (fmol/mL)	cTnI (ng/mL)
37	57	315	29,944	0
38	150	698	16,625	0,02
39	69	781	26,685	0
40	89	1557	26,878	0,02
41	36	491	31,217	0
42	49	601	28,271	0,03
43	<24	681	29,35	0,03
44	<24	1579	30,683	0,01
45	<24	396	28,565	0
46	<24	486	27,727	0,01
47	<24	1007	5,316	0
48	<24	682	13,169	0
49	<24	504	10,384	0
50	<24	286	25,853	0
51	59	520	8,622	0
52	<24	367	27,705	0,01
53	49	336	32,224	0
54	<24	427	4,15	0
55	<24	366	9,685	0,01
56	<24	612	20,254	0
57	453	3590	29,417	0,08

Legenda: NT-proBNP: aminoterminal peptídeo natriurético tipo B; NT-proANP: aminoterminal peptídeo natriurético atrial; cTnI: troponina cardíaca I

ANEXOS

ANEXO A – Estatísticas descritivas para cada grupo e valores de p dos dados de identificação – São Paulo – 2012

	Geral	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p
Idade (meses)						
Média (DP)	40,91 (24,71)	53 (29,7)	56,3 (26,97)	40,6 (21,59)	35,63 (22,74)	0,049[#]
Med (IIQ)	37,0 (21,5;50)	52,0 (25,25;81,7)	54,0 (40,0;68,25)	45,0 (20,5;58,5)	31,5 (20,0;44,25)	
Peso (Kg)						
Média (DP)	5,16 (1,17)	6,2 (1,52)	5,04 (0,73)	6,18 (1,52)	4,94 (1,09)	0,091 [#]
Med (IIQ)	4,95 (4,1;6,0)	6,75 (4,6;7,25)	4,83 (4,55;5,64)	6,0 (4,9;7,55)	4,78 (3,98;6,00)	
Sexo, n %						
Macho	13	1	3	7	2	0,241 F
	22,8%	10,0%	60,0%	18,4%	50,0%	
Fêmea	22	4	0	17	1	
	38,6%	40,0%	,0%	44,7%	25,0%	
Macho castrado	9	1	1	6	1	
	15,8%	10,0%	20,0%	15,8%	25,0%	
Fêmea castrada	13	4	1	8	0	
	22,8%	40,0%	20,0%	21,1%	,0%	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; [#]: Teste de Mann-Whitney, F: teste exato de Fisher

ANEXO B – Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos valores da anamnese – São Paulo – 2012

						(Continua)
	Geral	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p
Tosse, n						0,427 F
%						
Ausente	52	3	9	5	35	
	91,2%	75,0%	90,0%	100,0%	92,1%	
Presente	5	1	1	0	3	
	8,8%	25,0%	10,0%	,0%	7,9%	
Dispnéia, n						1,000 F
%						
Ausente	56	4	10	5	37	
	98,2%	100,0%	100,0%	100,0%	97,4%	
Presente	1	0	0	0	1	
	1,8%	,0%	,0%	,0%	2,6%	
Antecedentes Familiares, n						0,664 F
%						
NDN	52	4	9	4	35	
	91,2%	100,0%	90,0%	80,0%	92,1%	
Óbito parente de 1 grau -CMH	4	0	1	1	2	
	7,0%	0%	10,0%	20,0%	5,3%	
Óbito irmãos ao nascer (sem causa definida)	1	0	0	0	1	
	1,8%	0%	,0%	,0%	2,6%	
Outros sistemas, n						1,000 F
%						
Sem alteração	54	4	10	5	35	
	94,7%	100,0%	100,0%	100,0%	92,1%	
PU e PD	1	0	0	0	1	
	1,8%	0%	0%	0%	2,6%	
Hiporexia	2	0	0	0	2	
	3,5%	0%	0%	0%	5,3%	

ANEXO B – Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos valores da anamnese – São Paulo – 2012

(Continua)

Epidemiologia para dirofilariose, n %						1,000 F
Nega	22	2	4	2	14	
	43,1%	50,0%	44,4%	50,0%	41,2%	
Sim	21	2	3	2	14	
	41,2%	50,0%	33,3%	50,0%	41,2%	
Não sabe	8	0	2	0	6	
	15,7%	,0%	22,2%	,0%	17,6%	
Uso de preventivo, n %						0,733 F
Sim	34	2	6	3	23	
	66,7%	50,0%	66,7%	75,0%	67,6%	
Não	10	2	1	1	6	
	19,6%	50,0%	11,1%	25,0%	17,6%	
Não sabe	7	0	2	0	5	
	13,7%	0%	22,2%	,0%	14,7%	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; F: teste exato de Fisher; n: número; NDN: nada digno de nota; PU: poliúria; PD: polidipsia

ANEXO C - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos dados de exame físico – São Paulo – 2012

	Geral	GIA	GIB	GIIA	GIIB	(Continua) Valor de p
FC						
Média (DP)	207,4 (24,9)	194 (27)	215,6 (26,5)	200,8 (32,9)	207,7 (23,7)	0,420 [#]
Med (IIQ)	212 (183;224)	194 (168;220)	224 (196;236)	197,5 (171,0;233,75)	212 (192;224)	
FR						
Média (DP)	58,27 (24,61)	54 (9,52)	45,56 (18,38)	68 (55,14)	60,91 (22,12)	0,335 [#]
Med (IIQ)	60 (37;72)	54 (45;63)	36 (30;65)	54 (24;126)	60 (44;80)	
Respiração, n %						0,789 F
Eupneico	53 93,0%	4 100,0%	10 100,0%	5 100,0%	34 89,5%	
Taquipneico	4 7,0%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	4 10,5%	
Sopro, n %						0,082 F
ausente	10 17,5%	0 ,0%	1 10,0%	0 ,0%	9 23,7%	
I/VI	11 19,3%	0 ,0%	2 20,0%	2 40,0%	7 18,4%	
II/VI	6 10,5%	0 ,0%	3 30,0%	0 ,0%	3 7,9%	
III/VI	13 22,8%	0 ,0%	2 20,0%	0 ,0%	11 28,9%	
IV/VI	13 22,8%	3 75,0%	2 20,0%	3 60,0%	5 13,2%	
V/VI	4 7,0%	1 25,0%	0 ,0%	0 ,0%	3 7,9%	

