FERNANDA LIE YAMAKI

**Estudo da sobrevida e de fatores prognósticos em cães com
cardiomiopatia dilatada idiopática**

Tese 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 Doutor em Medicina
Veterinária

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson

São Paulo

2007

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

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

T.1882
FMVZ

Yamaki, F. L.

Estudo da sobrevida e de fatores prognósticos em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática / Fernanda Lie Yamaki. -- São Paulo: F. L. Yamaki, 2007.
73 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, 2007.

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

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

1. Cardiomiopatia dilatada. 2. Sobrevida. 3. Prognóstico. 4. Arritmias.
5. Cães. I. Título.

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

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Estudo da sobrevida e de fatores prognósticos em cães portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática", Protocolo nº371/2003, utilizando 30 cães, sob a responsabilidade da Profª Drª Maria Helena Matiko Akao Larsson, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado "ad referendum".

(We certify that the Research "Survival and prognostic factors in dogs with dilated cardiomyopathy" protocol number 371/2003, utilizing 30 dogs, under the responsibility of Prof. Dr. Maria Helena Mariko Akao Larsson, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved "ad referendum", meeting.

São Paulo, 13 de fevereiro de 2004

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

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: YAMAKI, Fernanda Lie

Título: Estudo da sobrevida e de fatores prognósticos em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática

Tese 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 Doutor em Medicina Veterinária

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Aos meus pais, exemplos vida. Meus sinceros agradecimentos pelo total apoio, sem o qual nada disto seria possível.

Ao Guinho, Bárbara e Brígida, que apesar da distância, sempre estão presentes.

À Lara, pela fidelidade canina e por alegrar meu dia-dia. E aos meus outros companheiros caninos e felinos: Léo, Vida, Issa, Théo, Cotó. E aos outros, que já se foram, mas que também fizeram parte desta jornada: Rusty, Agda, Sissi, Dark, Dippy, Bolinha

AGRADECIMENTOS

*À Professora Maria Helena,
A “mãe acadêmica” desta família cardiológica.
Pelo imenso apoio e confiança.
Meus eternos agradecimentos.*

À FMVZ-USP e a todos os seus professores.

À FAPESP e a CAPES pelo suporte financeiro.

A todos os proprietários e seus cães, pela confiança e cooperação.

Ao Dr. Dalmo Moreira, praticamente um co-orientador, sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida e auxiliar no tratamento dos meus pacientes caninos, que também são, tenho certeza, eternamente agradecidos.

À Profa. Denise Schwartz, praticamente minha segunda co-orientadora.

Aos professores da Clínica Médica.

Aos colegas e amigos desta “grande família cardiológica”: Guilherme, Lílían, Elaine, Jun, Valéria, Patrícia, Moacir, Paulinha, Danielle, Guiga, Arine, Roberto, Alex.

A todos os veterinários contratados da cárdio durante a vigência desta pesquisa: Guilherme, Valéria, Paulinha e Guiga, e também à Elaine pelo imensurável e valiosíssimo auxílio na condução dos casos; com que eu dividi as preocupações, mas também as alegrias.

Aos companheiros de pesquisa Elaine, Guilherme e Moacir, e sem os quais tudo seria imensamente mais difícil.

À minha companheira de Holter, Patty.

À Andréa, Luciana, Sabrina, Lauro e Guilherme, com que eu sempre pude contar para atender meus “cãezinhos descompensados” durante os finais de semana.

Aos enfermeiros do departamento de Clínica Médica: Toninho e Geraldo, pela “mãozinha providencial”.

Às secretárias Adelaide e Cida.

À Silvana e à Luciane, do Setor de Imagem.

Às veterinárias da clínica médica.

Às meninas do laboratório: Samantha, Maú, Marly, Cleide, Dinha, Maria Helena e à Regina, que faz muita falta.

À minha companheira de pós, Helena pelo imenso auxílio nesta difícil fase final.

A todos os residentes e estagiários que passaram pela cárdio.

À Daniela do Laboratório de Epidemiologia e Estatística, pelo imenso auxílio estatístico.

À Yara e Hilda, pelo auxílio com as decodificações dos Holters “complicados”, que não foram poucos

A Deus, que sempre está presente.

RESUMO

YAMAKI, F. L. **Estudo da sobrevida e de fatores prognósticos em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática** [Survival study and assessment of prognostic factors in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy]. 2007. 73f. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

Cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma das doenças cardiovasculares adquiridas mais comuns em cães afetando principalmente cães de raças grandes e gigantes, além do Cocker Spaniel Inglês e Americano. A anormalidade primária é a diminuição da contratilidade miocárdica, com dilatação secundária das câmaras cardíacas, que pode evoluir para insuficiência cardíaca, apresentar arritmias (atrial e/ou ventricular) e resultar em óbito em qualquer estágio da doença (sendo a morte súbita relativamente comum). Poucos estudos em cães, sendo a maioria retrospectiva, têm o objetivo de determinar fatores prognósticos, e prever o prognóstico em qualquer paciente continua a ser um desafio. Portanto, no presente trabalho objetivou-se estudar a sobrevida de cães com CMD, assim como observar possíveis fatores determinantes de sobrevida. Para tal, foram avaliados 50 cães com CMD por meio de exame físico, radiográfico de tórax, eletrocardiográfico (eletrocardiograma de repouso e monitorização Holter) e ecocardiográfico. Os animais foram acompanhados por pelo menos 150 dias ou até o óbito. Avaliou-se a influência da idade, raça, sexo, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FE), da classe funcional da insuficiência cardíaca, da presença de ascite, efusão pleural, edema pulmonar, insuficiência cardíaca bilateral, fibrilação atrial (FA) ou de arritmias ventriculares na sobrevida. A sobrevida dos cães com CMD variou de cinco dias a 1021 dias, com tempo médio de 347 dias, e tempo mediano de sobrevida foi de 223 dias; a probabilidade de sobreviver por seis meses foi de 51%, por um ano foi de 37% e por dois anos foi de 13%. Os cães da raça Cocker Spaniel Inglês apresentaram maior sobrevida em relação aos cães da raça Doberman e aos cães de outras raças. A presença de FA ($p<0,03$) e de arritmias ventriculares (tanto de ectopias ventriculares no eletrocardiograma de repouso ($p<0,02$) como de taquicardia ventricular não sustentada ($p<0,0001$) na monitorização Holter) foram associadas a menor sobrevida, enquanto que a idade, FE, sexo, classe funcional da insuficiência cardíaca, presença de ascite, efusão pleural, edema pulmonar ou insuficiência cardíaca bilateral não estiveram associados a aumento da mortalidade. A sobrevida foi variável, mas o prognóstico em geral foi ruim. O melhor preditor diagnóstico foi a presença de taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter.

Palavras-chave: Cardiomiopatia dilatada. Sobrevida. Prognóstico. Arritmias. Cães.

ABSTRACT

YAMAKI, F.L. **Survival study and assessment of prognostic factors in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy** [Estudo da sobrevida e de fatores prognósticos em cães com cardiomiopatia dilatada]. 2007. 73 f. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most common acquired cardiovascular disease of dogs, affecting mainly large and giant breeds, as well as English and American Cocker Spaniels. The primary abnormality is decrease in myocardial contractility with secondary cardiac chambers dilatation. The clinical presentation may include development of heart failure, arrhythmias (atrial and/or ventricular), and death in any phase of the disease (with sudden death relatively frequent). Few studies have been described in dogs with the purpose of determining prognostic indicators for DCM, and predicting prognosis in any given single patient continues to be a challenge. The aim of this study was to evaluate survival time, and if possible, to find factors influencing prognosis in dogs with dilated cardiomyopathy. Fifty dogs with DCM have been included in the study. The patients were prospectively evaluated by physical examination, ten-lead electrocardiography, thoracic radiography, 24-hour Holter monitoring, and echocardiography. The animals were followed-up for at least 150 days or until death. Studied variables were left ventricle shortening fraction, age, sex, breed, presence of ascite, subcutaneous edema, pulmonary edema, pleural effusion, biventricular heart failure, as well as, presence of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias, including non-sustained ventricular tachycardia on Holter monitoring. The mean and median survival time were, respectively, 347 days and 223 days (range 5 to 1021 days). Probability of survival at six months was 51%, at 1 year was 37%, and at 2 year was 13%. The survival time was significantly longer in English Cocker Spaniel, versus Doberman Pinschers, or versus other breeds. Atrial fibrillation ($p<0,03$) and ventricular arrhythmias (ventricular ectopy on ten-lead electrocardiography ($p<0,02$) and non-sustained ventricular tachycardia ($p<0,0001$) on Holter monitoring) were associated with increased mortality. While age at the time of presentation, shortening fraction, gender, presence of ascites, pleural effusion, or pulmonary edema were not associated with increased mortality. Survival time was variable, but the prognosis was usually poor. The best prognostic indicator was the presence of non-sustained ventricular tachycardia in Holter monitoring.

Key-words: Dilated cardiomyopathy. Survival. Prognosis. Arrhythmia. Dogs.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1.1 -	Distribuição dos cães com cardiomiopatia dilatada, segundo a raça – São Paulo – 2007	38
Gráfico 5.2.1 -	Sobrevivência estimada de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	44
Gráfico 5.2.2 -	Curva de sobrevivência das diferentes raças dos cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	46
Gráfico 5.2.3 -	Curva de sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem ascite – São Paulo – 2007	47
Gráfico 5.2.4 -	Curva de sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem edema subcutâneo – São Paulo – 2007	48
Gráfico 5.2.5 -	Curva de sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem insuficiência cardíaca bilateral – São Paulo – 2007	48
Gráfico 5.2.6 -	Curva de sobrevivência dos cães cardiomiopatia dilatada, com e sem fibrilação atrial – São Paulo – 2007	49
Gráfico 5.2.7 -	Curva de sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem arritmias ventriculares no eletrocardiograma de repouso – São Paulo – 2007	50
Gráfico 5.2.8 -	Curva de sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter – São Paulo – 2007	51
Gráfico 5.2.9 -	Curva de sobrevivência estimada pelo modelo exponencial, dos cães diagnosticados como portadores de CDM idiopática – São Paulo – 2007	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Radiografia torácica de cão com cardiomiopatia dilatada. Observa-se presença de cardiomegalia e edema pulmonar.....	71
Figura 2 -	Radiografia torácica de cão cardiomiopatia dilatada . Observa-se presença de efusão pleural.....	71
Figura 3 -	Ecocardiograma unidimensional – corte transverso do ventrículo esquerdo – de cão com CMD. Observa-se movimentação reduzida da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, traduzida em baixa fração de encurtamento.....	72
Figura 4 -	Cão da raça Cocker Spaniel Inglês com cardiomiopatia dilatada, durante monitorização Holter.....	72
Figura 5 -	Traçado eletrocardiográfico obtido durante monitorização Holter de animal com CMD, demonstrando fibrilação atrial	73
Figura 6 -	Traçado eletrocardiográfico obtido durante monitorização Holter de animal com CMD, demonstrando taquicardia ventricular não sustentada.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Principais estudos de sobrevida em cães com CMD – São Paulo – 2007	23
------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1.1 -	Freqüência de ocorrência de algumas manifestações clínicas mais frequentes (presença de sopro cardíaco, ascite, edema subcutâneo, tosse, dispnéia, cianose, síncope e distensão jugular persistente) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007.....	39
Tabela 5.1.2 -	Descrição de alguns parâmetros eletrocardiográficos quantitativos (frequência cardíaca, onda P, intervalos PR e QT, complexo QRS) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007.....	40
Tabela 5.1.3 -	Descrição de alguns parâmetros eletrocardiográficos qualitativos (ritmo cardíaco de base, presença de arritmias ventriculares, supraventriculares e de dilatação ventricular esquerda) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007.....	40
Tabela 5.1.4 -	Descrição de alguns parâmetros radiográfico de tórax qualitativos (avaliação subjetiva da silhueta cardíaca, presença de cardiomegalia segundo método do VHS, edema pulmonar e efusão pleural) de cães diagnosticados com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	41
Tabela 5.1.5 -	Descrição de alguns parâmetros ecocardiográficos quantitativos (índice atrial esquerdo, índice da raiz da aorta, relação átrio esquerdo / raiz da aorta, índice do diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, fração de encurtamento, distância E-septo) dos cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007.....	42
Tabela 5.1.6 -	Descrição de alguns parâmetros da monitorização Holter (frequências cardíacas média, mínima e máxima, contagem das arritmias ventriculares) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007.....	43
Tabela 5.2.1 -	Efeito de algumas variáveis da identificação do animal (sexo, raça) na sobrevivência de cães cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	45
Tabela 5.2.2 -	Efeito de algumas manifestações clínicas mais frequentes (presença de sopro cardíaco, ascite, edema subcutâneo, tosse, dispnéia, cianose, síncope e distensão jugular persistente) na sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	47
Tabela 5.2.3 -	Efeito de algumas alterações eletrocardiográficas na sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	49
Tabela 5.2.4 -	Efeito de algumas alterações no exame radiográfico do tórax na sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	50

Tabela 5.2.5 -	Efeito da presença de taquicardia ventricular não sustentada, na monitorização Holter, na sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007	51
Tabela 5.2.6	Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para as variáveis ascite, edema subcutâneo, insuficiência cardíaca bilateral, pressões arteriais sistólica e diastólica, dos cães com CMD – São Paulo – 2007	53
Tabela 5.2.7-	Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para a presença de fibrilação atrial, de arritmias ventriculares, a frequência cardíaca e a largura do complexo QRS, dos cães com CMD– São Paulo – 2007	54
Tabela 5.2.8-	Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para variáveis ecocardiográficas E-septo, fração de encurtamento, diâmetros diastólico corrigidos para o peso, dos cães com CMD – São Paulo – 2007	54
Tabela 5.2.9	Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para as arritmias ventriculares obtidas pela monitorização Holter, em cães com CMD – São Paulo – 2007	55

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS	22
3	OBJETIVOS.....	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1	ANIMAIS.....	29
4.2	LABORATÓRIOS.....	30
4.3	ANAMNESE.....	30
4.4	EXAME FÍSICO.....	30
4.5	EXAMES LABORATORIAIS.....	31
4.5.1	Hemograma.....	31
4.5.2	Bioquímica sérica.....	31
4.6	PRESSÃO ARTERIAL.....	32
4.7	EXAME RADIOGRÁFICO.....	32
4.8	EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO.....	33
4.9	EXAME ECOCARDIOGRÁFICO.....	34
4.10	MONITORIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA AMBULATORIAL (MONITORIZAÇÃO HOLTER)	34
4.11	TRATAMENTO.....	35
4.12	ACOMPANHAMENTO DA EVOLUÇÃO.....	36
4.13	FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	36
4.13.1	Análise estatística.....	37
5	RESULTADOS.....	38
5.1	ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS.....	38
5.2	ANÁLISE DE SOBREVIDA.....	44
6	DISCUSSÃO.....	56
7	CONCLUSÕES.....	63
	REFERÊNCIAS	64
	ANEXO.....	71

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada é uma síndrome caracterizada por dilatação e alteração na função contrátil do ventrículo esquerdo (VE) ou de ambos os ventrículos, que pode evoluir para insuficiência cardíaca (IC) ou não (dilatação sem IC), apresentar arritmias (atrial e/ou ventricular) e resultar em óbito em qualquer estágio da doença, sendo a morte súbita relativamente comum (WHO/ISFC, 1996).

É uma das cardiopatias adquiridas mais comuns em cães, sendo que o prognóstico é relatado na literatura como sendo reservado ou ruim (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999; SISSON; THOMAS; KEENE, 2000). Na prática clínica, percebe-se que muitos cães morrem ou são eutanasiados precocemente, logo após apresentarem os primeiros sintomas, enquanto outros sobrevivem por mais de dois anos após diagnóstico, sendo, portanto, difícil prever a evolução de cada caso.

Determinar o prognóstico de cada paciente com CMD tem sido um importante objetivo na cardiologia humana, a partir da introdução dos transplantes cardíacos. Apesar de terem sido identificados vários preditores clínicos para mortalidade, a confiabilidade preditiva de qualquer fator isolado não é alta, sendo difícil prever, com certo grau de precisão, a evolução e o desfecho clínico de qualquer paciente, mesmo na cardiologia humana (DEC; VALENTIN, 1994; WYNNE; BRAUNWALD, 2005).