ANEXO C - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos dados de exame físico – São Paulo – 2012

						(Continua)
Localização Sopros, n %						0,358 F
Ausente	10	0	1	0	9	
	17,5%	,0%	10,0%	,0%	23,7%	
Bordo esternal	16	0	3	3	10	
	28,1%	,0%	30,0%	60,0%	26,3%	
Bordo esternal	13	2	2	2	7	
Esquerdo	22,8%	50,0%	20,0%	40,0%	18,4%	
Bordo esternal	2	0	0	0	2	
Direito	3,5%	,0%	,0%	,0%	5,3%	
Foco mitral	2	0	0	0	2	
	3,5%	,0%	,0%	,0%	5,3%	
Todos os focos	12	2	2	0	8	
	21,1%	50,0%	20,0%	,0%	21,1%	
Tricúspide	2	0	2	0	0	
	3,5%	,0%	20,0%	,0%	,0%	
Auscultação pulmonar, n %						1,000 F
NDN	56	4	10	5	37	
	98,2%	100,0%	100,0%	100,0%	97,4%	
Aumento de murmúrio vesicular	1	0	0	0	1	
	1,8%	,0%	,0%	,0%	2,6%	
Linfonodos, n %						1,000 F
NDN	55	4	10	5	36	
	96,5%	100,0%	100,0%	100,0%	94,7%	
aumento regional	2	0	0	0	2	
	3,5%	,0%	,0%	,0%	5,3%	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; #: Teste de Mann-Whitney; F: teste exato de Fisher; n: número; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; NDN: nada digno de nota

ANEXO C - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos dados de exame físico – São Paulo – 2012

						(Conclusão)
PA, n %						1,00
NDN	56 98,2%	4 100,0%	10 100,0%	5 100,0%	37 97,4%	
Homogêneo	1 1,8%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 2,6%	
Temperatura °C,						0,560 [#]
Média (DP)	38,72 (0,46)	39 (0,43)	38,74 (0,51)	38,63 (0,25)	38,7 (0,47)	
Med (IIQ)	38,7 (38,4;39,1)	38,6 (39,1;39,4)	38,7 (38,5;39,15)	38,7 (38,4;38,9)	38,8 (38,2;39,0)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartílico; [#]: Teste de Mann-Whitney; F: teste exato de Fisher; n: número; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; NDN: nada digno de nota

ANEXO D - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos exames laboratoriais – São Paulo – 2012

						(Continua)
	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p [#]
He (milh/mm³), Média (DP)	8,09 (0,92)	8,35 (0,53)	8,17 (1)	8,54 (1,53)	7,98 (0,84)	0,6882
Med (IIQ)	8,1 (7,35; 8,8)	8,4 (7,85; 8,8)	8,25 (7,55; 8,83)	8,2 (7,55; 9,7)	8,0(7,3; 8,7)	
Ht (%), Média (DP)	38,49 (3,91)	39,75 (2,06)	38,5 (3,1)	41,4 (4,98)	37,97 (4,03)	0,4416
Med (IIQ)	38 (36; 41,5)	39,5 (38,0; 41,75)	38,5 (36,8; 41,0)	42 (36,5; 46)	38 (34; 41,25)	
Hb (g%), Média (DP)	12,76 (1,38)	13,15 (0,99)	12,63 (0,99)	14,02 (1,7)	12,59 (1,41)	0,2833
Med (IIQ)	12,9 (11,8; 13,45)	13,05 (12,25; 14,15)	12,85 (12,38; 13,33)	14,3 (12,45; 15,45)	12,7 (11,4; 13,43)	
VCM (fl), Média (DP)	47,87 (3,98)	47,74 (3,83)	47,92 (3,22)	49 (5,57)	47,72 (4,09)	0,8850
Med (IIQ)	47,69 (45,19; 50)	47,62 (44,26; 51,35)	48,77 (45,86; 50,2)	48,65 (43,99; 54,18)	47,26 (45,23; 50)	
HCM (pg), Média (DP)	15,86 (1,32)	15,78 (1,23)	15,74 (1,28)	16,57 (1,61)	15,81 (1,33)	0,7889
Med (IIQ)	15,94 (15,01; 16,47)	15,75 (14,61; 16,98)	16,07 (15,37; 16,32)	16,08 (15,25; 18,14)	15,85 (14,91; 16,5)	
CHCM (%), Média (DP)	33,15 (1,04)	33,06 (1,04)	32,83 (1,18)	33,87 (0,9)	33,15 (1)	0,5441
Med (IIQ)	33,16 (32,5; 33,92)	33,05 (32,05; 34,07)	33,01 (31,88; 33,86)	34,05 (33,01; 34,66)	33,15 (32,5; 33,71)	
Plaquetas (mm³), Média (DP)	398.912,3 (149.069,2)	391.750 (186.312,2)	484.500 (130.560,5)	333.200 (168.643,7)	385.789,5 (144.400,4)	0,2015
Med (IIQ)	420.000 (262.000; 515.000)	391.000 (211.750; 572.500)	515.000 (403.500; 572.500)	276.000 (186.500; 508.500)	395.000 (256.500; 485.000)	
Leucócitos/mm³, Média (DP)	9.478,9 (3.543,8)	9.750 (3.615,2)	9.240 (3.119,5)	10.460 (4.709,9)	9.384,2 (3.608,3)	0,9682
Med (IIQ)	8.900 (6.700; 11.250)	9.050 (6.725; 13.475)	8.900 (7.025; 11.825)	10.000 (6.200; 14.950)	8.900 (6.250; 10.725)	

ANEXO D - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos exames laboratoriais – São Paulo – 2012

						(Conclusão)
Neutrófilos , Média (DP)	6.284,1 (2.867,7)	6946,3 (4381,3)	5951,9 (1735,2)	6949,8 (3596,7)	6214,3 (2935,6)	0,9454
Med (IIQ)	5.978 (4.366,5; 7.436)	5.313 (3.998,5; 11.527,25)	5.514,5 (4.896; 7.182)	6.600 (4.262; 9.812,5)	5.982,5 (4.180,75; 7.876,75)	
Segmentados , Média (DP)	6.284,1 (2.867,7)	6.946,3 (4.381,3)	5.951,9 (1.735,2)	6.949,8 (3.596,7)	6.214,3 (2.935,6)	0,9454
Med (IIQ)	5.978 (4.366,5; 7.436)	5.313 (3.998,5; 11.527,25)	5.514,5 (4.896; 7.182)	6.600 (4.262; 9.812,5)	5.982,5 (4.180,75; 7.876,75)	
Eosinófilos , Média (DP)	496,9 (469,3)	497 (244,2)	334,8 (299,5)	264,4 (264,6)	570,1 (528,3)	0,2846
Med (IIQ)	395 (163; 636)	539 (539; 705)	288 (102; 514,5)	167 (50; 527,5)	409,5 (217,5; 694,75)	
Linfócitos Típicos , Média (DP)	2.301,6 (1.270,5)	2.053 (1.292,7)	2.583,6 (1.720,5)	2.939,6 (1.749,3)	2.169,6 (1.075)	0,7021
Med (IIQ)	1.988 (1.402; 2.925)	2.152 (782; 3.225)	2.050 (1.608,5; 3.393,5)	2.440 (1.537,5; 4.591,5)	1.904,5 (1.413,75; 2.626,5)	
Monócitos , Média (DP)	340,2 (231,2)	229,3 (84,6)	346,3 (220,5)	298,4 (157,9)	355,7 (252,9)	0,9157
Med (IIQ)	288 (144,5; 488)	230 (151,75; 306)	267 (148; 515)	264 (163,5; 450,5)	307 (121,5; 499,5)	
Metamielócitos , Média (DP)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0000
Med (IIQ)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	
Bastonetes , Média (DP)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0000
Med (IIQ)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	-
Basófilos , Média (DP)	41,12 (86,65)	24,5 (49)	0 (0)	15,8 (35,33)	57,03 (101)	0,1803
Med (IIQ)	0 (0;52)	0 (0;73,5)	0 (0;0)	0 (0;39,5)	0 (0;83)	
Linfócitos Atípicos , Média (DP)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0000
Med (IIQ)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; #:Teste de Mann-Whitney. He: hemácias; Ht: hematócrito; Hb.: hemoglobina; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média

ANEXO E - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p da bioquímica sérica, eletrólitos, glicemia e T4 total – São Paulo – 2012

	(Continua)					
	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p [#]
Uréia (mg/dL) , Média (DP)	53,51 (11,33)	55,83 (6,02)	54,24 (14,8)	62,14 (16,55)	51,93 (9,74)	0,4778
Med (IIQ)	52,3 (45,5; 59,1)	55,2 (50,5; 61,78)	47,85 (41,95; 67)	56,4 (47,5; 79,65)	52,4 (45,7; 56,35)	
Creat (mg/dL) , Média (DP)	1,52 (0,28)	1,73 (0,36)	1,53 (0,29)	1,7 (0,32)	1,48 (0,26)	0,2574
Med (IIQ)	1,5 (1,4; 1,7)	1,85 (1,35; 1,98)	1,52 (1,40; 1,65)	1,5 (1,45; 2,05)	1,5 (1,28; 1,7)	
Ptns Totais (g/dL) , Média (DP)	7,02 (0,49)	7,18 (0,55)	7,27 (0,5)	7,32 (0,38)	6,9 (0,47)	0,0987
Med (IIQ)	7,0 (6,7; 7,4)	7,15 (6,7; 7,68)	7,1 (7,0; 7,58)	7,3 (6,95; 7,7)	6,9 (6,58; 7,33)	
Albumina (g/dL) , Média (DP)	3,35 (0,25)	3,45 (0,25)	3,36 (0,2)	3,34 (0,27)	3,33 (0,26)	0,9031
Med (IIQ)	3,4 (3,15; 3,5)	3,4 (3,25; 3,7)	3,35 (3,20; 3,53)	3,50 (3,05; 3,55)	3,4 (3,1; 3,5)	
AST (U/L) , Média (DP)	13,77 (8,09)	18,08 (4,83)	12,93 (6,02)	21,64 (21,99)	12,5 (4,87)	0,0980
Med (IIQ)	12 (9,4; 14,25)	16,65 (14,45; 23,13)	11,65 (9,58; 13,58)	12,6 (10,5; 37,3)	11,55 (8,98; 14,13)	
ALT (U/L) , Média (DP)	32,86 (24,26)	36,38 (23,13)	31,15 (15,28)	34,14 (25,33)	32,77 (26,82)	0,9271
Med (IIQ)	26,1 (19,5; 33,7)	26,7 (22,03; 60,4)	26,2 (22,53; 34,48)	23,0 (19,05; 54,8)	26,1 (19,1; 34,45)	
FA (U/L) , Média (DP)	19,64 (16,18)	36,2 (38,77)	18,15 (12,27)	14,36 (5,37)	18,98 (14,15)	0,4256
Med (IIQ)	13,4 (11,0; 20,55)	17,75 (15,38; 75,48)	13,3 (9,3; 25,38)	13,2 (9,5; 19,8)	13,25 (10,88; 21,2)	
GGT (U/L) , Média (DP)	0,826 (1,876)	2,275 (3,836)	1,83 (2,61)	0,24 (0,537)	0,487 (1,334)	0,1574
Med (IIQ)	0 (0; 0,85)	0,55 (0,05; 6,23)	0,7 (0,0; 3,55)	0 (0; 0,6)	0 (0; 0,625)	