A maioria dos estudos de sobrevida em cães com CMD é retrospectiva, sem padronização do tratamento e com grande número de cães eutanasiados. Além disso, nesses trabalhos, apenas poucos animais foram tratados com fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), sendo que a dobutamina e o nitroprussiato raramente foram utilizados. Por estas razões, os dados relatados são mais um reflexo da história natural da CMD do que uma indicação dos resultados possíveis com tratamento adequado (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999). Em cães com IC severa, parece ser mais prudente avaliar a resposta à terapia medicamentosa antes de se tentar prever o prognóstico (SISSON; THOMAS; KEENE, 2000).

Assim sendo, permanece de grande interesse a elucidação de fatores que influenciem a sobrevida de cães portadores de CMD (DUKES-MCEWAN et al., 2003) e, como mencionaram Sisson, Thomas e Keene (2000), estudos prospectivos mais amplos e mais sofisticados são necessários para que os efeitos dessas variáveis possam ser adequadamente avaliados em cães com CMD.

Portanto, no presente trabalho objetiva-se estudar a sobrevida de cães portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, assim como observar possíveis fatores determinantes de sobrevida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As cardiomiopatias (CMO) foram definidas em dois consensos da Organização Mundial da Saúde e da Federação e Sociedade Internacional de Cardiologia, sendo primeiramente definidas como doença do miocárdio de causa desconhecida (WHO/IFSC, 1980), e diferenciadas de doenças específicas do músculo cardíaco (de causa conhecida); entretanto, com o crescente conhecimento sobre a etiologia e a patogênese da doença, percebeu-se que as cardiomiopatias e as doenças específicas do músculo cardíaco são indistinguíveis (WHO/IFSC, 1996). Assim, as CMO são atualmente definidas como doença do miocárdio associada com disfunção cardíaca (WHO/ISFC, 1996), podendo ser classificada nas formas: dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica do ventrículo direito (WHO/ISFC, 1996); além disso, as CMO podem ser primárias (idiopáticas) ou secundárias, nas quais se conhece a causa de base (ETTINGER, 1997).

Em cães, das CMO primárias ou idiopáticas, a dilatada é a mais prevalente, sendo uma das doenças cardiovasculares adquiridas mais comuns; apenas a doença valvar degenerativa e, em algumas regiões, a dirofilariose são causas mais importantes de morbidade e mortalidade cardíacas em cães (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999). Segundo Buchanan (1999), a CMD apresenta uma incidência de 11,3% entre 300 cães cardiopatas atendidos nos Hospital Veterinário da Universidade da Pensilvânia; ligeiramente menor ao encontrado por Larsson et al. (2000), em nosso meio, que relataram uma incidência de 15,8% entre 213 cães cardiopatas.

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma síndrome caracterizada por alteração na função contrátil e dilatação do ventrículo esquerdo (VE) ou de ambos os ventrículos (WHO/ISFC, 1996; WYNNE; BRAUNWALD, 2005). A anormalidade primária é a diminuição da contratilidade miocárdica, com dilatação secundária das câmaras cardíacas (KITTLESON, 1998), havendo predomínio da disfunção sistólica, com hipertrofia miocárdica reacional nas áreas não acometidas pelo processo de agressão miocárdica (ALBANESI FILHO, 1998); pode evoluir para insuficiência cardíaca (IC) ou não (dilatação sem IC), apresentar arritmias (atrial e/ou ventricular) e resultar em óbito em qualquer estágio da doença (WHO/ISFC, 1996). A disfunção diastólica também pode ocorrer nos estágios avançados da doença (CALVERT, 2002), sendo menos evidente que a disfunção sistólica característica, além de ser de mais difícil diagnóstico (SISSON; THOMAS; KEENE, 2000).

Mais de 75 doenças específicas do músculo cardíaco podem produzir as manifestações clínicas da CMD; apesar disso, não é possível definir a etiologia de boa parte dos casos (WYNNE; BRAUNWALD, 2005) e, provavelmente, a CMD represente o estágio

final comum da evolução de diversas lesões miocárdicas, produzidas por diferentes agressões (KEENE, 2001; WYNNE; BRAUNWALD, 2005). Embora a causa ou causas permaneçam ocultas, o interesse tem sido centrado em três possíveis mecanismos básicos de lesão: fatores familiares e genéticos, miocardite viral e outros insultos citotóxicos, além de anormalidades imunológicas (WYNNE; BRAUNWALD, 1999). Causas reconhecidas de CMD em cães incluem: fatores genéticos, taquicardia, deficiência de taurina, fatores tóxicos e, possivelmente, deficiência de L-carnitina (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). Independente da causa ou da natureza do dano inicial ao miocárdio, a ativação crônica dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e nervoso autonômico simpático (SNAS) contribuem, significativamente, ao progresso da ICC secundária à CMD, além de piorar o dano miocárdico (KEENE, 2001).

Apesar de ocorrer cada vez com maior frequência em cães de raças médias como Dálmata, Cocker Spaniel Inglês e Americano, ainda é reconhecida, mais comumente, em cães de raças grandes e gigantes como Boxer, Doberman, Dogue Alemão, São Bernardo (SISSON; THOMAS; KEENE, 2000). Existem diferenças raciais em relação às manifestações clínicas e ao prognóstico, e as causas de base também parecem variar nas diferentes raças; assim sendo, a CMD canina tem sido relatada como uma síndrome raça-específica, a exemplo das cardiomiopatias do Cocker, do Doberman e do Boxer (SISSON; O'GRADY, CALVERT; 1999). Em relação à predisposição racial, a incidência da CMD varia entre as diferentes raças, havendo variações geográficas numa mesma raça (CALVERT, 2002; SISSON; THOMAS; KEENE, 2000).

Desta forma, nessas raças em que a CMD apresenta alta prevalência ou uma ocorrência familiar (como Doberman, Cocker Spaniel e Boxer), suspeita-se de uma base genética (WARE, 2007). O envolvimento de mais de 50% dos membros de alguns grupos familiares de Dobermans reforça o argumento de uma predisposição hereditária ou anormalidades genéticas nessa raça (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999). Em seres humanos, a CMD familiar parece ser uma desordem genética heterogênea, que ocorrem em 20% a 35% dos casos (GRUNIG et al., 1998), sendo que mutações em vários genes que codificam proteínas citoesqueléticas têm sido identificadas em pessoas com CMD familiar; infelizmente, mutações similares ainda não foram detectadas em cães (WARE, 2007). Um padrão de herança autossômica dominante foi observada em Boxers com arritmias ventriculares e em Dobermans e Wolfhounds Irlandeses com CMD. Em Dogues Alemães, a CMD parece ter herança recessiva ligada ao X e em cães D'água Portugueses, uma herança autossômica recessiva (O'GRADY e O'SULLIVAN, 2004). Estudos da bioquímica miocárdica, em Dobermans, indicam que a patogênese está centrada na deficiência da homeostase de energia intracelular, com perda progressiva da performance cardíaca devido à diminuição da produção celular de ATP por um déficit na expressão de genes de enzimas

específicas deste sistema, com conseqüente deficiência de energia celular (O'BRIEN, 1997).

Já em relação à predisposição etária, sabe-se que a CMD pode ocorrer em cães de qualquer idade, sendo que a maioria dos cães com IC, devido à CMD, apresenta idade média de quatro a 10 anos (SISSON et al., 1999). Parece haver também uma predisposição sexual, sendo os machos mais afetados que as fêmeas numa taxa de 2:1 (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999), embora isto não seja observado em todas as raças afetadas (HARPSTER, 1991), nem em cães assintomáticos com doença oculta (O'GRADY; HORNE, 1992).

A história natural da CMD não foi estudada na grande maioria das raças, e grande parte dos dados disponíveis são originários de estudos em cães Dobermans; presume-se que as outras raças sigam o mesmo modelo de história natural, embora a progressão da CMD, na fase final, seja mais rápida nos Dobermans (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). A progressão natural da CMD pode ser descrita por três fases distintas: a primeira caracterizada por corações elétrica e morfológicamente normal; segunda (fase oculta) com evidências de alterações elétrica ou morfológicas, na ausência de sintomas clínicos; e a terceira (fase evidente), onde há presença de sintomas clínicos de (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004).

Há poucas descrições da fase oculta da doença, e a maioria dos dados disponíveis é referente aos Dobermans. Infelizmente, a taxa de progressão da fase oculta em outras raças, em comparação com Dobermans, ainda não foi determinada (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). Na fase oculta, as alterações morfológicas consistem de aumento ventricular esquerdo na sístole e/ou diástole, enquanto que as anormalidades elétricas consistem na presença de complexos ventriculares prematuros (CVP); tais anormalidades morfológicas e elétricas podem coexistir ou pode haver predomínio de uma das alterações por um determinado período de tempo (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). Nos animais das raças gigantes, como Dogue Alemão, Wolfhound Irlandês, Terra Nova e São Bernardo, a fibrilação atrial (FA) pode se desenvolver antes de qualquer evidência da doença miocárdica, como aumento de câmaras cardíacas ou disfunção sistólica (MEURS, 2005a).

Nos Dobermans, a CMD é caracterizada por uma longa fase oculta ou assintomática, com duração de cerca de dois a três anos (eventualmente até mais longa), em que complexos prematuros ventriculares e, ocasionalmente, atriais aparecem, seguidos de disfunção ventricular esquerda com tendência a taquiarritmias ventriculares, progressivamente mais graves (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999; CALVERT; MEURS, 2000). Assim, complexos ventriculares prematuros (CVP) são as primeiras anormalidades detectadas (em geral, por meio da monitorização Holter), meses e até um ano antes do

aparecimento das anormalidades ecocardiográficas (CALVERT, 1995; DUKES-MCEWAN et al., 2003). Cerca de 25 a 30% dos animais podem apresentar morte súbita (MS) durante a fase oculta (CALVERT et al., 1997a) sendo, freqüentemente, esta a primeira manifestação clínica (CALVERT; MEURS, 2000). São raros os Dobermans com histórico de múltiplas síncope, pois estes cães geralmente morrem no primeiro evento sincopal, sendo bastante improvável que o animal sobreviva a uma terceira crise (CALVERT; MEURS, 2000). Cerca de 25 a 30% dos animais podem apresentar morte súbita (MS) durante a fase oculta (CALVERT et al., 1997a) sendo, freqüentemente, esta a primeira manifestação clínica (CALVERT; MEURS, 2000). Sem a instituição de terapia antiarrítmica (TAAR), o intervalo entre a primeira síncope e a MS raramente excede seis semanas (CALVERT et al., 1997b) e, embora, em Dobermans com histórico de síncope, a MS possa ser prevenida, não pode ser evitada; de tal forma que Dobermans com síncope, a presença de potenciais tardios e arritmias ventriculares (CVP e TV) estão associados ao alto risco de MS (CALVERT; BROWN, 2004).

Smucker et al. (1990) encontraram marcadores para cardiomiopatias (inclusive anormalidades ecocardiográficas e distúrbios do ritmo cardíaco) em 20 a 30% de Dobermans considerados saudáveis, enquanto exames consecutivos de animais sem anormalidades revelaram um aumento na prevalência destes marcadores dos oito aos 10 anos de idade. Entretanto, em alguns animais, as manifestações clínicas podem aparecer apenas em idade avançada e alguns animais idosos afetados podem vir a óbito sem manifestar sintomas da cardiomiopatia (CALVERT; MEURS, 2000).

Como a ICC representa a fase final da doença, com difícil tratamento e curto tempo de sobrevida, a detecção precoce é importante para se maximizarem as opções de tratamento. A identificação de cães afetados, muito antes do desenvolvimento de sintomas, pode ser realizada por meio da monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter) e exames ecocardiográficos, sendo que Calvert e Meurs (2000) recomendam avaliações anuais dos cães considerados “normais”, devido à alta incidência da doença nesta raça. Portanto, a monitorização Holter é um exame valioso para a detecção de CMO oculta nesses animais, embora o número de CVP anormal em Dobermans ainda não tenha sido definido (CALVERT; MEURS, 2000). De acordo com Calvert (1995), mais de 100 CVP no período de 24 horas deve ser considerado anormal, particularmente com a presença de pares ou de taquicardias ventriculares. O exame ecocardiográfico também é utilizado para se detectarem animais portadores de CMO na fase assintomática. As mensurações dos parâmetros ecocardiográficos normais desta raça têm sido de difícil definição devido à alta prevalência de CMO oculta (SMUCKER et al., 1990; O’GRADY; HORNE, 1995). O’Grady e Horne (1995) definiram como **normal** um diâmetro interno do VE na diástole (VE-d) menor que 46 mm, na sístole (VE-s) menor que 39 mm, distância do ponto E ao septo (E-septo)

menor que 9 mm (embora este não seja um bom parâmetro para o diagnóstico da disfunção precoce), e fração de encurtamento do VE de pelo menos 30%. Meurs (2005a) considera como critérios para o diagnóstico precoce da doença o VE-d maior que 46 mm e o VE-s maior que 38 mm, mesmo na ausência de disfunção sistólica (CALVERT; MEURS, 2000), sendo a mensuração do VE-d a melhor forma de monitorar a progressão da disfunção ventricular esquerda (CALVERT, 1995).

Após o desenvolvimento da ICC (geralmente esquerda), o tempo de sobrevida, em geral, é curto (dois a quatro meses), com pelo menos 90% de mortalidade no primeiro ano, sendo que, nesta fase, a presença de fibrilação atrial (FA) ou de ICC bilateral está associada a uma maior mortalidade (CALVERT et al., 1997b). Nesta fase, o óbito ocorre, na maioria das vezes, devido à ICC intratável, sendo súbito em apenas 25 a 30% dos pacientes (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999).

A doença miocárdica em Boxers apresenta algumas diferenças em relação à CMD "típica", observada em cães Dobermans ou de raças gigantes (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004), apresentando, na literatura, várias denominações, como cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia do Boxer, arritmia familiar ventricular (MEURS, 2005c); entretanto, mais recentemente, tem-se demonstrado que essa doença apresenta muitas similaridades com a Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito em seres humanos, entre as quais podem-se citar as manifestações clínicas, etiologia e achados histopatológicos (MEURS, 2005b; 2005c). Estudo recente (OYAMA et al., 2006) demonstrou a presença de deficiência de *calstabin2* (molécula associada ao controle do cálcio intracelular e que previne o seu vazamento do retículo citoplasmático para o citosol) em Boxers com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), similarmente ao que é observado em alguns pacientes humanos. Parece haver diferenças geográficas em relação às manifestações clínicas, sendo que os Boxers europeus apresentam características mais clássicas da CMD com desenvolvimento de ICC, enquanto que os Boxers da América do Norte apresentam discreta hipocinesia e dilatação de câmaras cardíacas (DUKES-MCEWAN, 2003). Desta forma, nos Estados Unidos, a doença é mais comumente caracterizada por arritmias ventriculares, síncope e morte súbita, ao invés de disfunção sistólica e dilatação ventricular que ocorre em apenas 7% dos casos (MEURS, 2001).

Os cães Boxers com cardiomiopatia podem ser classificados em três categorias, segundo proposição de Harpster (1983): categoria 1, de animais assintomáticos com taquiarritmias ventriculares; categoria 2, de animais com taquiarritmias ventriculares e síncope; categoria 3, de animais com arritmias e ICC. Estas categorias foram denominadas, por Meurs (2001), respectivamente, de oculta (*concealed*), evidente e de disfunção miocárdica, sendo que ainda não se definiram se estas categorias representam

uma continuidade da mesma doença, (MEURS, 2004). Os complexos ventriculares prematuros (CVP) em Boxers com CAVD apresentam, tipicamente, complexos QRS largos e com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), ou seja, positivos nas derivações DI, DII, DIII e avF, consistente com a origem ventricular direita desta arritmia (MEURS, 2005b; 2005c). Tal arritmia pode ser intermitente, necessitando, em muitos casos, de monitorização Holter por 24 horas para a sua documentação; embora ainda não exista um critério preciso para o diagnóstico, a presença de mais de 100 CVP isolados no período de 24 horas, de pares de CVP ou de episódios de taquicardia ventricular são considerados anormais (MEURS, 2005b; 2005c). O surgimento de ectopia ventricular precede o desenvolvimento de sintomas clínicos por três a quatro anos (GOODWIN, 1998). Complexos supraventriculares prematuros também podem ser observados, mas não são tão freqüentes quanto os ventriculares, sendo comumente associados aos animais com disfunção miocárdica (MEURS, 2005b; 2005c). Alguns pacientes, das três categorias, apresentam morte súbita, enquanto muitos animais podem viver com boa qualidade de vida por longo período, em tratamento. Alguns animais podem, eventualmente, desenvolver ICC, com dilatação ventricular e disfunção sistólica (MEURS, 2005c).