ANEXO E - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p da bioquímica sérica, eletrólitos, glicemia e T4 total – São Paulo – 2012

(Conclusão)

Na (mEq/L) , Média (DP)	156,82 (7,18)	153,6 (2)	156,17 (6,02)	153,5 (2,44)	157,79 (8,06)	0,4423
Med (IIQ)	154,9 (152,3; 160,6)	153,7 (151,7; 155,5)	154,4 (151,5; 163,1)	153,4 (151,3; 155,8)	156,5 (152,4; 161,1)	
K (mEq/L) , Média (DP)	4,27 (0,42)	4,43 (0,15)	4,33 (0,39)	4,38 (0,47)	4,22 (0,45)	0,3835
Med (IIQ)	4,2 (4,0; 4,5)	4,4 (4,3; 4,58)	4,3 (4,0; 4,63)	4,4 (3,95; 4,8)	4,2 (4,0; 4,45)	
Ca (mg/dL) , Média (DP)	11,32 (5,04)	10,6 (0,36)	11,18 (0,93)	10,48 (0,57)	11,54 (6,16)	0,2829
Med (IIQ)	10,6 (10,3;11,2)	10,5 (10,33;10,98)	10,95 (10,5;11,7)	10,4 (10,05;10,95)	10,6 (10,08;11,13)	
P (mg/dL) , Média (DP)	3,92 (0,84)	4,1 (0,68)	3,82 (1,19)	4,18 (0,13)	3,89 (0,81)	0,3671
Med (IIQ)	3,9 (3,4; 4,3)	3,85 (3,65;4,8)	3,55 (3,13;4,02)	4,2 (4,05;4,3)	4,0 (3,28; 4,4)	
Glicemia (mg/dL) , Média (DP)	88,11 (25,2)	79,5 (28,69)	91,6 (26,32)	90,4 (25,21)	87,78 (25,41)	0,8448
Med (IIQ)	85 (71;105)	79 (52,75;106,75)	92 (69,5;109,25)	76,0 (74,5; 113,5)	85 (65; 99,75)	
T4 total (ug/dL) , Média (DP)	1,78 (0,55)	1,93 (0,42)	2,06 (0,43)	1,04 (0,57)	1,79 (0,52)	0,0100*
Med (IIQ)	1,68 (1,44; 2,11)	1,83 (1,60; 2,36)	1,98 (1,66; 2,54)	1,35 (0,43; 1,51)	1,67 (1,42; 2,09)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartil; #: Teste de Mann-Whitney; *: diferença estatística significativa; Creat: creatinina; Ptns: proteínas; AST: aspartato transaminase; ALT: alanina transaminase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamil transpeptidase; Na: sódio; K: potássio; Ca: cálcio; P: fósforo

ANEXO F- Estatística descritiva geral e para cada grupo e valores de p da pressão arterial sistêmica – São Paulo – 2012

	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p [#]
PAS						
Média (DP)	128 (15,2)	125 (12,8)	131,1 (17)	121,4 (16,2)	128,4 (15)	0,629
Med (IIQ)	128,3 (117,3;140,0)	122,0 (114,8;138,3)	133,0 (116,8;148,5)	115,0 (108,0;138,0)	129,0 (118,5;140)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; [#]: Teste de Mann-Whitney; PAS: pressão arterial sistêmica

ANEXO G- Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros eletrocardiográficas – São Paulo – 2012

						(Continua)
	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p
FC (BPM) , Média (DP)	216,9 (26,6)	185 (34,2)	231,2 (34,1)	221,2 (32,5)	215,9 (20)	0,168 [#]
Med (IIQ)	214 (200; 240)	190 (150; 215)	240,0 (200,0; 255,5)	230 (188; 250)	214 (200; 221)	
Eixo cardíaco, n						0,379 F
%						
normal	34	2	6	3	23	
	60,7%	50,0%	60,0%	60,0%	62,2%	
desvio para direita	16	0	3	2	11	
	28,6%	,0%	30,0%	40,0%	29,7%	
desvio para esquerda	6	2	1	0	3	0,936 [#]
	10,7%	50,0%	10,0%	,0%	8,1%	
Onda P - duração (s) , Média (DP)	0,031 (0,007)	0,033 (0,01)	0,03 (0,008)	0,032 (0,004)	0,031 (0,007)	
Med (IIQ)	0,03 (0,03;0,04)	0,035 (0,023;0,04)	0,03 (0,02;0,04)	0,03 (0,03;0,035)	0,03 (0,03;0,04)	
Onda P - amplitude (mV) , Média (DP)	0,129 (0,045)	0,113 (0,025)	0,115 (0,024)	0,15 (0,05)	0,131 (0,049)	0,484 [#]
Med (IIQ)	0,10 (0,10;0,15)	0,10 (0,10;0,14)	0,10 (0,10;0,15)	0,15 (0,10;0,20)	0,10 (0,10;0,15)	
Segmento PR (s) , Média (DP)	0,074 (0,012)	0,075 (0,01)	0,074 (0,019)	0,072 (0,008)	0,075 (0,01)	0,743 [#]
Med (IIQ)	0,08 (0,07;0,08)	0,08 (0,065;0,08)	0,07 (0,06;0,08)	0,07 (0,65;0,08)	0,08 (0,07;0,08)	
Complexo QRS - duração (s) , Média (DP)	0,035 (0,012)	0,028 (0,01)	0,032 (0,014)	0,032 (0,013)	0,036 (0,011)	0,392 [#]
Med (IIQ)	0,04 (0,02;0,04)	0,025 (0,020;0,038)	0,025 (0,020;0,05)	0,03 (0,02;0,045)	0,04 (0,03;0,04)	
Complexo QRS - amplitude (mV) , Média (DP)	0,229 (0,165)	0,363 (0,315)	0,235 (0,16)	0,34 (0,227)	0,197 (0,128)	0,277 [#]
Med (IIQ)	0,2 (0,1;0,3)	0,300 (0,113;0,675)	0,175 (0,138;0,388)	0,35 (0,15;0,525)	0,15 (0,10;0,25)	
Segmento ST, n						0,020* F
%						
nivelado	50	4	10	2	34	
	89,3%	100,0%	100,0%	40,0%	91,9%	
RP		0,7	1,2	-3,7	0,9	
supradesnívelado	6	0	0	3	3	
	10,7%	,0%	,0%	60,0%	8,1%	0,020* F
RP		-0,7	-1,2	3,7	-0,9	