Cães das raças Cocker Spaniel Inglês e Americano também podem apresentar CMD, muito embora nestas raças a endocardiose valvar mitral pareça ser a maior causa de ICC (MEURS, 2005b). Nas referidas raças, a doença inicia-se com maior envolvimento do ventrículo esquerdo, tornando-se biventricular com sua progressão. Kittleson et al. (1998) relataram a associação do desenvolvimento da CMD com níveis plasmáticos baixos de taurina em alguns cães Cocker Spaniel Americano, levando Meurs (2001) a recomendar sua mensuração. Quando a deficiência de taurina é identificada, sua suplementação leva à melhora ecocardiográfica e da sintomatologia em três a quatro meses. Nos animais em que a deficiência de taurina não é identificada, o prognóstico é pior; mesmo assim, a progressão da doença é bem mais lenta que em outras raças, como Boxer e Doberman (PEREIRA et al., 2004; MEURS, 2005a) e o paciente pode ser mantido sob medicação, com boa qualidade de vida por bom tempo (até por cerca de um ano).

A denominação CMD das raças gigantes é utilizada para caracterizar a doença em algumas raças com Dogue Alemão, Wolfhound Irlandês, Terra Nova, São Bernardo, entre outras raças. Nas raças gigantes, a CMD comumente manifesta-se como doença biventricular progressiva, em que os cães geralmente apresentam ascite (MEURS, 2005a). Grande parte dos animais afetados apresenta fibrilação atrial (FA); em alguns casos, a FA pode desenvolver-se antes de qualquer evidência da doença miocárdica, como aumento de câmaras cardíacas ou disfunção sistólica (DUKES-MCEWAN et al., 2003; MEURS, 2005a), uma vez que esse pode ser um indicador precoce da doença miocárdica, o que foi sugerido em Wolfhound Irlandês (BROWNLIE; COBB; 1999). Assim sendo, cães

com FA e sem outras evidências de CMO devem ser retirados da reprodução, pois poderão desenvolver a CMD tardiamente. Também se deve ressaltar que, a FA idiopática, que ocorre na ausência de cardiopatia da base ou de sintomas cardiovasculares e, com menor FC (GELZER; KRAUS, 2004), pode resultar em disfunção sistólica secundária e em dilatação das câmaras cardíacas devido a cardiomiopatia induzida pela taquicardia (DUKES-MCEWAN, et al, 2003). Para se excluir os animais com FA idiopática, o ideal é reavaliar a função sistólica após o controle da FC, conforme recomendado por Dukes-MCEWAN et al. (2003). Alguns cães (das raças São Bernardo, Dogue Alemão, Wolfhound Irlandês) parecem estabilizar-se após um a dois meses de tratamento e, freqüentemente, vivem com boa qualidade de vida por um ano ou mais (DARKE et al., 2000; KEENE, 2001).

2.1 SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS

A história natural da CMD não está bem estabelecida nem em seres humanos, sendo que muitos pacientes apresentam sintomas mínimos e a progressão da doença neles não está clara, embora haja alguma evidência de que o prognóstico, a longo prazo, não seja bom (WYNNE; BRAUNWALD, 2005). Em cães, a CMD é inevitavelmente fatal, a não ser que a causa possa ser reconhecida e revertida (por exemplo, deficiência de taurina); desta forma, após o desenvolvimento da ICC, o prognóstico, embora bastante variável, é ruim (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). A maioria dos estudos de sobrevida em cães com CMD é retrospectiva, sem padronização do tratamento e com grande número de cães eutanasiados. Além disso, nesses trabalhos, apenas poucos animais foram tratados com medicamentos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), sendo que a dobutamina e o nitroprussiato raramente foram utilizados. Por estas razões, os dados relatados são mais um reflexo da história natural da CMD do que uma indicação dos resultados possíveis com tratamento adequado (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999).

Os dados de sobrevida, em cães com CMD são originários de estudos retrospectivos e de estudos clínicos prospectivos (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). Estudos retrospectivos (Quadro 2.1), avaliando cães com CMD de diversas raças, detectaram sobrevida bastante variável, com tempo mediano de sobrevida entre 27 dias a 671 dias (MONNET et al., 1995; TIDHOLM; SVENSSON; SYLVÉN, 1997; PETRIC; STABEJ; ZEMVA, 2002; BORGARELLI et al., 2006; TIDHOLM, 2006;).

	Monnet et al., 1995	Tidholm, Svensson, Sylvan e 1997	Calvert et al., 1997	Ettinger et al., 1998	Pouchelon et al., 1999	Petric, Stabej e Zemva 2002	Tidholm 2006	Borgarelli et al., 2006	Martin e Johnson, 2007
Estudo	Retr.	Retr.	Retr.	Pr.	Pr.	Retr	Retr	Retr.	Retr.
N	37 (12 Dob.)	189	66 Dob.	43 (24 Dob.)	37	52 (21 Dob.)	62	63	364
CF IC	NYHA 1-2 (13) 3-4 (24)	NYHA 4	NYHA 4	NYHA 3 ou 4	ISACHC 2 ou 3	-	NYHA 4	ISACHC 1 (8) 2 (16) 3 (39)	...
Sobre- vida media- na (dias)	65	27	45,5	50 placebo x 130 enalapril	100 placebo x 250 benazepril	39 Dob. x 120 outros	126	671	133
Taxa Sobre- vida 1 ano	28%	17,5%	3%	...	22% placebo x 46% benazepril	...	34%	...	28%
% iECA	27%	9%	38%	49%	46%	55%	100%	88%	93%
% β-bloq	11%	22%	7,6%	0%	0%	11%	100%	0%	-

Fonte: (DUKES-MCEVAN et al., 2003 modificado)

Retr.: retrospectivo
Pr.: prospectivo
N: número de animais
Dob.: Doberman

CF IC: classe funcional da insuficiência cardíaca
ISACHC: *International Small Animal Cardiac Health Council*
NYHA: *New York Heart Association*
iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina

β-bloq.: β-bloqueador
%: porcentagem
...: dado não disponível

Quadro 1 - Principais estudos de sobrevida em cães com CMD – São Paulo - 2007

Tal variação levou O'Grady e O'Sullivan (2004) a afirmarem ser complicado comparar dados de sobrevida, em virtude da heterogeneidade da população estudada, das variações na terapia utilizada e das diferenças geográficas na frequência e no momento da realização de eutanásia. Já ao se avaliarem apenas cães da raça Doberman com CMD e em ICC, o tempo mediano de sobrevida apresentou menor variação, de 39 dias (PETRIC; STABEJ; ZEMVA, 2002) a 6,5 semanas (CALVERT et al., 1997b).

Dois estudos prospectivos avaliaram o efeito de dois iECA, o enalapril (estudo LIVE; ETTINGER et al., 1998) e o benazepril (estudo BENCH; POUCHELON et al., 1999), em cães de diversas raças com CMD e ICC, havendo maior tempo médio para desfecho desfavorável, 143 dias x 57 dias (enalapril) e 1394 dias x 164 dias (benazepril), porém em nenhum dos dois estudos houve diferença estatisticamente significativa.

Outro estudo prospectivo avaliou o efeito do carvedilol em cães de diversas raças com CMD (SOARES, 2006), detectando um tempo médio de sobrevida maior nos

cães tratados com carvedilol, 164 dias x 113 dias, também sem comprovação de diferença estatisticamente significativa.

Já a avaliação prospectiva de um novo fármaco inotrópico positivo e vasodilatador, o pimobendan (FUENTES et al., 2002), em cães das raças Doberman e Cocker Spaniel Inglês, com dez animais em cada grupo, demonstrou um aumento, estatisticamente significativo, no tempo mediano de sobrevivência no grupo dos Dobermans: 329 dias x 50 dias ($p < 0,02$). Infelizmente, apesar do estudo ter sido randomizado, não houve homogeneidade, em relação à presença de fibrilação atrial, entre os grupos dos tratados e não tratados com o pimobendan, o que pode ter influenciado no resultado. Entre os cães da raça Cocker Spaniel Inglês, 90% dos animais não atingiram o desfecho primário (óbito), pois seis permaneciam vivos e três vieram à óbito por causas não cardíacas e, apesar do acompanhamento ser realizado por quatro anos, não se pôde completar o estudo.

Determinar o prognóstico de cada paciente com CMD idiopática tem sido um importante objetivo na cardiologia humana, desde a introdução dos transplantes cardíacos. Alguns preditores de mortalidade foram classe funcional segundo a *New York Heart Association* (CF-NYHA), maior faixa etária, baixa fração de ejeção ventricular esquerda, alta pressão de preenchimento do VE, dilatação grave do VE, atraso de condução intraventricular, arritmias ventriculares complexas (BAHLER, 2002), presença ou gravidade de hiponatremia, presença ou grau de insuficiência valvar mitral, além de concentrações plasmáticas de norepinefrina, de peptídeo natriurético atrial e de peptídeo natriurético cerebral (WYNNE; BRAUNWALD, 1999). Outros preditores de mortalidade são os marcadores de morte celular miocárdica, como elevações nos níveis séricos de troponina T (SATO; YAMADA; TANIGUCHI, 2001). Estudos mais recentes, inclusive ecocardiográficos, confirmaram a importância desses fatores e identificaram variáveis adicionais, associadas aos resultados desfavoráveis, incluindo aumento atrial esquerdo, aumento ventricular direito, diminuição da fração de ejeção do VD (BAHLER, 2002). Parâmetros ecocardiográficos de função diastólica que refletem uma alta pressão atrial esquerda também parecem ser preditores de um prognóstico ruim (BAHLER, 2002). Disfunções sistólicas e diastólicas do movimento anular mitral (ACIL et al., 2005) e tricuspídeo (MELUZIN et al., 2003; MELUZIN et al., 2005), identificadas por uma nova modalidade ecocardiográfica, o Doppler tecidual, também foram detectadas como preditores de um prognóstico ruim.

Poucos estudos em cães, sendo a maioria retrospectiva, têm o objetivo de determinar indicadores prognósticos e prever o prognóstico em qualquer paciente continua a ser um desafio (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004).

Em uma análise retrospectiva de 37 cães, de diversas raças, sintomáticos e assintomáticos, 27 variáveis foram analisadas (edema pulmonar, efusão pleural, taquicardia ventricular, ritmo de galope, CF-NYHA 4, Doberman, ectopia ventricular, ascite, síncope,

sexo, CF-NYHA 3 ou 4, perda de peso, espessuras diastólica e sistólica da parede ventricular esquerda, aumento radiográfico biventricular, idade, diâmetros diastólico e sistólico ventricular esquerdo, congestão venosa pulmonar, fração de encurtamento, fração de ejeção, fração de engrossamento, fibrilação atrial, sopro cardíaco, aumento radiográfico do ventrículo esquerdo, intolerância ao exercício) e apenas efusão pleural e edema pulmonar, detectadas radiograficamente, foram preditores de pior prognóstico (MONNET et al., 1995).

Outro trabalho retrospectivo mais amplo, com 189 cães de várias raças identificou, de 17 variáveis avaliadas (raça, sexo, tosse, hiperventilação, depressão, intolerância ao exercício, inapetência, polidipsia, perda de peso, síncope, distensão abdominal, sopro sistólico, dispnéia, ascite, efusão pericárdica, ritmo cardíaco, complexos ventriculares prematuros), apenas três preditores independentes de sobrevida: faixa etária (cães com menos de cinco anos tiveram menor tempo de sobrevida), dispnéia quando do diagnóstico e presença de ascite (TIDHOLM; SVENSSON; SYLVÉN, 1997).

Em estudo retrospectivo mais recente, em 63 cães de diversas raças, de 11 variáveis estudadas (idade, classe funcional da insuficiência cardíaca, dispnéia, ascite, fibrilação atrial, fração de ejeção, fração de encurtamento, distância entre o maior ponto de abertura da valva mitral e o septo, padrão restritivo do fluxo transmitral e volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo corrigidos para a superfície corpórea) Borgarelli et al. (2006) detectaram que cães com padrão restritivo no fluxo transmitral (indicativo de disfunção diastólica), pior classe funcional da insuficiência cardíaca, ascite ou maior volume sistólico final corrigido para a superfície corpórea apresentaram pior prognóstico.

O maior estudo retrospectivo, que incluiu 364 animais de diversas raças, avaliou o efeito de variáveis clínicas na sobrevida, como fibrilação atrial, gravidade da insuficiência cardíaca, tosse, taquipnéia, síncope, raça; e detectou a associação da raça do animal, da gravidade da insuficiência cardíaca e da presença de tosse e síncope com sobrevida reduzida (MARTIN; JOHNSON, 2007).

No estudo prospectivo LIVE (ETTINGER et al., 1998), a análise de subgrupo revelou que cães Dobermans com CMD apresentam um prognóstico pior, o que também foi detectado por Petric, Stabej e Zemva (2002), que comparou a sobrevida de Dobermans com cães de outras raças

Já Calvert et al. (1997b), ao realizarem um trabalho com 66 Dobermans com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), perceberam que cães com ICC bilateral ou com fibrilação atrial (FA) apresentam menor tempo de sobrevida.

Em relação à FA, apesar de ter sido um preditor de pior prognóstico em Dobermans (CALVERT et al., 1997b), Tidholm, Svensson e Sylvén (1997) não observaram

associação entre FA e aumento da mortalidade ao estudarem cães de várias raças, enquanto que Martin e Johnson (2007) perceberam que FA estava associada a melhor sobrevida (ao avaliarem, retrospectivamente, 364 cães de várias raças).

Sabe-se que a presença de ectopias ventriculares numerosas e complexas (principalmente taquicardia ventricular – TV) e a disfunção sistólica miocárdica constituem-se em fatores de risco significativa para morte súbita (MS), em seres humanos (MOREIRA, 1995; PODRID; KOWEY, 2000). O eletrocardiograma (ECG) realizado durante o exame físico tem limitada habilidade em detectar muitas arritmias, além disso, pode super ou subestimar a gravidade de qualquer distúrbio do ritmo cardíaco, pois é realizado em repouso e por curto período de tempo. Desta forma, o eletrocardiograma ambulatorial por longo período (ou monitorização Holter) consiste no teste não invasivo mais sensível para demonstrar arritmias transitórias (TILLEY, 1992), além de quantificar a frequência e a complexidade das mesmas; sendo que, em medicina humana, consiste no método não invasivo mais freqüentemente utilizado na avaliação de pacientes com arritmias, além de estabelecer sua possível relação com as manifestações clínicas (MOREIRA, 1995). Em cardiologia humana, sabe-se que pacientes com taquicardia ventricular (TV) e arritmias ventriculares complexas, durante a monitorização Holter (monitorização eletrocardiográfica ambulatorial) por 24 horas e baixa fração de ejeção do VE, apresentam alto risco de morte (DE MARIA et al., 1992). Em veterinária, a monitorização Holter é particularmente útil em cães Dobermans e Boxers com CMD que, freqüentemente, tendem a manifestar arritmias ventriculares (SISSON; THOMAS, KEENE, 2000); tais distúrbios do ritmo cardíaco são preocupantes nestes pacientes, que apresentam alto índice de morte súbita (MS) associada ao desenvolvimento da CMD (SISSON, 2000). Ao analisarem exames de monitorização Holter de cães Dobermans que apresentaram MS, Calvert et al. (1997a) observaram que a presença de taquicardia ventricular sustentada (TVS) – maior que 30 segundos – foi um preditor de MS.

Além de se levar em consideração o número de ectopias ventriculares, deve-se avaliar, também, a complexidade das mesmas, considerando-se o polimorfismo, o bigeminismo e a presença de pares e salvas de três ou mais complexos sucessivos (MOREIRA, 1995). A presença de salva de três ou mais complexos sucessivos, habitualmente nomeados como episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), tem sido apontada como de valor prognóstico significativo (GRUPI; BRITO; UCHIDA, 2001).

Quanto ao ritmo idioventricular acelerado (RIA), arritmia melhor tolerada hemodinamicamente (CÔTE; ETTINGER, 2005), Grimm et al. (2000) não encontraram correlação com menor sobrevida em seres humanos com CMD, concluindo que são achados eletrocardiográficos benignos. Infelizmente, seu significado ainda não foi estabelecido na cardiologia veterinária.

Apesar de terem sido identificados tantos preditores clínicos para mortalidade na CMD, a confiabilidade preditiva de qualquer fator isolado não é alta, sendo difícil prever, com certo grau de precisão, a evolução e o desfecho clínico de qualquer paciente, mesmo na cardiologia humana (WYNNE; BRAUNWALD, 2005). Em cães com IC grave, parece ser mais prudente avaliar a resposta à terapia medicamentosa, antes de se tentar prever o prognóstico (SISSON; THOMAS; KEENE, 2000).

3 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo o estudo da sobrevida de cães com cardiomiopatia dilatada, assim como detectar possíveis fatores determinantes de sobrevida, como por exemplo:

- idade, sexo, raça;
- presença de ascite, edema de membros;
- classe funcional segundo a *New York Heart Association* (CF – NYHA);
- presença de arritmias supraventriculares (principalmente fibrilação atrial) ou ventriculares no exame eletrocardiográfico;
- presença de efusão pleural e edema pulmonar detectados por meio do exame radiográfico de tórax;
- mensuração da silhueta cardíaca pelo método de *Vertebral Heart Size* (VHS), determinada pelo exame radiográfico de tórax;
- gravidade da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, mensurada pela fração de encurtamento;
- presença de arritmias ventriculares (principalmente taquicardia ventricular não sustentada) pela monitorização Holter.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram avaliados 50 cães, com diagnóstico definitivo da CMD baseado na diretriz proposta pela “Força-tarefa ESVC para Cardiomiopatia Dilatada Canina” (Dukes-McEvan et al., 2003), que consiste em três critérios maiores (que contabilizam três pontos cada) e seis menores (que contabilizam um ponto cada); o diagnóstico da CMD é realizado com SEIS pontos. Os critérios maiores são:

1. Dimensões sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo excedendo intervalo de confiança (95%) para o indivíduo (em modo-M do exame ecocardiográfico);
2. Aumento da esfericidade: comprimento do VE / dimensão diastólica do VE no modo-M (menor que 1,65);
3. Fração de encurtamento no modo-M menor que 25% ou 20%, dependendo dos valores de referência raça-específica e/ou fração de ejeção menor que 40%.

Os critérios menores são:

1. Presença de arritmias em raças específicas com alterações do ritmo cardíaco associadas à CMD, por exemplo, ectopia ventricular freqüente em Dobermans e Boxers;
2. Fibrilação atrial;
3. Aumento da distância entre o ponto de máxima abertura da valva Mitral (ponto E) e o septo (E-septo);
4. Aumento da relação período de pré-ejeção / tempo de ejeção, em relação ao intervalo de confiança (95%) para o indivíduo;
5. Valores suspeitos da fração de encurtamento (dependendo de referências raça-específica);
6. Aumento átrial esquerdo ou biatrial.

Os animais foram atendidos no Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP). Todos os pacientes foram acompanhados, por pelo menos cinco meses, de forma prospectiva, de 1º primeiro de setembro de 2004 a 20 junho de 2007 (estudo Coorte).

Todos os animais foram avaliados por meio de anamnese, exame físico, mensuração da pressão arterial, exame radiográfico de tórax, exame eletrocardiográfico,

exame ecocardiográfico bidimensional, em modo-M e “Doppler”, além de exames laboratoriais, monitorização eletrocardiográfica ambulatorial por 24 horas (monitorização Holter).

Os animais foram avaliados no primeiro dia do diagnóstico, no HOVET-USP; sendo então acompanhados, por intervalos variáveis de acordo com a necessidade clínica, até o óbito ou até o término do estudo. Por questões éticas todos os pacientes foram submetidos aos exames complementares na vigência de medicações que poderiam incluir diuréticos, digitálicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

4.2 LABORATÓRIOS

O presente estudo foi realizado nos Departamentos de Clínica Médica (Serviços de Cardiologia e Laboratório Clínico) e de Cirurgia (Serviço de Diagnóstico por Imagem) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

4.3 ANAMNESE

Inquiriu-se a respeito da queixa principal, início e evolução do quadro, presença de manifestações clínicas como tosse, intolerância ao exercício, dispnéia, cianose, inapetência, aumento de volume abdominal e edema de membros, terapia anteriormente instituída e resposta à mesma, bem como sobre antecedentes familiares. Também foram realizadas perguntas de ordem geral, que abordaram outros sistemas orgânicos, além do cardiovascular, para o diagnóstico de outras doenças sistêmicas.

4.4 EXAME FÍSICO

O exame físico constituiu-se na determinação das frequências cardíaca e respiratória; inspeção das mucosas; palpação dos linfonodos; mensuração da temperatura retal; avaliação do grau de hidratação; além do exame do tórax por meio de inspeção, palpação, percussão dígito-digital e auscultação indireta; palpação e percussão abdominais.

Os animais também foram avaliados quanto à classe funcional da IC, segundo a *New York Heart Association* adaptada (DE MORAIS; SCHWARTZ, 2005):

Classe I: Atividade normal não produz fadiga, dispnéia ou tosse;

Classe II: Pacientes assintomáticos em repouso, mas atividades físicas normais provocam fadiga, dispnéia ou tosse;

Classe III: Pacientes assintomáticos em repouso, mas atividade física mínima pode produzir fadiga, dispnéia ou tosse. Sintomas também podem se desenvolver quando o paciente se encontra em decúbito (ortopnéia);

Classe IV: Insuficiência cardíaca congestiva, dispnéia e tosse presentes mesmo em repouso. Sintomas são agravados por qualquer atividade física.

4.5 EXAMES LABORATORIAIS

4.5.1 Hemograma

Após a anti-sepsia local, foram colhidos 2 mL de sangue por punção da veia jugular ou cefálica acondicionando-os, imediatamente, em tubos para colheita a vácuo com EDTA – K₂ (3,6 mg) como anticoagulante. O eritro e o leucogramas foram realizados no contador hematológico, para uso veterinário, marca ABX - modelo ABC vet e a contagem diferencial em esfregaços de sangue “in natura”, corados pela técnica de Rosenfeld.

4.5.2 Bioquímica sérica

Amostras de sangue (4 mL) colhidas por punção da veia jugular ou cefálica e centrifugadas a 1700 g, para a obtenção de soro, foram destinadas à realização dos testes de perfil hepático e função renal. O perfil bioquímico foi realizado no analisador bioquímico automático, marca AMS - modelo LIASYS, incluindo: uréia (TALKE; SCHUBERT, 1965); creatinina (LUSTGARTEN; WENK, 1972); alanina aminotransferase - ALT (SCHUMANN et al., 2002); fosfatase alcalina - ALP (CEROTTI et al., 2002); proteína total (GORNALL et al., 1949); albumina (CORCORAN; DURAN, 1977). As determinações séricas dos íons sódio e potássio foram realizados utilizando-se equipamento marca AVL - modelo OMNI-4.

4.6 PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial foi avaliada indiretamente com aparelho de “Doppler” vascular (Medmega, modelo DV – 610) e esfigmomanômetro (Taycos modelo CE 0050), com o animal em decúbito lateral. O manguito, de tamanho adequado ao tamanho do animal, foi posicionado logo abaixo da articulação úmero-rádio-ulnar, sendo o transdutor colocado na região metacarpiana, sobre a artéria palmar (BROWN et al., 2007).

Foram realizadas cinco mensurações das pressões sistólica e diastólica, com intervalo de 30 segundos entre si, descartadas o menor e o maior valor, sendo, então, calculadas suas médias.

4.7 EXAME RADIOGRÁFICO

Os exames radiográficos de tórax foram realizados em aparelho de radiodiagnóstico CGR, modelo Chenonceaux, de 600 mA e 130 Kv, equipado com mesa radiológica com grade e sistema “Potter-Bucky” recipromático tipo “Par Speed”, ampola de Raios-X de anodo giratório. Os filmes radiográficos utilizados, marca RA T – MAT (KODAK BRAS. COM. E IND. Ltda.), foram de tamanhos variados (18 X 24, 24 X 30 e 30 X 40 cm), de acordo com o porte do animal, colocados em chassi metálico, portando telas intensificadoras LANEX (KODAK). Os filmes foram revelados e fixados em processadora automática RP – OMAT Processor (EASTMAN KODAK COMPANY), após identificação luminosa apropriada.

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito para a projeção látero-lateral direita e em decúbito dorsal para a projeção ventro-dorsal; sendo então, utilizadas técnicas que correlacionam quilovoltagem e miliamperagem com a espessura da parede torácica (KEALY; MCALLISTER, 2000).

As radiografias foram analisadas qualitativamente e também quantitativamente pelo método de mensuração “Vertebral Heart Size”, proposto por Buchanan e Bücheler (1995). Para tanto, em radiografia látero-lateral direita, considerou-se a distância entre a intersecção da margem ventral do brônquio principal esquerdo e o contorno ventral mais distante do ápice cardíaco, que corresponde ao eixo maior e que será transportada para a coluna vertebral torácica, colocando-se uma das pontas de um compasso junto à margem cranial da quarta vértebra torácica, e estimando-se o valor deste eixo numa escala vertebral com aproximação de 0,1 vértebra (v). Para a obtenção do eixo

menor do coração, posicionou-se o compasso junto ao terço superior do coração, de forma que se obtivesse uma linha perpendicular ao eixo maior, e realizou-se o mesmo procedimento para a obtenção do seu tamanho, transformado em unidade de vértebra torácica. As medidas do eixo maior e menor foram somadas, a fim de se obter a expressão do tamanho do coração, com relação ao indicador vertebral do comprimento do corpo. O tamanho total do coração foi expresso em unidade de vértebras, com aproximação de 0,1 vértebra, ao qual se designou “VHS”.

Os valores normais de “VHS” determinados por Buchanan e Bücheler (1995) em projeções látero-laterais foram menores ou iguais a 10,5 v em 98% das radiografias dos cães estudados, valor esse considerado limite superior de tamanho normal de silhueta cardíaca para a maioria das raças caninas.

4.8 EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO

Realizou-se o exame eletrocardiográfico em aparelho eletrocardiógrafo Ecafiz modelo E.C.G.-6, com os animais posicionados em decúbito lateral direito, com os membros mantidos em ângulo de 90° em relação ao corpo, sobre uma superfície isolante elétrica. Foram realizadas as derivações bipolares DI, DII, DIII e as derivações unipolares aumentadas aVR, aVL e aVF; além das derivações pré-cordiais CV₅RL (rV₂), CV₆LL (V₂), CV₆LU (V₄) e V₁₀. Avaliaram-se os seguintes parâmetros: ritmo cardíaco; frequência cardíaca; duração (em segundos) da onda P, do complexo QRS, dos intervalos PR e QT; a amplitude (em milivolts) das ondas P e R e avaliação do segmento ST e da onda T na derivação DII, na velocidade de registro 50 mm/s e calibrado para 1mV igual a 1 cm (EDWARDS, 1987 e TILLEY, 1992).

A frequência cardíaca (batimentos por minuto) foi calculada na derivação DII, contando-se o número de complexos QRS, em três segundos, e multiplicando-se por 20 (vinte) na velocidade de registro 50 mm/s (EDWARDS, 1987). A avaliação do segmento ST foi feita considerando-se supra ou infradesnívelamento em relação à linha isoeletrica do registro eletrocardiográfico (EDWARDS, 1987; TILLEY, 1992). A onda T foi classificada quanto à sua polaridade, sendo considerada normal quando positiva, negativa ou bifásica e sempre menor que 25% da onda R (TILLEY, 1992). O eixo elétrico cardíaco médio foi calculado pelo tamanho das deflexões dos complexos QRS, nas derivações bipolares e unipolares aumentadas (I, II, III, aVR, aVL, aVF), conforme recomendados por Tilley (1992). Ware (2006) caracterizou eletrocardiograficamente a dilatação ventricular esquerda como

tendo eixo elétrico cardíaco médio normal, onda R mais alta que o normal nas derivações DI, avF; V2 e/ou complexo QRS alargado.

Em relação às arritmias ventriculares, a taquicardia ventricular não sustentada foi definida como três ou mais complexos ventriculares prematuros seguidos com frequência cardíaca maior que 150 bpm (TILLEY, 1992) e duração menor que 30 segundos, enquanto que a taquicardia ventricular sustentada apresenta duração maior que 30 segundos (CALVERT et al., 1997a).

4.9 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO

Os exames ecocardiográficos foram realizados utilizando-se aparelho de ultra-sonografia Hitachi modelo EUB 515 – A, com recursos de “Doppler” pulsátil, contínuo e colorido, utilizando-se transdutores de alta densidade (192 cristais) com frequência de 3,5 e 5 MHz; além da impressora SONY modelo UP 890-CE para registro dos dados. O exame ecocardiográfico foi realizado segundo recomendações da *Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine* (THOMAS et al., 1993; BOON, 1998).

Os animais permaneceram em decúbito lateral e o exame ecocardiográfico, em modo M, foi obtido através dos cortes transversos, realizado a partir da janela acústica para-esternal direita. O eco “Doppler” foi realizado a partir do corte quatro e cinco câmaras, obtidos a partir da janela acústica para-esternal esquerda (BOON, 1998).

4.10 MONITORIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA AMBULATORIAL (MONITORIZAÇÃO HOLTER)

A gravação eletrocardiográfica ambulatorial foi realizada por 24 horas (“Sistema Holter”), com registro contínuo de três canais de ECG nas derivações pré-cordiais modificadas (V₁, V₃ e V₅), utilizando-se aparelho digital da marca DMS modelo 300-7, gravados em cartão eletromagnético (“flash-card”).

O aparelho foi diretamente atado ao dorso do animal, oferecendo liberdade de movimento aos animais, com proteção do aparelho e dos cabos, que foram ligados a eletrodos adesivos. O diário feito continha as principais atividades do animal, com citação do

horário. Ao término de 24 horas, o aparelho foi desligado e o cartão (“flash card”) analisado através de decodificação computadorizada (Sistema computadorizado CardioScan 10 da DMS do Brasil), sendo os resultados apresentados sob a forma de relatórios, onde foram determinados:

- o número total de arritmias ventriculares, subdividindo-as em isoladas, em ciclos de bigeminismo, acopladas ou em taquicardia;
- o número total de arritmias ectópicas supraventriculares, subdividindo-as em isoladas, aos pares e taquicardia;
- frequências cardíacas (mínima, média e máxima);
- análise horária das médias das frequências cardíacas mínima, média e máxima e das arritmias;
- verificação do ritmo cardíaco;
- períodos de assistolia ou pausas;
- depressão ou elevação do segmento ST.

Desta forma, a qualificação das arritmias ventriculares foi realizada subdividindo-se os complexos em: isolados, pareados (dois complexos ventriculares prematuros consecutivos), bigeminismo ventricular (um complexo ventricular prematuro e um complexo normal), taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) (série de três ou mais complexos ventriculares prematuros com frequência cardíaca maior que 150 bpm e duração menor que 30 segundos) (TILLEY, 1992; CALVERT et al., 1997a).

4.11 TRATAMENTO

Os pacientes foram submetidos a tratamento clínico com fármacos, sendo que todos receberam: digoxina e drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina. Alguns cães ainda foram medicados com diuréticos (furosemida, espironolactona, clorotiazida), bloqueadores de receptores β -adrenérgicos (carvedilol ou metoprolol), sotalol, amiodarona, mexiletina, lidocaína, procainamida, nitroglicerina, dobutamina, nitroprussiato, aminofilina e oxigenioterapia quando necessário.

4.12 ACOMPANHAMENTO DA EVOLUÇÃO

O acompanhamento da evolução dos casos foi realizado no Serviço de Cardiologia do HOVET da FMVZ – USP, em intervalos variáveis, de acordo com a condição clínica do animal.

Os animais foram avaliados por pelo menos cinco meses, ou até o óbito. Em caso de morte fora da instituição, as informações foram obtidas a partir dos proprietários ou de veterinários que acompanharam o paciente nesse evento. O óbito foi definido como de causa cardíaca (morte súbita, insuficiência cardíaca congestiva), não cardíaca ou por eutanásia. No caso da eutanásia ser realizada devido à piora da condição clínica do animal, em virtude da cardiomiopatia dilatada, o óbito foi definido como de causa cardíaca (ICC).

Conforme descrito por Calvert et al. (1997b), a morte súbita (MS) foi definida como:

- óbito em até um minuto após síncope em cães medicados e em ICC compensada;
- óbito durante o sono na ausência de ICC;
- síncope e óbito em decorrência de taquicardia e fibrilação ventricular documentadas;
- óbito em até um minuto após síncope, na presença de ICC, em pacientes com histórico e taquicardia ventricular.