ANEXO G- Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros eletrocardiográficas – São Paulo – 2012

(Continua)

Intervalo QT (s), Média (DP)	0,154 (0,029)	0,178 (0,043)	0,143 (0,022)	0,176 (0,022)	0,152 (0,027)	0,046[#]*
Med (IIQ)	0,16 (0,14;0,17)	0,165 (0,145;0,223)	0,140 (0,135;0,16)	0,18 (0,16;0,19)	0,16 (0,14;0,165)	
Onda T, n						0,731 F
%						
sem alteração	51 91,1%	4 100,0%	10 100,0%	4 80,0%	33 89,2%	
maior que 0,3mV	4 7,1%	0 ,0%	0 ,0%	1 20,0%	3 8,1%	
bifásica	1 1,8%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 2,7%	
CV5RL - onda R (mV), Média (DP)	0,257 (0,181)	0,15 (0,108)	0,21 (0,129)	0,18 (0,214)	0,292 (0,189)	0,163 [#]
Med (IIQ)	0,2 (0,1;0,388)	0,125 (0,063;0,263)	0,175 (0,138;0,3)	0,10 (0,05;0,35)	0,30 (0,125;0,40)	
CV5RL - onda S (mV), Média (DP)	0,353 (0,221)	0,388 (0,165)	0,25 (0,227)	0,44 (0,288)	0,365 (0,214)	0,367 [#]
Med (IIQ)	0,325 (0,2;0,5)	0,45 (0,213;0,5)	0,200 (0,038;0,425)	0,60 (0,15;0,65)	0,3 (0,2;0,5)	
CV5RL - onda T, n						-
%						
positivo	56 100,0%	4 100,0%	10 100,0%	5 100,0%	37 100,0%	
CV6LL - onda R (mV), Média (DP)	0,23 (0,162)	0,338 (0,384)	0,23 (0,172)	0,15 (0,158)	0,23 (0,125)	0,555 [#]
Med (IIQ)	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0,075;0,738)	0,175 (0,100;0,325)	0,1 (0,025;0,300)	0,2 (0,0125;0,3)	
CV6LL - onda S (mV), Média (DP)	0,197 (0,147)	0,088 (0,118)	0,125 (0,086)	0,29 (0,143)	0,216 (0,153)	0,039 [#]
Med (IIQ)	0,2 (0,1;0,3)	0,05 (0,00;0,213)	0,125 (0,075;0,175)	0,30 (0,175;0,40)	0,2 (0,1;0,3)	
CV6LL - onda T, n						0,425 F
%						
positivo	51 92,7%	3 75,0%	10 100,0%	5 100,0%	33 91,7%	
negativo	4 7,3%	1 25,0%	0 ,0%	0 ,0%	3 8,3%	
CV6LU - onda R (mV), Média (DP)	0,192 (0,154)	0,35 (0,265)	0,195 (0,172)	0,26 (0,222)	0,163 (0,113)	0,358 [#]
Med (IIQ)	0,15 (0,10;0,213)	0,3 (0,125;0,625)	0,15 (0,088;0,275)	0,2 (0,075;0,475)	0,15 (0,1;0,2)	
CV6LU - onda S (mV), Média (DP)	0,058 (0,098)	0 (0)	0,03 (0,067)	0,1 (0,141)	0,066 (0,103)	0,238 [#]
Med (IIQ)	0 (0;0,1)	0 (0;0)	0 (0;0,025)	0 (0;0,25)	0 (0;0,1)	

ANEXO G- Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros eletrocardiográficas – São Paulo – 2012

						(Conclusão)
CV6LU - onda T, n						0,101 F
	%					
positivo	41	1	9	4	27	
	75,9%	25,0%	90,0%	80,0%	77,1%	
negativo	13	3	1	1	8	
	24,1%	75,0%	10,0%	20,0%	22,9%	
V10 - complexo QRS, n						0,821 F
	%					
positivo	37	3	5	4	25	
	69,8%	75,0%	55,6%	80,0%	71,4%	
negativo	16	1	4	1	10	
	30,2%	25,0%	44,4%	20,0%	28,6%	
V10 - onda T, n						0,079 F
	%					
positivo	29	0	4	4	21	
	54,7%	,0%	44,4%	80,0%	60,0%	
negativo	24	4	5	1	14	
	45,3%	100,0%	55,6%	20,0%	40,0%	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; #: Teste de Mann-Whitney; F: teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa, n: número; FC: frequência cardíaca.