O tempo de sobrevida foi contado a partir do diagnóstico da cardiomiopatia dilatada, no serviço de Cardiologia do HOVET-USP, até a data do término do estudo (censura) ou até a data do óbito (LATORRE, 2004; BORGARELLI et al., 2006).

4.13 FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.13.1 Análise estatística

Para caracterizar a amostra estudada, calcularam-se as frequências relativas (percentuais) das variáveis qualitativas, enquanto que para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados (BERQUÓ et al., 2002). A distribuição normal (gaussiana) das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e os dados paramétricos foram comparados pelo teste t-Student (BERQUÓ; SOUZA; GOTLIEB, 2002).

Utilizou-se a abordagem da análise de sobrevivência considerando como evento de interesse o óbito, que permite considerar a evolução do grupo de cães durante todo o período de observação e não apenas os resultados finais. Inicialmente, calculou-se a probabilidade de sobrevivência para o total de cães presentes neste estudo utilizando o método de Kaplan-Meier (ARMITAGE, 1987), método que permite a construção de curvas com as estimativas das probabilidades de sobrevivência em função do tempo de observação.

Na análise univariada das variáveis qualitativas, para verificar a influência de cada uma das covariáveis, realizou-se a construção de curvas de Kaplan-Meier para cada categoria, e comparou-se as curvas pelo teste de Log-Rank (ARMITAGE, 1987).

Utilizou-se, também uma distribuição de probabilidade (modelo probabilístico ou paramétrico) na análise estatística dos dados de sobrevivência (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Nessa análise, para descrever o “tempo até a ocorrência do evento”, as distribuições mais adequadas são o Exponencial, o Weibull e o Log-Normal. A seleção do melhor modelo a ser utilizado, ou seja, que melhor se ajusta e descreve os dados, foi feita por meio de técnicas gráficas comparando a função de sobrevivência do modelo proposto (Exponencial, Weibull ou Log-Normal) com o do estimador de Kaplan-Meier (COLOSIMO; GIOLO, 2006). A partir do modelo mais adequado, realizou-se a análise multivariada das variáveis qualitativas que apresentaram diferença estatisticamente significativa na análise univariada e das variáveis quantitativas. A análise multivariada, foi realizada pela seguinte função:

$$S(t) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\exp(b_0 + b_1 x)} \right) \right\}, \text{ onde } t \text{ é o tempo observado, } b_0 \text{ é o intercepto e } b_1 \text{ é o}$$

coeficiente a ser estimado.

As variáveis que se apresentaram significância estatística na análise multivariada, a partir do modelo exponencial, foram também avaliadas pelo método de regressão de Cox (COX, 1972).

Consideraram-se como estatisticamente significantes resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

Para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos utilizou-se o software SPSS for Windows versão 10.0 - *Statistical Package for the Social Science*.

5 RESULTADOS

5.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Inicialmente, foram avaliados 61 animais, mas infelizmente dois foram excluídos do estudo por apresentarem hipotireoidismo e nove por perda de contacto com o proprietário. Dos 50 animais, de fato, incluídos no estudo, 11 eram fêmeas (22%) e 39 machos (78%). Três animais (6%) não eram de raça pura, sendo um mestiço de duas raças predispostas (Doberman e Pastor Alemão) e outro descendente de outra raça predisposta (*Old English Sheepdog*). Em relação aos animais com definição racial, as raças mais freqüentes foram Cocker Spaniel Inglês, Doberman e Boxer (Figura 5.1.1). Apenas os 13 cães da raça Cocker Spaniel Inglês eram de porte médio, todos os outros eram de porte grande ou gigante, com peso médio de 30,33 kg, com mediana de 30,00 kg e desvio padrão de 13,84 kg (variando de 9,3 kg a 74,2 kg). Os animais apresentaram idade média de 8,47 anos (variando de 2 a 15 anos), com mediana de 8,50 anos e desvio-padrão de 2,79 anos.

Cocker: Cocker Spaniel Inglês; Sheepdog: *Old English Sheepdog*; PA: Pastor Alemão; SRD: sem definição racial; Fila: Fila Brasileiro; Mastim: Mastim Napolitano; Outras: outras raças.

Gráfico 5.1.1 - Distribuição dos cães com cardiomiopatia dilatada, segundo a raça – São Paulo – 2007

Em relação à classe funcional da insuficiência cardíaca, no momento do diagnóstico, 15 animais (30%) apresentavam-se em classe 4 (NYHA), 26 pacientes (52%) em classe 3 enquanto nove (18%) em classe 2. Já em relação à mensuração da pressão arterial, a pressão arterial sistólica apresentou média de 138,42 mm Hg, mediana de 140,00 mm Hg e desvio-padrão de 26,05 mm Hg; enquanto que a pressão arterial diastólica teve média de 90,76 mm Hg, mediana de 85,00 mm Hg e desvio-padrão de 21,65 mm Hg.

Na tabela 5.1.1 dispõe-se a frequência das manifestações clínicas mais observadas no estudo.

Tabela 5.1.1 - Frequência de ocorrência de algumas manifestações clínicas mais frequentes (presença de sopro cardíaco, ascite, edema subcutâneo, tosse, dispnéia, cianose, síncope e distensão jugular persistente) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Manifestação clínica	N	%
Sopro cardíaco	47	94
Ascite	26	52
Edema subcutâneo	11	22
Tosse	41	82
Dispnéia	35	70
Cianose	11	22
Síncope	14	28
Distensão jugular persistente	29	56

N: número de animais

%; porcentagem

As variáveis obtidas ao exame eletrocardiográfico estão descritas nas tabelas 5.1.2 e 5.1.3.

Nos 31 cães (62%) que apresentaram ritmo sinusal (ritmo sinusal normal, arritmia sinusal ou taquicardia sinusal) no eletrocardiograma de repouso, pôde-se detectar a presença de complexos atriais prematuros em seis (12%) pacientes e episódios de taquicardia atrial paroxística em dois (4%) animais. As arritmias ventriculares ocorreram com maior frequência e estão descritas na tabela 5.1.3.

Tabela 5.1.2 - Descrição de alguns parâmetros eletrocardiográficos quantitativos (frequência cardíaca, onda P, intervalos PR e QT, complexo QRS) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Média	Mediana	Desvio-padrão	Valor mínimo	Valor máximo
FC (bpm)	166,360	160,000	48,049	90,000	280,000
P dur (s)	0,042	0,040	0,01	0,020	0,070
P ampl (mV)	0,24	0,200	0,11	0,100	0,500
PR (s)	0,099	0,100	0,016	0,070	0,140
QRS dur (s)	0,068	0,070	0,015	0,020	0,100
QRS ampl (mV)	1,722	1,700	0,795	0,600	3,400
QT dur (s)	0,191	0,200	0,023	0,140	0,240
FC: frequência cardíaca		bpm: batimentos por minuto		P: onda P	
dur: duração		s: segundos		ampl: amplitude	
mV: milivolts		PR: intervalo PR		QRS: complexo QRS	
QT: intervalo QT					

Tabela 5.1.3 - Descrição de alguns parâmetros eletrocardiográficos qualitativos (ritmo cardíaco de base, presença de arritmias ventriculares, supraventriculares e de dilatação ventricular esquerda) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

VARIÁVEL	N	%
RITMO DE BASE		
Ritmo sinusal normal ou arritmia sinusal	24	48
Taquicardia sinusal	7	14
Taquicardia atrial sustentada	1	2
Fibrilação atrial	18	36
ARRITMIAS		
Ventriculares	14	28
Pares	4	8
Bigeminismo ventricular	1	2
Taquicardia ventricular não sustentada	3	6
Supraventriculares	6	12
Taquicardia atrial paroxística	2	4
DILATAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA	33	66

N: número de animais

%; porcentagem

Os parâmetros radiográficos de tórax estão descritos na tabela 5.1.4. Também em relação ao exame radiográfico de tórax, a mensuração pelo método do VHS apresentou média de 12,23 v, mediana de 12,30 v e desvio padrão de 0,94 v, considerou-se como 10,5 v o limite superior para normalidade (BUCHANAN; BÜCHELER, 1995).

Tabela 5.1.4 - Descrição de alguns parâmetros radiográfico de tórax qualitativos (avaliação subjetiva da silhueta cardíaca, presença de cardiomegalia segundo método do VHS, edema pulmonar e efusão pleural) de cães diagnosticados com cardiomiopatia dilatada – São Paulo - 2007

Parâmetro	N	%
Avaliação subjetiva da silhueta cardíaca		
Normal	1	2
Cardiomegalia generalizada	44	88
Aumento de câmaras esquerdas	5	10
Cardiomegalia segundo método do VHS	48	96
Edema pulmonar	28	56
Efusão pleural	16	32
N: Número absoluto de animais		?: porcentagem
VHS: <i>Vertebral Heart Size</i>		

Quinze pacientes (30%) apresentavam evidências de insuficiência cardíaca bilateral, definida por Calvert et al, (1997) pela detecção de presença de edema pulmonar concomitantemente com ascite e/ou efusão pleural. Três (6%) cães apresentavam ascite e edema pulmonar, outros três (6%) apresentavam ascite, edema pulmonar e efusão pleural, cinco (10%) apresentavam ascite, edema subcutâneo, edema pulmonar e efusão pleural e outros quatro (8%) animais apresentavam ascite, edema subcutâneo e edema pulmonar.

Os resultados obtidos ao exame ecocardiográfico estão descritos na tabela 5.1.5.

Tabela 5.1.5 Descrição de alguns parâmetros ecocardiográficos quantitativos (índice atrial esquerdo, índice da raiz da aorta, relação átrio esquerdo / raiz da aorta, índice do diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, fração de encurtamento, distância E-septo) dos cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Média	Mediana	Desvio-padrão	Valor mínimo	Valor máximo
AE índice (cm/kg)	1,57	1,56	0,38	0,72	2,72
Ao índice (cm/kg)	0,75	0,72	0,16	0,51	1,45
AE/Ao	1,90	1,90	0,46	1,21	2,91
VE-d índice (cm/kg)	2,13	2,12	0,33	1,16	2,77
VE-s índice (cm/kg)	1,30	1,33	0,25	0,62	1,82
Fração de encurtamento (%)	18,21	18,75	4,93	8,5	24,9
E-septo (cm)	2,02	1,70	1,31	0,89	3,75

AE índice: diâmetro atrial esquerdo corrigido para o peso. Fórmula: $AE/peso^{0,30}$ (TIDHOLM, 2006)

cm/kg: centímetros por quilograma

Ao índice: diâmetro da raiz da aorta corrigido para o peso corpóreo. Fórmula: $Ao/peso^{0,35}$ (TIDHOLM, 2006)

AE/Ao: relação diâmetro atrial esquerdo / diâmetro da raiz da aorta

VE-d índice: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para o peso. Fórmula: $VE-d/peso^{0,32}$ (TIDHOLM, 2006)

VE-s índice: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para o peso. Fórmula: $VE-s/peso^{0,41}$ (TIDHOLM, 2006)

Fração de encurtamento: fórmula: $(VE-d - VE-s) / VE-d \times 100$

‰: porcentagem

E-septo: distância entre o ponto de máxima abertura da valva mitral (ponto E) e o septo interventricular

cm: centímetros

Por meio da monitorização Holter (Tabela 5.1.6) pôde-se detectar presença freqüente de arritmias ventriculares, que ocorreu em 49 (98%) animais, sendo que 24 (48%) apresentaram episódios de bigeminismo ventricular, 39 (78%) presença de pares de complexos ventriculares prematuros, enquanto que a taquicardia ventricular não sustentada foi detectada em mais da metade dos exames (52%); já a taquicardia ventricular sustentada foi menos freqüente, ocorrendo em apenas quatro (8%) animais, sendo que cada cão apresentou apenas um episódio em 24 horas. A freqüência cardíaca máxima das taquicardias ventriculares variou de 151 bpm a 295 bpm, com média de 214,37 bpm, mediana de 214,00 bpm e desvio-padrão de 55,87 bpm.

Nos animais em que o ritmo de base era sinusal (34 animais - 68%), pôde-se detectar arritmias supraventriculares em 28 (56%), sendo que 21 (42%) cães apresentaram taquicardia atrial paroxística durante a monitorização Holter. Ainda em relação às arritmias supraventriculares, um animal (Mastim Napolitano), apesar de apresentar fibrilação atrial sustentada ao exame eletrocardiográfico de repouso, apresentou ritmo sinusal como ritmo de base na monitorização Holter. Outro cão (Boxer), apesar de apresentar taquicardia atrial sustentada no exame eletrocardiográfico de repouso, apresentou ritmo sinusal como ritmo de base na monitorização Holter.

Em relação à frequência cardíaca média, ela foi consideravelmente mais alta ($p=0,0001$) durante o exame eletrocardiográfico (média de 166,36 bpm) do que durante a monitorização Holter (média de 132,14 bpm).

Tabela 5.1.6 - Descrição de alguns parâmetros da monitorização Holter (frequências cardíacas média, mínima e máxima, contagem das arritmias ventriculares) de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Média	Mediana	Desvio-padrão	Valor mínimo	Valor máximo
FC média (bpm)	132,14	128,50	26,33	82,00	184,00
FC mínima (bpm)	57,14	55,00	19,23	31,00	111,00
FC máxima (bpm)	214,38	213,00	21,27	158,00	254,00
ARRITMIAS VENTRICULARES					
CVP / 24h	5.741,56	422,00	13.425,79	0,00	75.141,00
CVP / h	245,28	19,00	567,64	0,00	3.131,00
Bigeminismo ventricular / 24h	136,36	0,00	471,35	0,00	2.957,00
Par / 24h	304,44	2,00	1.177,62	0,00	7.969,00
TVNS / 24h	196,06	1,00	1.212,62	0,00	8.581,00

FC: frequência cardíaca

bpm: batimentos por minuto

CVP / 24h: número de complexos ventriculares prematuros em 24 horas

CVP / h: média de número de complexos ventriculares prematuros por hora

Bigeminismo ventricular / 24h: número de bigeminismos ventriculares em 24 horas

Par / 24h: número de pares em 24 horas

TVNS / 24h: número de episódios de taquicardia ventricular não sustentada em 24 horas

Quanto ao tratamento prescrito, todos os cães receberam inibidores da enzima conversora da angiotensina e digoxina, além disso, 38 (76%) também receberam furosemida, 36 (72%) espironolactona, 35 (70%) β -bloqueadores (34 foram tratados com carvedilol e um com metoprolol), 16 (32%) amiodarona, 10 (20%) mexiletina, nove (18%) tiazídicos, cinco (10%) suplementação com taurina, quatro (8%) suplementação com L-carnitina e um animal (2%) recebeu associação de procainamida e sotalol.

Os animais foram acompanhados por pelo menos 150 dias (cinco meses), sendo que ao término do estudo, em 20 de junho de 2007, 13 cães (26%) ainda permaneciam vivos (considerados censura). Em relação à causa do óbito, um animal (2%) foi eutanasiado por piora da condição clínica em virtude de insuficiência cardíaca congestiva refratária sendo, portanto, incluído no grupo de óbitos por ICC, que foi a causa do óbito em 21 animais (42%); outros 15 cães (30%) apresentaram morte súbita e um outro animal se perdeu após acompanhamento por 300 dias, não podendo se estabelecer a data ou a causa do óbito (também considerado como dado censurado).

5.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA

O tempo médio de sobrevida foi de 347 (erro padrão de 51) dias, variando de cinco dias a 1021 dias, e com intervalo de confiança (IC) de 95% de (247 ; 447) dias, enquanto que o tempo mediano de sobrevida foi de 223 dias (EP de 63 dias) e IC 95% (100; 346) dias. O gráfico 5.2.1 apresenta curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier de todos os animais diagnosticados com CMD e incluídos no estudo. A probabilidade de sobreviver por seis meses foi de 51%, por um ano foi de 37% e de por dois anos foi de 13%

Gráfico 5.2.1 - Sobrevivência estimada de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Análise Univariada (variáveis qualitativas)

A tabela 5.2.1 descreve o efeito de algumas variáveis clínicas na sobrevida.

Tabela 5.2.1 - Efeito de algumas variáveis da identificação do animal (sexo, raça) na sobrevivência de cães cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Mediana dias	IC (95%) dias	Erro padrão dias	Valor p
Sexo				0,86
Fêmea	127	(0; 287)	82	
Macho	230	(122; 338)	55	
Raça				0,046*
Cocker Spaniel Inglês	728	(456; 1000)	139	
Doberman	83	(8; 158)	38	
Outras	147	(103 ; 191)	22	

IC: intervalo de confiança

p: nível descritivo de probabilidade para o teste de Log-Rank

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

* estatisticamente significante

kg: quilogramas

Os cães da raça Cocker Spaniel Inglês apresentaram a maior sobrevida, com tempo mediano de sobrevida de 728 dias, enquanto que os animais da raça Doberman apresentaram tempo mediano de sobrevida de apenas 83 dias. Comparando-se as curvas de sobrevivência das diferentes raças (Gráfico 5.2.2), pôde-se observar existe diferença, estatisticamente significativa, entre as curvas de sobrevida das diferentes raças. Para identificar onde está essa diferença (entre quais raças podemos evidenciar diferença) realizou-se comparação dois a dois:

- Cocker Spaniel Inglês x Doberman ($p = 0,001$);
- Cocker Spaniel Inglês x Outros ($p = 0,0079$);
- Doberman x Outros ($p = 0,226$).

Verificou-se, desta forma, que os cães da raça Cocker Spaniel Inglês apresentam, estatisticamente, melhor sobrevida que todos outros animais (Dobermans ou de outras raças), enquanto que os Dobermans apresentam pior sobrevida, embora sem diferença estatisticamente significativa, que os cães de outras raças.

Gráfico 5.2.2 - Curva de sobrevivência das diferentes raças de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Em relação às manifestações clínicas, pôde-se observar que os animais com ascite, edema subcutâneo ou insuficiência cardíaca congestiva bilateral apresentaram menor sobrevida (Tabela 5.2.2 e Gráficos 5.2.3, 5.2.4 e 5.2.5). Não houve influência da classe funcional da insuficiência cardíaca (NYHA) na sobrevida ($p=0,368$), embora os animais em CF-NYHA 4 tenham tido menor sobrevida mediana (114 dias, com EP de 84 dias) que os animais em classe 3 (168 dias com EP de 33 dias) que tiveram menor sobrevida mediana que os cães em classe 2 (445 dias com EP de 115 dias).

Tabela 5.2.2 - Efeito de algumas manifestações clínicas (ascite, edema subcutâneo, insuficiência cardíaca bilateral, dispnéia, síncope) na sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Mediana dias	IC (95%) dias	Erro padrão dias	Valor p
Ascite				0,0185*
presente	147	(44; 250)	53	
ausente	395	(5; 789)	199	
Edema subcutâneo				0,0219*
presente	147	(70; 224)	39	
ausente	273	(9; 537)	135	
ICC bilateral				0,0027*
presente	127	(90; 164)	19	
ausente	370	(211; 529)	81	
Dispnéia				0,0626
presente	147	(50; 244)	49	
ausente	445	(103; 787)		
Síncope				0,25
presente	127	(65; 189)	32	
ausente	250	(145; 355)	54	

IC: intervalo de confiança

p: nível descritivo de probabilidade para o teste de Log-Rank

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

* estatisticamente significante

Gráfico 5.2.3 - Curva de sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem ascite – São Paulo – 2007

SC: subcutâneo

Gráfico 5.2.4 - Curva de sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem edema subcutâneo– São Paulo – 2007

ICC BI: insuficiência cardíaca congestiva bilateral

Gráfico 5.2.5 - Curva de sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem insuficiência cardíaca bilateral – São Paulo – 2007

Já em relação ao ECG de repouso, o grupo de cães que apresentaram taquicardia supraventricular como ritmo de base ou arritmias ventriculares teve sobrevida menor que os cães que não apresentaram tais arritmias (Tabelas 5.2.3 e Gráficos 5.2.6 e 5.2.7).

Tabela 5.2.3 - Efeito de algumas alterações eletrocardiográficas na sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Mediana dias	IC (95%) dias	Erro padrão dias	Valor p
Fibrilação atrial				0.0246*
presente	168	(81; 255)	44	
ausente	395	(43; 747)	180	
Dilatação ventricular esquerda				0,4293
presente	168	(64; 272)	53	
ausente	300	(108; 492)	98	
Aumento atrial esquerdo				0,0510
presente	112	(56; 168)	28	
ausente	395	(0; 795)	204	
Arritmias ventriculares				0,0002*
presente	93	(67;119)	13	
ausente	370	(171;569)	102	

IC: intervalo de confiança

p: nível descritivo de probabilidade para o teste de Log-Rank

* estatisticamente significante

FA: fibrilação atrial

Gráfico 5.2.6 - Curva de sobrevivência dos cães diagnosticados com cardiomiopatia dilatada, com e sem fibrilação atrial – São Paulo – 2007

Gráfico 5.2.7 - Curva de sobrevivência dos cães diagnosticados com cardiomiopatia dilatada, com e sem arritmias ventriculares no eletrocardiograma de repouso – São Paulo – 2007

Em relação no exame radiográfico de tórax, apesar dos animais com edema pulmonar ou efusão pleural apresentarem mediana de sobrevida menor do que os animais sem as alterações, as diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 5.2.4).

Tabela 5.2.4 - Efeito de algumas alterações no exame radiográfico do tórax na sobrevivência dos cães diagnosticados com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Mediana dias	IC (95%) dias	Erro padrão dias	Valor p
Edema pulmonar				0,1414
presente	150	(98; 202)	27	
ausente	542	(272; 812)	138	
Efusão pleural				0,8098
presente	230	(106; 354)	63	
ausente	394	(104; 684)	148	

IC: intervalo de confiança

p: nível descritivo de probabilidade para o teste de Log-Rank

A presença de TVNS na monitorização Holter também apresentou influência na sobrevida, uma vez que os animais com TVNS apresentaram menor sobrevida, do que

os animais sem (Tabela 5.2.5 e Gráfico 5.2.8). Como apenas 8% dos animais apresentaram taquicardia ventricular sustentada, não se pôde analisar a influência de tal arritmia na sobrevida.

Tabela 5.2.5 - Efeito da presença de taquicardia ventricular não sustentada, na monitorização Holter, na sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Variável	Mediana dias	IC (95%) dias	Erro padrão dias	Valor p
Taquicardia ventricular não sustentada				0,0008 *
presente	112	22	(70 ; 154)	
ausente	400	52	(298 ; 502)	

IC: intervalo de confiança

p: nível descritivo de probabilidade para o teste de Log-Rank

* estatisticamente significativa

Gráfico 5.2.8 - Curva de sobrevivência de cães com cardiomiopatia dilatada, com e sem taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter – São Paulo – 2007

Em relação à causa do óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida dos animais que vieram a óbito por ICC ou por MS ($p = 0.58$),

embora os animais que apresentaram morte súbita tenham apresentado menor sobrevida, com mediana de 92 dias, erro padrão de 15 dias e IC 95% (62; 122), enquanto nos cães que apresentaram morte por ICC, a mediana foi de 168 dias, EP de 67 dias e IC 95% (36; 300).

O modelo de distribuição de probabilidade (probabilístico) que, de forma gráfica, mais adequadamente se ajusta (descreve) aos presentes dados é o Exponencial (gráfico 5.2.8).

Gráfico 5.2.9 - Curva de sobrevivência estimada pelo modelo exponencial, de cães com cardiomiopatia dilatada – São Paulo – 2007

Análise Multivariada

As variáveis quantitativas, além das qualitativas que apresentaram significância estatística, foram avaliadas pela análise multivariada, baseada no modelo exponencial.

Pela análise multivariada, detectou-se que a raça influencia no tempo de vida do animal ($p < 0,0004$), enquanto que a idade não ($p = 0,85$).

Em relação às alterações observadas no exame físico, a análise multivariada demonstrou não haver relação, estatisticamente significativa, com a sobrevida (Tabela 5.2.6)

Tabela 5.2.6 Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para as variáveis ascite, edema subcutâneo, insuficiência cardíaca bilateral, pressões arteriais sistólica e diastólica, de cães com CMD – São Paulo – 2007

Variável	Estimativa	Erro Padrão	p
Ascite	-0,8270	0,5683	0,146
Edema subcutâneo	-0,4216	0,6969	0,545
Insuficiência cardíaca bilateral	-1,0590	0,6640	0,111
Pressão arterial sistólica	-0,0284	0,0165	0,0859
Pressão arterial diastólica	0,0248	0,0167	0,137

p: nível descritivo de probabilidade segundo modelo exponencial

Há evidências estatísticas de que a presença de taquicardia supraventricular como ritmo de base e a presença de arritmias ventriculares no eletrocardiograma de repouso em estudo estejam relacionadas com a probabilidade de sobrevivência do animal (Tabela 5.2.7).

Tabela 5.2.7 - Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para a presença de taquicardia supraventricular, de arritmias ventriculares, a frequência cardíaca e a largura do complexo QRS, dos cães diagnosticados com CMD – São Paulo – 2007

Variável	Estimativa	Erro Padrão	p
Fibrilação atrial	-1,1600	0,5631	0,037*
Arritmias Ventriculares	-1,2800	0,3477	0,022*
Frequência cardíaca	0,0037	0,0051	0,462
Duração do complexo QRS	-13,5200	13,5100	0,317

p: nível descritivo de probabilidade segundo modelo exponencial

* estatisticamente significativo

O valor do VHS, obtido por meio do exame radiográfico do tórax, não apresentou evidências estatísticas que esteja relacionado com a probabilidade de sobrevivência do animal ($p = 0,252$).

Em relação às variáveis obtidas pelo exame ecocardiográfico (Tabela 5.2.8), há evidências de que os diâmetros diastólico do ventrículo esquerdo, corrigidos para o peso, apresentam influência na sobrevivência.

Tabela 5.2.8 - Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para variáveis ecocardiográficas E-septo, fração de encurtamento, diâmetro diastólico do VE corrigidos para o peso, de cães com CMD – São Paulo – 2007

Variável	Estimativa	Erro Padrão	p
E-septo	-0,00214	0,1400	0,9880
FE	0,01201	0,0617	0,8460
VE-d índice	-4,24891	1,9103	0,0261*

p: nível descritivo de probabilidade segundo modelo exponencial

* estatisticamente significativo

VE-d índice: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para o peso. Fórmula: $VE-d/peso^{0,32}$ (TIDHOLM, 2006)

VE-s índice: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para o peso. Fórmula: $VE-s/peso^{0,41}$ (TIDHOLM, 2006)

Fração de encurtamento: fórmula: $(VE-d - VE-s) / VE-d \times 100$

E-septo: distância entre o ponto de máxima abertura da valva mitral (ponto E) e o septo interventricular

Em relação às frequências cardíacas média, mínima e máxima, obtidas pela monitorização Holter, não há evidências estatísticas de que apresentem influência na sobrevida do animal (p, respectivamente, 0,980; 0,0521; 0,92). Já a presença de taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter (Tabela 5.2.9) apresentou influência na sobrevida do animal ($p < 0,0001$).

Tabela 5.2.9 - Análise multivariada, com descrição da estimativa, do erro padrão e do valor de p, pelo modelo exponencial para as arritmias ventriculares obtidas pela monitorização Holter, em cães com CMD – São Paulo – 2007

Variável	Estimativa	Erro Padrão	p
Número de TVNS / 24h	-1,11360	0,01109	0,344600
Presença de TVNS	-0,00011	0,34460	0,000118*

p: nível descritivo de probabilidade para o teste de Log-Rank

* estatisticamente significativo

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada

Não houve diferença, estatisticamente significativa, na sobrevida dos animais que apresentaram morte súbita ou morte por ICC ($p = 0,58$), embora a MS tenha ocorrido após menor tempo de sobrevida (mediana de 92 dias) do que o óbito por insuficiência cardíaca (mediana de 168 dias).

As variáveis mais significativas pela análise multivariada pelo modelo exponencial (fibrilação atrial, taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter, cavidade diastólica do ventrículo esquerdo corrigido para o peso e presença de arritmias ventriculares no eletrocardiograma de repouso) foram, também, analisadas pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, para detectar possíveis preditores independentes. O preditor prognóstico mais significativo foi presença de taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter.

6 DISCUSSÃO

Os dados de sobrevida, em cães com CMD, são escassos, sendo, em geral, originários de estudos retrospectivos e de estudos clínicos prospectivos (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). Estudos retrospectivos, avaliando cães com CMD de diversas raças, detectaram sobrevida bastante variável, com tempo mediano de sobrevida entre 27 dias a 671 dias (MONNET et al., 1994; TIDHOLM; SVENSON; SYLVÉN 1997; PETRIC; STABEJ; ZEMVA, 2002; BORAGELLI et al., 2006; TIDHOLM, 2006), o tempo mediano de sobrevida obtido no presente estudo, de 223 dias, está incluído dentro desta variação. Mesmo assim, tal variação levou O'Grady e O'Sullivan (2004) a afirmarem ser complicado comparar dados de sobrevida, em virtude da heterogeneidade da população estudada, das variações na terapia utilizada e das diferenças geográficas na frequência e no momento da realização de eutanásia.

O tempo de sobrevida apresentou grande variação, de cinco dias a 1021 dias, com prognóstico bastante variável, em conformidade com relato de O'Grady e O'Sullivan (2004). Com poucos estudos em cães (BORGARELLI et al., 2006), prever o prognóstico em qualquer paciente continua a ser um desafio (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004) permanecendo grande interesse na determinação de fatores preditivos de prognósticos (DUKES-MCEWAN, et al., 2003).

Em relação à predisposição racial, os resultados encontrados estão em acordo com o descrito na literatura (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999; SISSON, THOMAS; KEENE, 2000); a cardiomiopatia dilatada realmente acomete, mais comumente, cães de raças grandes e gigantes, representando 37 dos 50 animais estudados. Os outros treze animais, de porte médio, eram da raça Cocker Spaniel Inglês, também uma raça predisposta a apresentar a doença. Os animais do presente estudo apresentaram peso médio de 30,33 kg, caracterizando a CMD como uma doença mais frequente em cães de raça grande e gigante, embora a variação tenha sido bastante grande, de 9,3 kg (uma Cocker Spaniel Inglês) a 74,2 kg (um Mastim Napolitano); corroborando relato de Sisson, Thomas e Keene (2000), que apesar de ocorrer cada vez com maior frequência em cães de raças médias como Dálmata, Cocker Spaniel Inglês e Americano, ainda é reconhecida, mais comumente, em cães de raças grandes e gigantes como Boxer, Doberman, Dogue Alemão, São Bernardo.

Existe uma variação geográfica quanto à prevalência racial, em razão da popularidade das várias raças predispostas, em determinado local e em determinado momento (SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999), o que pode ser verificado com a variação de raças frequentemente diagnosticadas com cardiomiopatia dilatada em nosso meio em

diferentes épocas. Assim, em 2000, Larsson et al. diagnosticaram 33 cães portadores de cardiomiopatia dilatada, sendo o Dogue Alemão a segunda raça mais acometida (18%), raça que não foi observada no presente estudo. Já o *Old English Sheepdog* (18,52%), que foi a quarta raça mais freqüente no presente estudo, é considerada como predisposta nos Estados Unidos (SISSON, THOMAS; KEENE, 2000) e como não predisposta na Suécia (TIDHOLM; SVENSON; SYLVÉN 1997). Portanto, existem variações geográficas na predisposição até de uma mesma raça (CALVERT, 2002; SISSON et al., 2000), embora, até o momento, não se possa dizer se estas variações são resultantes de diferenças genéticas ou ambientais (SISSON, THOMAS; KEENE, 2000).

Os cães da raça Cocker Spaniel Inglês apresentaram maior sobrevida, em relação aos Dobermans e às outras raças, corroborando com alguns autores constantes na literatura (FUENTES et al., 2002; PEREIRA et al., 2004; MEURS, 2005a), embora estudos retrospectivos mais antigos (MONNET et al., 1995; TIDHOLM; SVENSON; SYLVÉN 1997) não tenham encontrado diferença de sobrevidas segundo raça. O Cocker Spaniel Americano também parece ter melhor prognóstico (SISSON, THOMAS; KEENE, 2000).

Os Dobermans apresentaram menor sobrevida que os cães da raça Cocker Spaniel Inglês e que os cães de outras raças embora sem diferença, estatisticamente significativa, com este último subgrupo. Segundo O'Grady e O'Sullivan (2004); Petric, Stabej e Zemva (2002); Soares (2006), a menor sobrevida dos Dobermans é descrito na literatura, embora no presente trabalho tal fato não foi detectado pois foram incluídos apenas oito Doberman, número relativamente pequeno ao se comparar com os cães de outras raças (29), o que pode ter influenciado no resultado, pois esta é uma das dificuldades da análise de subgrupos.