ANEXO H - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p das medidas eletrocardiográficas

	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p
Laudo, n %						0,144 F
ritmo sinusal	23 41,1%	2 50,0%	2 20,0%	2 40,0%	17 45,9%	
taquicardia sinusal	5 8,9%	0 ,0%	2 20,0%	0 ,0%	3 8,1%	
ritmo sinusal com marcapasso migratório	6 10,7%	0 ,0%	1 10,0%	0 ,0%	5 13,5%	
taquicardia sinusal com marcapasso migratório	2 3,6%	0 ,0%	1 10,0%	0 ,0%	1 2,7%	
ritmo sinusal com bloqueio de ramo direito incompleto	6 10,7%	0 ,0%	1 10,0%	0 ,0%	5 13,5%	
ritmo sinusal com marcapasso migratório e bloqueio de ramo direito incompleto	2 3,6%	0 ,0%	1 10,0%	0 ,0%	1 2,7%	
taquicardia sinusal com bloqueio de ramo direito incompleto)	2 3,6%	0 ,0%	1 10,0%	1 20,0%	0 ,0%	
taquicardia sinusal com marcapasso migratório e bloqueio de ramo direito incompleto	1 1,8%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 2,7%	
TSBRDI. Distúrbio de repolarização	2 3,6%	0 ,0%	0 ,0%	1 20,0%	1 2,7%	
taquicardia sinusal com bloqueio fascicular anterior esquerdo	3 5,4%	0 ,0%	1 10,0%	0 ,0%	2 5,4%	
ritmo sinusal com bloqueio fascicular anterior esquerdo	3 5,4%	2 50,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 2,7%	
ritmo sinusal com sobrecarga de ventrículo esquerdo	1 1,8%	0 ,0%	0 ,0%	1 20,0%	0 ,0%	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; F: teste exato de Fisher; n: número; TSBRDI: taquicardia sinusal com bloqueio de ramo direito incompleto.

ANEXO I - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p das medidas dos exames radiográficos – São Paulo – 2012

	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p
CAMPOS PULMONARES , n						1,000 F
%						
sem alterações	55	4	10	5	36	
	96,5%	100,0%	100,0%	100,0%	94,7%	
opacificação intersticial difusa (bronquite)	1	0	0	0	1	
	1,8%	,0%	,0%	,0%	2,6%	
vascularização pulmonar ingurgitada	1	0	0	0	1	1,000 F
	1,8%	,0%	,0%	,0%	2,6%	
SILHUETA CARDÍACA , n						
%						1,000 F
sem alterações	55	4	10	5	36	
	96,5%	100,0%	100,0%	100,0%	94,7%	
aumento da silhueta cardíaca	2	0	0	0	2	
	3,5%	,0%	,0%	,0%	5,3%	
VHS , Média (DP)						
Med (IIQ)	7,59 (0,38)	7,8 (0,54)	7,62 (0,29)	7,78 (0,23)	7,54 (0,39)	0,247 [#]
	7,6 (7,35;7,8)	8,00 (7,25; 8,15)	7,80 (7,28;7,8)	7,8 (7,6;7,95)	7,5 (7,2;7,8)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; [#]: Teste de Mann-Whitney, F: teste exato de Fisher; n: número; VHS: *vertebral heart size*

ANEXO J - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecocardiográficos do estudo do VE – São Paulo – 2012

	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	(Continua) Valor de p
SIVd (cm), Média (DP)	0,445 (0,075)	0,603 (0,051)	0,414 (0,039)	0,552 (0,052)	0,423 (0,052)	< 0,0001 ^{#*}
Med (IIQ)	0,43 (0,39;0,485)	0,615 (0,55;0,643)	0,425 (0,383;0,438)	0,55 (0,51;0,6)	0,425 (0,38;0,463)	
PLVEd (cm), Média (DP)	0,466 (0,111)	0,718 (0,156)	0,418 (0,042)	0,638 (0,026)	0,43 (0,058)	< 0,0001 ^{#*}
Med (IIQ)	0,44 (0,40;0,51)	0,65 (0,62;0,88)	0,42 (0,38;0,46)	0,62 (0,63;0,67)	0,43 (0,40;0,47)	
relação septo/parede, Média (DP)	0,971 (0,11)	0,875 (0,218)	0,994 (0,091)	0,865 (0,069)	0,989 (0,095)	0,0520 [#]
Med (IIQ)	0,973 (0,917;1,029)	0,955 (0,646;1,024)	0,966 (0,937;1,07)	0,873 (0,796;0,93)	0,989 (0,933;1,051)	
DVEd (cm), Média (DP)	1,53 (0,2)	1,39 (0,11)	1,52 (0,08)	1,54 (0,18)	1,55 (0,22)	0,433 [#]
Med (IIQ)	1,5 (1,4;1,65)	1,41 (1,29;1,48)	1,51 (1,48;1,53)	1,51 (1,42; 1,68)	1,54 (1,38; 1,74)	
DVEs (cm), Média (DP)	0,715 (0,18)	0,58 (0,118)	0,681 (0,142)	0,714 (0,181)	0,738 (0,192)	0,393 [#]
Med (IIQ)	0,68 (0,61; 0,81)	0,58 (0,47;0,69)	0,660 (0,608;0,773)	0,670 (0,565;0,885)	0,700 (0,625;0,845)	
Fej (%), Média (DP)	86,54 (6,66)	90,23 (4,71)	88,08 (5,2)	87,36 (5,32)	85,64 (7,25)	0,565 [#]
Med (IIQ)	87,23 (83,02;91,85)	90,12 (85,94;94,64)	89,41 (83,39; 91,27)	88,04 (82,02;92,35)	85,97 (81,54;92,11)	
FE (%), Média (DP)	53,79 (8,38)	58,34 (7,63)	55,45 (7,31)	54,39 (7,17)	52,79 (8,88)	0,601 [#]
Med (IIQ)	53,33 (48,23;60,06)	57,72 (51,56;65,73)	56,45 (48,71;59,32)	54,37 (47,51;61,29)	51,77 (46,83;60,36)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; [#]: Teste de Mann-Whitney, F: teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa; SIVd: septo interventricular em diástole; PLVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole; DVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole; Fej: fração de ejeção; FE: fração de encurtamento; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca

ANEXO J - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecocardiográficos do estudo do VE – São Paulo – 2012

						(Conclusão)
movimento , n %						0,663 F
Normocinético	42 73,7%	2 50,0%	9 90,0%	4 80,0%	27 71,1%	
hipercinético	14 24,6%	2 50,0%	1 10,0%	1 20,0%	10 26,3%	
hipocinético	1 1,8%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 2,6%	
VDF (mL) , Média (DP)	6,64 (2,33)	5,02 (0,98)	6,24 (0,87)	6,67 (2,17)	6,91 (2,65)	
Med (IIQ)	6,1 (5,02;7,78)	5,13 (4,04;5,9)	6,1 (5,84;6,39)	6,17 (5,27;8,33)	6,49 (4,8;8,97)	
VSF (mL) , Média (DP)	0,945 (0,679)	0,49 (0,258)	0,778 (0,452)	0,912 (0,638)	1,041 (0,748)	0,348 [#]
Med (IIQ)	0,72 (0,53;1,155)	0,48 (0,255;0,735)	0,66 (0,518;1,015)	0,68 (0,435;1,505)	0,765 (0,57;1,31)	
VS (mL) , Média (DP)	5,57 (1,65)	4,53 (0,95)	5,46 (0,49)	5,76 (1,57)	5,69 (1,9)	
Med (IIQ)	5,26 (4,52;6,5)	4,42 (3,7;5,48)	5,54 (5,12;5,6)	5,1 (4,79;7,07)	5,27 (4,23; 6,77)	0,587 [#]
FC (bpm) , Média (DP)	212,24 (29,35)	213,75 (17,02)	237,4 (34,72)	206,2 (22,39)	205,92 (26,64)	0,059 [#]
Med (IIQ)	208 (193;234)	214,5 (197;229,75)	237 (212,25; 263,5)	206 (185,5; 227)	203,5 (189;226,5)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartil; [#]:Teste de Mann-Whitney, F: teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa; SIVd: septo interventricular em diástole; PLVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole; DVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole; Fej: fração de ejeção; FE: fração de encurtamento; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca

ANEXO K - Comparações múltiplas entre pares de grupos dos parâmetros ecocardiográficos (valores de p)

	GIA x GIB	GIA x GIIA	GIA x GIIIB	GIB x GIIA	GIB x GIIIB	GIIA x GIIIB
SIVd (cm)	0,018*	0,883	0,005*	0,008*	1,000	0,002*
PLVEd (cm)	0,019*	1,000	0,004*	0,009*	1,000	0,001*
Modo M-AE (cm)	0,043*	0,136	0,025*	1,000	1,000	1,000
Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	0,178	0,883	0,046*	1,000	0,333	1,000

Legenda: *: diferença estatística significativa; SIVd: septo interventricular em diástole; PPVEd: parede posterior de ventrículo esquerdo em diástole; Modo M-AE: átrio esquerdo em modo M; Vel. Máx. Onda E VM: velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral.

ANEXO L - Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecocardiográficas do AE – São Paulo – 2012

	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p [#]
Modo M-Ao (cm), Média (DP)	1,05 (0,11)	1,13 (0,1)	1,03 (0,07)	1,13 (0,05)	1,04 (0,12)	0,181
Med (IIQ)	1,03 (0,965;1,135)	1,13 (1,04;1,22)	1,02 (0,98;1,058)	1,14 (1,07;1,07)	1,01 (0,95;1,13)	
Modo M-AE (cm), Média (DP)	1,35 (0,16)	1,64 (0,24)	1,35 (0,1)	1,36 (0,1)	1,32 (0,14)	0,030*
Med (IIQ)	1,34 (1,22;1,46)	1,55 (1,47;1,89)	1,34 (1,26;1,41)	1,41 (1,25;1,25)	1,28 (1,19;1,46)	
Modo M-Ao/Ae, Média (DP)	0,78 (0,09)	0,7 (0,1)	0,77 (0,08)	0,83 (0,03)	0,79 (0,09)	0,177
Med (IIQ)	0,781 (0,728;0,832)	0,72 (0,599;0,777)	0,764 (0,682; 0,827)	0,83 (0,80;0,83)	0,784 (0,746;0,838)	
Modo BD-AE (cm), Média (DP)	1,38 (0,17)	1,62 (0,29)	1,36 (0,1)	1,47 (0,15)	1,35 (0,15)	0,177
Med (IIQ)	1,4 (1,25;1,48)	1,72 (1,31;1,83)	1,38 (1,26;1,45)	1,48 (1,32;1,61)	1,39 (1,23;1,43)	
Modo BD-Ao (cm), Média (DP)	1 (0,14)	1,07 (0,12)	0,99 (0,09)	1,08 (0,13)	0,99 (0,15)	0,358
Med (IIQ)	1,00 (0,893;1,108)	1,07 (0,955; 1,193)	0,975 (0,938;1,048)	1,09 (0,965;1,18)	0,98 (0,875;1,11)	
Modo BD-AE/Ao, Média (DP)	1,39 (0,21)	1,54 (0,4)	1,39 (0,18)	1,37 (0,08)	1,38 (0,2)	0,873
Med (IIQ)	1,4 (1,27;1,53)	1,55 (1,14;1,92)	1,36 (1,23;1,55)	1,36 (1,29;1,45)	1,4 (1,25;1,54)	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; [#]:Teste de Mann-Whitney; *: diferença estatística significativa. Modo M-Ao: aorta em modo M; Modo M-AE: átrio esquerdo em modo M; Modo M Ao/AE Modo M: relação aorta sobre átrio esquerdo em modo M; BD-Ao: aorta em modo bidimensional; Modo BD-AE: átrio esquerdo em modo bidimensional; Ao/AE Modo BD: relação átrio esquerdo sobre aorta em modo bidimensional