Quanto à faixa etária, os cães do presente estudo apresentaram média de idade de 8,47 anos, ligeiramente mais elevada que a média relatada na literatura, como sendo entre quatro e oito anos (CALVERT et al., 1997b; SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999; TIDHOLM; JONSSON, 1997); embora a variação também tenha sido muito grande (de dois a 15 anos), grande parte dos animais (70%) apresentava de seis a 11 anos quando do diagnóstico, corroborando com as observações de Sisson e Thomas (1995), que afirmaram que a CMD ocorre em cães de qualquer idade, embora o risco aumente, consideravelmente, com o avançar da idade. Não houve influência da idade na sobrevida dos animais, em acordo com os achados de Monnet et al. (1995) e de Borgarelli et al. (2006) e ao contrário dos achados de Tidholm, Svenson e Sylvén (1997) e Soares (2006) que relataram que os animais mais novos apresentavam pior sobrevida.

No presente estudo, os machos representaram 78% dos animais avaliados, o que condiz com a literatura (CALVERT et al., 1997; SISSON; THOMAS, 1995; TIDHOLM, 2006; TIDHOLM; JONSSON, 1997), que relata uma freqüência duas vezes maior em

machos que em fêmeas. Não houve diferenças na sobrevida segundo ao sexo, semelhante ao encontrado por Monnet et al. (1995), por Tidholm, Svenson e Sylvén (1997) ou por Tidholm (2006), embora Soares (2006) tenha relatado que as fêmeas apresentam menor tempo de sobrevida.

Tidholm, Svenson e Sylvén (1997) observaram que a presença de ascite e de dispnéia (detectados pelo exame físico) apresentavam influência na sobrevida, enquanto que Borgarelli et al. (2006) não detectaram o mesmo em relação à presença de dispnéia e Monnet et al. (1995) não detectaram o mesmo em relação à presença de ascite. No presente estudo, nenhuma das duas variáveis apresentaram influência na sobrevida, apesar de ter havido diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os cães com ou sem ascite pela análise univariada, diferença esta não comprovada na análise multivariada; o mesmo ocorreu com a presença de insuficiência cardíaca congestiva bilateral, que foi considerada um preditor prognóstico independente em Dobermans com CMD em estágio final por Calvert et al. (1997b). Ainda em relação às manifestações clínicas, não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os cães com e sem síncope, similar ao que foi observado por Monnet et al. (1995) e por Tidholm et al. (1997). Em seres humanos com CMD idiopática, a síncope é um forte preditor de morte súbita (DEC e FUSTER, 1994); no presente estudo, não se realizou a análise dos fatores prognósticos em relação à causa do óbito, em virtude do pequeno número de animais em cada subgrupo (15 cães por MS x 21 cães por ICC).

A classe funcional da insuficiência cardíaca não esteve associada à sobrevivência, similar ao encontrado por Monnet et al. (1995), embora Borgarelli et al. (2006) e Martin e Johnson (2007) tenham observado tal associação. É possível que a alta frequência de morte súbita tenha influenciado esses resultados, uma vez que pode ocorrer em qualquer fase da doença (O'GRADY e O'SULLIVAN, 2004) e não está, necessariamente, relacionada com a fase da doença ou com a classe funcional da insuficiência cardíaca. Alguns animais com sintomatologia discreta vieram a óbito precoce e subitamente, enquanto que outros com grave sintomatologia apresentaram melhora clínica considerável, sobrevivendo por longo período, fato também relatado por SISSON; THOMAS e KEENE (2000).

A cardiomegalia generalizada, detectada ao exame radiográfico dos animais do presente estudo, é uma alteração relatada como sendo bastante freqüente na literatura (KITLESON, 1998; SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999), embora Sisson, O'Grady e Calvert (1999) tenham afirmado que haja pouca correlação desse achado radiográfico e a gravidade da insuficiência miocárdica. Realmente, não houve influência dos achados radiográficos, mensuração do VHS, mas também presença de edema pulmonar e efusão pleural e na sobrevida dos cães, apesar de Monnet et al. (1995) terem detectado a presença

radiográfica de edema pulmonar como fator prognóstico independente, juntamente com a presença de efusão pleural.

De forma similar ao encontrado por Monnet et al. (1995) e Tidholm, Svenson e Sylvén (1997) que não demonstraram os índices de função sistólica como fator prognóstico, no presente trabalho, não houve influência da fração de encurtamento na sobrevida dos animais. Ao contrário dos dados obtidos por Borgarelli et al. (2006), que relataram a associação entre baixa fração de ejeção e mortalidade. A fração de ejeção (FEj) do ventrículo esquerdo é relatada como um potente preditor independente de prognóstico em seres humanos, embora em populações mais homogêneas (principalmente com FEj abaixo de 25%) a relação com sobrevida diminua (DEC e VALENTIN, 1994).

A alta incidência de distúrbios do ritmo cardíaco (36% de fibrilação atrial e 52% de taquicardia ventricular) está de acordo com a literatura, que refere a alta incidência de arritmias em cães com CMD (KITLESON, 1998; SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999; SISSON, THOMAS; KEENE, 2000), sendo a fibrilação atrial bastante freqüente nos cães de raças gigantes (KITLESON, 1998; SISSON, THOMAS; KEENE, 2000; SISSON; THOMAS, 1995), e as arritmias ventriculares mais freqüentes em Boxers e Dobermans (KITLESON, 1998; SISSON; O'GRADY; CALVERT, 1999; MEURS, 2005b; 2005c).

Entre as arritmias cardíacas mais significativas, a fibrilação atrial é a mais freqüente em cães (GELZER, KRAUS; 2004), sendo mais comum em cães de raças gigantes, além de estar associada à dilatação atrial nos animais com cardiomiopatias primárias. É importante diferenciar os animais com FA idiopática daqueles com doença miocárdica, pois essas condições mórbidas apresentam características prognósticas diferentes. Alguns cães de raças gigantes, especialmente o Wolfhound Irlandês, podem apresentar FA, em fase precoce da doença miocárdica (na ausência de alterações ecocardiográficas significativas), sendo considerado um indicador precoce da CMD (BROWNLIE; COBB, 1999), enquanto que a FA idiopática ocorre na ausência de cardiopatia de base, geralmente com menor FC (GELZER; KRAUS, 2004), que pode acabar resultando em disfunção sistólica secundária e em dilatação das câmaras cardíacas devido à cardiomiopatia induzida pela taquicardia (DUKES-MCEWAN, et al, 2003). Para diferenciar os cães com CMD dos possíveis animais com FA idiopática, reavaliou-se a função sistólica após o controle da FC, conforme recomendado por Dukes-MCEWAN et al. (2003).

Houve diferença estatisticamente significativa nas sobrevidas dos cães e sem FA, similar aos achados de Calvert et al. (1997b) em cães Dobermans com sintomas de insuficiência cardíaca. Estudo retrospectivo, com 63 cães com CMD, realizado por Borgarelli et al (2006), detectou uma tendência dos cães com FA a apresentarem menor sobrevida que os cães sem FA, embora não tenha havido diferença estatística significativa. Já Monnet et al. (1995) e Tidholm, Svenson e Sylvén (1997) não observaram influência da FA na

sobrevida, enquanto que Martin e Johnson (2007), no maior estudo retrospectivo realizado (com 364 cães de várias raças) notaram que FA estava associada a melhor sobrevida.

Estudos em seres humanos demonstraram que a associação da presença de FA em pacientes com disfunção sistólica ventricular sintomática ou assintomática, com aumento do risco para mortalidade cardíaca (DRIES et al., 1998), sendo um poderoso fator de risco independente tanto para mortalidade quanto para morbidade cardíacas (MAGIONI et al., 2005; POOLE-WILSON et al., 2003). Em pacientes com disfunção ventricular, o surgimento da fibrilação atrial, pode levar a uma piora do comprometimento sistólico, devido à FC cronicamente elevada; além disso, parece que a variação dos intervalos R-R resultante da FA pode afetar a função ventricular e o estado hemodinâmico, independentemente da frequência ventricular. Outros mecanismos da deterioração hemodinâmica incluem a perda da sincronia átrio-ventricular com redução da pressão e do volume diastólicos finais em ambos os ventrículos, que pode resultar em aumento da pressão diastólica atrial, regurgitação das valvas átrio-ventriculares e redução no tempo para enchimento diastólico passivo (DRIES et al., 1998). A associação da FA com todas as causas de mortalidade e com falência de bomba progressiva pode ser indicativa, na verdade, de que a FA é um marcador para cardiopatia mais grave (DRIES et al., 1998).

Apenas um animal não apresentou CVP durante a monitorização Holter, confirmando a ocorrência praticamente universal das arritmias ventriculares em cães com cardiomiopatia dilatada, similar à incidência de 100% de CVP, encontrado por Calvert e Brown (1986) em Dobermans (utilizando exame electrocardiográfico convencional e monitorização Holter em alguns animais) e mais alto que a incidência de 27%, obtida por Monnet et al. (1995) através de exame eletrocardiográfico convencional. A TV esteve presente em 52% das monitorizações Holter, frequência semelhante à observada por Meinertz et al. (1984) em seres humanos com CMD idiopática (49%) e ligeiramente menor à de 60%, observado por Huang, Messer e Denes (1983). Na contagem das arritmias ventriculares, excluíram-se os complexos ventriculares de escape, sendo que os episódios com três ou mais CVP consecutivos com FC semelhante à FC normal (entre 70 e 150 bpm) foram considerados como ritmo idioventricular acelerado (TILLEY, 1992), que são arritmias que levam a um menor comprometimento hemodinâmico sendo, em geral, bem toleradas (CÔTE; ETTINGER, 2005).

Pacientes com CMD morrem devido à progressão da disfunção ventricular, que pode culminar em insuficiência cardíaca refratária e em choque cardiogênico, ou subitamente, devido às arritmias ventriculares graves ou bradiarritmias (ALBANESI FILHO, 1998; MOREIRA, 1995). Em seres humanos com insuficiência cardíaca, o avanço terapêutico recente (inibidores da enzima conversora da angiotensina, β -bloqueadores e espironolactona) diminui a mortalidade global e por insuficiência ventricular. Infelizmente, a

prevenção de morte súbita ainda permanece um desafio, sendo a terapia medicamentosa pouco eficaz (DEC e FUSTER, 1994; MOREIRA, 1995). Na cardiologia humana, parece que as arritmias ventriculares graves e disfunção ventricular são fatores preditores independentes de morte súbita nos casos de insuficiência cardíaca leve a moderada; já quanto mais grave é a insuficiência cardíaca, mais freqüentes tendem a ser as arritmias ventriculares, estando a mortalidade relacionada à progressão da falência ventricular e instalação do choque cardiogênico. Nesses pacientes mais graves, é difícil dicotomizar a importância da disfunção ventricular das arritmias ventriculares malignas como marcadores independentes de mortalidade (MOREIRA, 1995).

A presença de arritmias ventriculares, mesmo apenas no ECG de repouso, apresentou influência na sobrevida ($p < 0,02$), ao contrário dos resultados obtidos por Monnet et al. (1995), que não detectaram a ectopia ventricular como um preditor prognóstico independente em estudo retrospectivo. A presença de taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter foi um poderoso preditor independente ($p < 0,0001$) para mortalidade. A associação entre taquicardia ventricular não sustentada e mortalidade (morte súbita e mortalidade cardíaca total), foi demonstrada em seres humanos com insuficiência cardíaca grave (DOVAL et al., 1996) e com cardiomiopatia dilatada idiopática (BAKER; KOELLING, 2005; DEC; VALENTIN, 1994). A presença de taquicardia ventricular sustentada foi associada à morte súbita em Dobermans (Calvert et al., 1997b). Presume-se que a MS seja o resultado de taquicardia ventricular (TV) paroxística, que progride para fibrilação ventricular (FV), embora, em alguns cães, especialmente Dobermans, bradiarritmias possam preceder o desenvolvimento de MS (CALVERT; MEURS, 2000).

No presente estudo, 30% dos animais apresentaram morte súbita, freqüência similar à encontrada por Calvert et al. (1997a) em Dobermans com cardiomiopatia oculta (30%) e por Petric, Stabej e Zemva, 2002; (2002) em, Dobermans com cardiomiopatia evidente (33%), e ligeiramente superior aos 20% relatado por Calvert et al. (1997b) em Dobermans, em estágio final da cardiomiopatia, e superior ao observado por Tidholm, Svenson e Sylvén (1997) em cães de várias raças com CMD (10%). A morte súbita pode ocorrer em cerca de 25% a 30% dos Dobermans durante a fase oculta (CALVERT et al., 1997a), freqüentemente como a primeira manifestação clínica (CALVERT; MEURS, 2000); portanto Calvert e Brown (2004) sugeriram que os animais que apresentam morte súbita, por nem sempre desenvolverem insuficiência cardíaca, apresentam óbito em fase mais precoce da doença, levando a um menor tempo de sobrevida em relação aos cães que apresentam morte por insuficiência cardíaca; o que não foi percebido no presente trabalho, nem no relato de Petric, Stabej e Zemva (2002) em Dobermans, apesar dos animais que apresentaram morte súbita terem menor sobrevida em ambos estudos, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Em uma revisão incluindo 15 estudos realizados em seres humanos com CMD idiopática, a morte súbita também ocorreu com certa frequência, em 12% (variando de 8 a 51%) dos pacientes (DEC e FUSTER, 1994). É possível que a morte súbita apresente indicadores prognósticos diferentes da morte por ICC (MONNET et al., 1995); por exemplo, a síncope é um forte preditor de MS em pacientes humanos (DEC e FUSTER, 1994). Tal esta diferenciação não foi realizada no presente trabalho, em virtude do pequeno número de animais nesses subgrupos (15 cães por MS x 21 cães por ICC).

A influência dos diferentes medicamentos na sobrevida não foi avaliada no presente trabalho, uma vez que a terapia não foi padronizada e foi dependente das condições clínicas de cada animal. Por exemplo, nos animais em ICC grave, como no choque cardiogênico, não se pôde utilizar os β -bloqueadores, que chegou a ser prescrito para 70% dos cães.

7 CONCLUSÕES

Baseando-se nos resultados obtidos no presente estudo, para as condições em que foi realizado, fundamentam-se as seguintes conclusões:

- 1 - o prognóstico de cães com cardiomiopatia dilatada, embora variável, é ruim;
- 2 - cães da raça Cocker Spaniel Inglês apresentam maior sobrevida;
- 4 – a presença de taquicardia ventricular não sustentada, detectada na monitorização Holter, foi o melhor preditor de mortalidade;
- 3 - a presença de fibrilação atrial ou de arritmias ventriculares, no eletrocardiograma de repouso, associam-se a menor sobrevida;
- 4 - idade e sexo não são fatores prognósticos;
- 5 – a classe funcional da insuficiência cardíaca não é um fator prognóstico;
- 6 – o tamanho da silhueta cardíaca, pelo método do VHS, e a mensuração da fração de encurtamento não são indicadores do prognóstico;
- 7 – a presença de ascite, de edema de membros, de efusão pleural ou de edema pulmonar não são fatores prognóstico.

REFERÊNCIAS

- ACIL, T.; WICHTER, T.; STYPMAN, J.; JANSEN, F.; PAUL, M.; GRUDE, M.; SCHELD, H. H.; BREITHARDT, G.; BRUCH, C. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 103, n. 2, p. 175-181, 2005.
- ALBANESI FILHO, F. M. Cardiomiopatias. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 71, n. 2, p. 95-107, 1998.
- ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3. ed. Oxford: Blackwell Science, 1994.
- BAHLER, R. C. Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy. **Chest**, Northbrook, v. 121, n. 4, p. 1016-1019, 2002.
- BAKER, R. L.; KOELLING T. M. Prognostic value of ambulatory electrocardiography monitoring in patients with dilated cardiomyopathy. **Journal of Electrocardiology**, Orlando, v. 38, p. 64-68, 2005
- BERQUÓ, E.S.; SOUZA, S.M.P.; GOTLIEB, S.L.D. **Bioestatística**. 2.ed. São Paulo: Ed. Pedagógica e Universitária Ltda., 2002. 349p.
- BOON, J.A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 478 p.
- BORGARELLI, M.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; D'AGNOLO, G.; ZANATTA, R.; MANNELLI, A.; TARDUCCI, A. Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 20, n. 1, p. 104-110, 2006.
- BROWLIE, S. E.; COBB, M. A. Observation on the development of congestive heart failure in Irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 40, p. 371-377, 1999.
- BROWN, S.; ATIKINS, 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**, Lakewood, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2006.
- BUCHANAN, J. W. Prevalence of cardiovascular disorders. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Sanders, 1999. p. 457-470.
- BUCHANAN, J. W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 206, n. 2, p. 194-199, 1995.
- CALVERT, C. A. Cardiomiopatia canina. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2002, p. 133 – 152.

CALVERT, C. A. Diagnosis and management of ventricular tachyarrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. . In: Bonagura J. D.; Kirk R. W. editors. **Current veterinary therapy**, 12nd edn. Philadelphia : W.B. Saunders, 1995, p.799-806.

CALVERT, C. A.; BROWN, J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.189, n.3, p.293-297, 1986.

CALVERT, C. A.; BROWN, J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998). **Journal of the American Animal Hospital Association**, Schaumburg, v. 40, n. 1, p. 24-28, 2004.

CALVERT, C. A.; HALL, G.; JACOBS, G.; PICKUS, C. Clinical and pathologic findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984 -1991). **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 210, n. 4, p. 505-511, 1997a.

CALVERT, C. A.; MEURS, K. M. CVT Update: Doberman Pinscher occult cardiomyopathy. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. **Current veterinary therapy**. 13th edn. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000, p.756-760.

CALVERT, C.A.; PICKUS, C.W.; JACOBS, G.J. BROWN, J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman Pinschers with end-stage cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 11, n. 6, p. 323-326, 1997b.

CERIOTTI, F.; BONORA, R.; GUERRA, E.; FERRERO, C. A.; SERENA, C.; CARABENE, A.; PANTEGUINI, M. Amino-methyl-propanol (AMP) and N-methyl-glucamine (MEG) buffers for alkaline phosphatase (ALP) measurement: effects on human samples and control materials. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Washington, v. 40, n. 7, p. 253-255, 2002.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R.; *Análise de Sobrevivência Aplicada*. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2006, 225p.

CORCORAN, R. M.; DURAN, S. M. Albumin determination by a modified bromocresol green method. **Clinical Chemistry**, Washington, v. 23, n. 5, p. 765, 1977.

CÔTÉ, E.; ETTINGER, S. J. Electrocardiography and cardiac arrhythmias. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (ed). **Textbook of veterinary internal medicine**. 6.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p.1040-1076.

COX, D. R. Regression models and life-tables (with discussion). **Journal of Royal Statistical Society**, London, serie B, v. 34, n. 2, p. 187-220, 1972.

DARKE, D.; BONAGURA, J. D.; KELLY, D. F. Cardiomiopatia. In: ____ **Atlas ilustrado de cardiologia veterinária**. 1.ed. São Paulo:Manole, 2000, p. 98-104.

DE MARIA R.; GAVAZZI, A.; CAROLI, A.; OMETTO, R.; BIAGINI, A.; CAMERINI, F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark: Italian multicenter Cardiomyopathy Study Group. **American Journal of Cardiology**, New York, v. 69, n. 1, p. 1451-1457, 1992.

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

DEC, G. W.; VALENTIN, F. Medical progress: idiopathic dilated cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**. Waltham, v.331, n.23, p.1564-1575, 1994.

DRIES, D. L.; EXNER, D. V.; GERSH, B. J.; DOMANSKI, M. J.; WACLAWIW, M. A.; WTEVENSON, L. W. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. **Journal of the American College of Cardiology**, Boston, v. 32, n. 3, p. 695-703, 1998.

DUKES-MCEWAN, J.; BORGARELLI, M.; TIDHOLM, A.; VOLLMAR, A.C.; HÄGGSTRÖM, J. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy – The ESVC Taskforce for Canine Dilated Cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology**, Genève, v. 5, n. 2, p. 7-18, 2003.

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

ELLIOT, P. Cardiomyopathy: diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. **Heart**, Margate, v. 84, n.1, p. 105-112, 2000.

ETTINGER, S. J. Canine cardiomyopathies. In: Ettinger / Bonagura e os recentes avanços da cardiologia veterinária, 1997, São Paulo: **Apostila...** São Paulo: 1997. p.1-6.

ETTINGER, S. J.; BENITZ, A. M.; ERICSSON, G. F.; CIFELLI, B. A.; JERNIGAN, A. D.; LONGHOFER, S. L.; TRIMBOLI, B. S.; HANSON, P. D.; for the Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 213, n. 11, p. 1573-1577, 1998.

FUENTES, V. L.; CORCORAN, B.; FRENCH, A.; SCHOBBER, K. E.; KLEEMAN, R.; JUSTUS, C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 16, n.3, p. 255-261, 2002.

GELZER, A.R.M.; KRAUS, M.S.; Management of atrial fibrillation. **Veterinary Clinics of the North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.34, n. 5, p.1127-1144, 2004.

GOODWIN J.K. Holter monitoring and cardiac event recording. **Veterinary Clinics of the North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 28, n. 6, p. 391-407, 1998.

GORNALL, A. G.; BARDAWILL, C. J.; DAVID, M. M. Determination of serum protein by means of biuret reaction. **The Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 177, n. 2, p.751-766, 1949.

GRIMM, W.; CHRIST, M.; MAISCH, B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **PACE**, Philadelphia, v. 28, p. 207-210, 2000. Supplement, 1

GRUPI, C. J. Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial. In: FRIEDMAN, A.A.; GRINDLER, J. **Eletrocardiografia básica**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. p.115-122.

GRUPI, C. J.; BRITO, F. S.; UCHIDA, A. H. Eletrocardiograma de longa duração – o sistema Holter. In: MOFFA, P. J.; SANCHES, P. C. **Eletrocardiograma: normal e patológico**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2001. p. 801-838.

GRÜNIG, E.; TASMAN, J. A.; KÜCHERER, H.; FRANZ, W.; KÜBLER, W.; KATUS, H.A. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v.31, n.1, p.186-194, 1998.

HARPSTER, N. K. Boxer cardiomyopathy. In: BONAGURA J. D., KIRK R. W., editors. **Current veterinary therapy**, 8nd edn. Philadelphia : W.B. Saunders, 1983. p.329-337.

HARPSTER, N. K. Boxer cardiomyopathy – a review of the long-term benefits of antiarrhythmic therapy. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.21, n.5, p. 989-1004, 1991.

HUANG S. K.; MESSER, J. V.; DENES, P. Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 pacientes. **American Journal of Cardiology**, New York, v. 51, n.3, p.507-512, 1983.

KEALY, T. K.; MCALLISTER, H. **Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. 436 p.

KEENE, B. W. Prognostic indicators in canine dilated cardiomyopathy. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 19., 2001, Denver. **Proceedings...** Denver: 2001. p.121-122.

KITTLESAN, R. D. Primary myocardial disease leading to chronic myocardial failure (dilated cardiomyopathy and related diseases). In: KITTLESAN, M. D.; KIENLE, R. D. **Small animal cardiovascular medicine**. 1.ed. St. Louis: Mosby, 1998. p. 319 – 346.

KITTLESAN, R. D. KEENE, B. W. PION, P.; LOYER, C. G.; Results of the multicenter spaniel trial (MUST): Taurine and carnitine responsive dilated cardiomyopathy in American Cocker Spaniels with decreased plasma taurine concentration. Lakewood, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.11, n.4, p.204-211, 1998.

LARSSON, M. H. M. A.; BARBUSCI, L. O. D.; SOARES, E. C.; YAMATO, R. J. Estudo ecocardiográfico das cardiopatias mais frequentemente diagnosticadas em espécimes caninos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS, 21., 2000, Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, Niterói, v.7, supl., p.68-68, 2000.

LATORRE, M. R. D. O. Análise de sobrevivência. In: MASSAD, E.; MENEZES, R.X.; SILVEIRA, P. S. P.; ORTEGA, N. R. **Métodos quantitativos em medicina**. 1.ed. Barueri: Manole, 2004. p.351-364.

LEOMIL NETO, M.; LARSSON, M. H. M. A.; PEREIRA, L.; BRITO, F. S. Padronização da monitorização eletrocardiográfica por 24 horas em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 54, n. 2, p. 133-138, 2002.

LUSTGARTEN, J. A.; WENK, R. E. Simple, rapid, kinetic, method for serum creatinine measurement. **Clinical Chemistry**, Washington, v. 18, n. 11, p. 1419-1422, 1972.

MAGGIONI, A. P.; LATINI, R.; CARSON, P. E.; STEVEN N.; SINGH, S.. B.; GLAZER, R.; MASSON, S.; CERÉ, E.; TOGNONI G., COHN, J. N. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). **American Heart Journal**, Durham, v. 149, n. 3, p. 548-557, 2005.

MARTIN, M.; JOHNSON, M. S. Canine DCM: survival and prognostic factors. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE CONGRESS, 25., 2007, Seattle. **Proceedings...** Seattle: 2007. p. 75.

MEINERTZ, T.; HOFMANN, T.; KASPER, W.; TREESE, N.; BECHTOLOD, H.; STIENEN, U.; POP, T.; LEITNER, E. V.; ANDRESEN, D.; MEYER, J. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**. New York, v. 53, n. 3, p. 902-907, 1984.

MELUZIN J.; SPINAROVÁ, L.; DUSEK, L.; TOMAN, J.; HUDE, P.; KREJCI, J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. **European Journal of Echocardiography**, Amsterdam, v. 4, n. 4, p. 262-271, 2003.

MELUZIN J.; SPINAROVÁ, L.; HUDE, P.; KREJCI, J.; DUSEK, L.; VÍTOVEC, J.; PANOVSKY, R. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 105, n. 2, p. 164-173, 2005.

MEURS, K. M. Boxer cardiomyopathy: diagnosis and treatment. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 19., 2001, Denver. **Proceedings...** Denver: 2001. p. 123-124.

MEURS, K. M. Canine dilated cardiomyopathy – insights into diagnosis and management; In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2005, Orlando. **Proceedings...** 2005a. p. 122-123.

MEURS, K. M. Primary myocardial disease in the dog. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6.ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2005b. p.1077-1082.

MEURS, K.M. Right ventricular arrhythmic cardiomyopathy: an update on Boxer Cardiomyopathy; In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2005, Orlando. **Proceedings...** 2005c p. 122-123.

MONNET, E.; ORTON, C. O.; SALMAN, M.; BOON, J. Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 9, n. 1, p. 12-17, 1995.

MOREIRA, D. A. R. **Arritmias cardíacas: clínica, diagnóstico e terapêutica**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1995. p. 39-88.

O'BRIEN, P. J. Deficiencies of myocardial troponi-T and cratine kinase MB isoenzyme in dogs with idiopathic dilated cadiomyopathy, **American Journal of Veterinary Research**. v. 58, n. 1, p. 11, 1997.

O'GRADY, M. R. HORNE, R. Occult dilated cardiomyopathy. An echocardiographic and electrocardiographic study of 193 asymptomatic Doberman Pinschers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 9, n. 2, p.199, 1995.

O'GRADY, M. R.; O'SULLIVAN, M. L. Dilated cardiomyopathy: an update. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 5, p. 1187-1207, 2004.

OYAMA, M. A.; REIKEN, S.; MEURS, K. M.; MARKS, A. R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in boxer dogs is associated with calstabin2 (FKBP12.6) deficiency. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE CONGRESS, 24, 2006, Louisville, **Proceedings...** 2006. p.747.

PEREIRA, L.; LARSSON, M. H. M. A.; LEOMIL NETO, M.; BRITO, F. S. Cardiomiopatia de cães da raça Cocker Spaniel Inglês: aspectos clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 2, p. 419-424, 2004.

PETRIC, A. D.; STABEJ, P.; ZEMVA, A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: survival, causes of death and a pedigree review in a related line. **Journal of Veterinary Cardiology**, Genève, v. 4, n.1, p.17-24, 2002.

PODRID, P. J.; KOWEY, P. R. **Arritmias cardíacas**. 1.ed. Rio de Janeiro : Medsi, 2000. 482p.

POOLE-WILSON, P. A.; SWEDBERG, K.; CLELAND, J.G. et al, Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. **Lancet**, Kindlington, v. 363, n. 3, p. 7-13, 2003.

POUCHELON, J. L.; CHETBOUL, V.; LUGARDON, B.; ROUSSELOT, J. F.; CORLOUER, J.P.; BUSSADORI, C.; PIETTE, M. H.; BROWNLIE, S.; MARTEL, P.; GARCIN, J. P.; HAGEN, A.; AMBERGER, C.; MARTIN, M. W.; LABADIE, F.; COLLET, M.; DROUARD, C.; LOMBARD, C. W. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial – The BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. **Journal of Veterinary Cardiology**, Genève, v. 1, n. 1, p. 7-18, 1999.

SATO, Y.; YAMADA, T.; TANIGUCHI, R. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of outcomes. **Circulation**, Baltimore, v. 103, n. 03, p. 369-374, 2001.

SCHUMANN, G.; BONORA, R.; CEROTTI, F. C.; FÉRARD, G.; FERRERO, C. A.; FRANK, P. F.; JAVIER GELLA, F.; HOESEL, W.; JORGENSEN, P. J.; KANNO, T.; KESSNER, A.; KLAUKE, R.; KRISTIANSEN, N.; LESSINGER, L. M.; LISINGER, T. J. P.; MISAKI, H.; PANTEGUINI, M.; PAUWELS, J.; SCHIELE, F.; SCHIMMEL, H. G.; WEIDEMANN, G.; SIEKMANN, L. IFCC primary reference procedures for measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 40, n. 7, p. 718-724, 2002.

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

SISSON, D.; THOMAS, W. P. Myocardial diseases. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. 4.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995 . p. 995-1055.

SISSON, D.; THOMAS, W. P.; KEENE, B. W. Primary myocardial disease in the dog. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000 . p. 874-895.

SMUCKER, M. L.; KAUL, S.; WOODFIELD, J. A.; KEITH, J. C.; MANNING, S. A.; GASCHO, J. A. Naturally occurring cardiomyopathy in the Doberman Pinscher: a possible large animal model of human cardiomyopathy? **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v. 16, n. 1, p. 200-206, 1990.

SOARES, E. C. **Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com carvedilol**. 2006. 164 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

STATISTICAL PACHAGE FOR THE SOCIAL SCIENCE. for Windows. **SPSS user's guide: statistics**. Versão 10.0. Cary: SPSS, 2002.

TALK, H.; SCHUBERT, G. E. Enzymatische harnstoff-bestimmung in blut und serum im optischen test nach Warburg. Kiln. **Wochensch**, v. 43, p. 174, 1965.

THOMAS, W. P. GABER, C. E.; JACOBS, G. J. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 7, n. 2, p. 247-252, 1993.

TIDHOLM, A. Survival in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure treated with digoxin, furosemide and propranolol: a retrospective study of 62 dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, Genève, v. 8, n. 1, p. 41-47, 2006.

TIDHOLM, A.; JONSSON, L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189) cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 33, n. 5, p. 544, 1997.

TIDHOLM, A.; SVENSSON, H.; SYLVÉN, C. Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal of the American Animal hospital Association**, v. 33, n.3, p.364-368, 1997.

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

THOMAS, W. P. Two-dimensional, real-time echocardiography in the dog: technique and anatomic validation. **Veterinary Radiology**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 50-64, 1984.

WARE, W. A. **Cardiovascular disease in small animal medicine**. 1.ed. London: Manson Publishing Ltd., 2007. 396p.

WARE, W. A. Distúrbios do sistema cardiovascular. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006 . p. 1-202.

WHO / ISFC. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. **British Heart Journal**, London, v. 44, n. 06, p. 672-673, 1980.

WHO / ISFC. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology task force on definition and classification of cardiomyopathies. **Circulation**, Dallas, v. 93, n.5, p. 841-842, 1996.

WYNNE, J.; BRAUNWALD, E. The cardiomyopathies. In: **BRAUNWALD'S Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 1659-1693.

ANEXOS

Figura 1 - Radiografia torácica de cão com cardiomiopatia dilatada. Observa-se presença de cardiomegalia e edema pulmonar

Figura 2 - Radiografia torácica de cão cardiomiopatia dilatada . Observa-se presença de efusão pleural

Figura 3 - Ecocardiograma unidimensional – corte transverso do ventrículo esquerdo – de cão com CMD. Observa-se movimentação reduzida da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, traduzida por baixa fração de encurtamento.

Figura 4 - Cão da raça Cocker Spaniel Inglês com cardiomiopatia dilatada, durante monitorização Holter.

Figura 5 - Traçado eletrocardiográfico obtido durante monitorização Holter de animal com CMD, demonstrando fibrilação atrial

Figura 6 - Traçado eletrocardiográfico obtido durante monitorização Holter de animal com CMD, demonstrando taquicardia ventricular não sustentada