ANEXO M – Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecodopplercardiográficos – São Paulo – 2012

(Continua)

	Total	GIA	GIB	GIIA	GIIB	Valor de p
Fl. Aort. vel.máx. (m/s) , Média (DP)	1,24 (0,27)	1,19 (0,05)	1,28 (0,17)	1,52 (0,49)	1,19 (0,25)	0,269 [#]
Med (IIQ)	1,22 (1,03;1,36)	1,21 (1,13; 1,21)	1,30 (1,13;1,38)	1,37 (1,11; 2,02)	1,16 (1,00;1,36)	
Fl. Aort. gradiente de pressão (mmHg) , Média (DP)	6,44 (3,01)	5,63 (0,48)	6,66 (1,77)	10,04 (5,96)	5,96 (2,56)	0,285 [#]
Med (IIQ)	5,91 (4,22;7,4)	5,9 (5,08; 5,9)	6,8 (5,13;7,61)	7,47 (5,1;16,27)	5,36 (3,96;7,37)	
Fl. Pulm. vel.máx. (m/s) , Média (DP)	0,927 (0,162)	1,17 (0,433)	0,986 (0,099)	0,833 (0,204)	0,9 (0,126)	0,144 [#]
Med (IIQ)	0,925 (0,848;0,995)	1,01 (0,84;1,01)	0,99 (0,91;1,043)	0,92 (0,6;0,92)	0,9 (0,82;0,98)	
Fl. Pulm. gradiente de pressão (mmHg) , Média (DP)	3,53 (1,39)	6,01 (4,46)	3,93 (0,8)	2,89 (1,26)	3,28 (0,91)	0,126 [#]
Med (IIQ)	3,4 (2,86;3,99)	4,11 (2,82; 4,11)	3,96 (3,33;4,36)	3,4 (1,45;3,4)	3,22 (2,71;3,84)	
TRIV (ms) , Média (DP)	46,05 (7,06)	50,06 (5,07)	44,09 (9,04)	51,14 (9,84)	45,5 (6,17)	0,26 [#]
Med (IIQ)	45,59 (40,67;51,76)	52,38 (44,82;52,99)	41,9 (36,66;50,53)	51,45 (41,75;60,23)	46,21 (41,59;49,6)	
Vel. Máx. Onda E VM (m/s) , Média (DP)	0,841 (0,211)	1,103 (0,177)	0,891 (0,123)	0,832 (0,301)	0,803 (0,202)	0,035 ^{#*}
Med (IIQ)	0,80 (0,68;0,985)	1,17 (0,92;1,218)	0,93 (0,76;1,005)	0,66 (0,615;1,135)	0,765 (0,618;0,923)	
Vel. Máx.Onda A VM (m/s) , Média (DP)	0,645 (0,162)	1,17 (0)	0,626 (0,027)	0,583 (0,115)	0,637 (0,152)	0,352 [#]
Med (IIQ)	0,538 (0,645;0,755)	1,17 (1,17;1,17)	0,63 (0,60;0,65)	0,65 (0,45;0,65)	0,67 (0,485;0,77)	
Relação E/A VM , Média (DP)	1,19 (0,25)	0,72 (0)	1,28 (0,14)	1,12 (0,3)	1,2 (0,25)	0,330 [#]
Med (IIQ)	1,216 (0,968;1,376)	0,718 (0,718;0,718)	1,266 (1,179;1,398)	0,969 (0,923;0,923)	1,209 (0,993;1,378)	
Insuf. Valva mitral, n						1,000 F
%						
ausente	56	4	10	5	37	
	98,2%	100,0%	100,0%	100,0%	97,4%	
discreta	1	0	0	0	1	
	1,8%	,0%	,0%	,0%	2,6%	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; : [#] Teste de Mann-Whitney, F: teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa. Fl. Aort. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo aórtico; Fl. Aort.: fluxo aórtico; Fl. Pulm. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo pulmonar; Fl. Pulm: fluxo pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Vel. Máx. Onda E VM: velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral; M Vel. Máx. Onda A VM: velocidade máxima do fluxo da onda A da valva mitral; Relação E/A VM: relação das ondas E e A da válvula mitral

ANEXO M – Estatísticas descritivas geral e para cada grupo e valores de p dos parâmetros ecodopplercardiográficos – São Paulo – 2012

(Conclusão)

Insuf. Valva tricúspide, n %						0,721 F
ausente	47	4	8	4	31	
	82,5%	100,0%	80,0%	80,0%	81,6%	
discreta	10	0	2	1	7	
	17,5%	,0%	20,0%	20,0%	18,4%	
Insuf. Valva aórtica, n %						1,000 F
ausente	56	4	10	5	37	
	98,2%	100,0%	100,0%	100,0%	97,4%	
discreta	1	0	0	0	1	
	1,8%	,0%	,0%	,0%	2,6%	
Insuf. Valva pulmonar, n %						0,696 F
ausente	54	4	9	5	36	
	94,7%	100,0%	90,0%	100,0%	94,7%	
discreta	3	0	1	0	2	
	5,3%	,0%	10,0%	,0%	5,3%	

Legenda: DP: desvio padrão; med.: mediana; IIQ: intervalo interquartilico; : * Teste de Mann-Whitney, F: teste exato de Fisher; *: diferença estatística significativa. Fl. Aort. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo aórtico; Fl. Aort.: fluxo aórtico; Fl. Pulm. Vel. Máx: velocidade máxima do fluxo pulmonar; Fl. Pulm: fluxo pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Vel. Máx. Onda E VM: velocidade máxima do fluxo da onda E da valva mitral; M Vel. Máx. Onda A VM: velocidade máxima do fluxo da onda A da valva mitral; Relação E/A VM: relação das ondas E e A da válvula mitral