ELAINE CRISTINA SOARES

**Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica
de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao
tratamento com carvedilol**

São Paulo
2006

ELAINE CRISTINA SOARES

**Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica de cães
com cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com
carvedilol**

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

Departamento:
Clínica Médica

Área de concentração:
Clínica Veterinária

Orientadora:
Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson

São Paulo
2006

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

BIBLIOTECA VIRGINIE BUFF D'ÁPICE
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
E ZOOTECNIA DA USP

19/12/2005

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

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

T.1624
FMVZ

Soares, Elaine Cristina

Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com carvedilol / Elaine Cristina Soares. – São Paulo : E. C. Soares, 2006.

164 f. : il.

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

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

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

1. Cardiomiopatias. 2. Ecocardiografia. 3. Cães. 4. Carvedilol. 5. Função sistólica. 6. Função diastólica. 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 "Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica de cães portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com carvedilol", Protocolo nº 55/2002, sob a responsabilidade da ProfªDrª 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 em reunião de 27/02/2002.

(We certify that the Research "Echocardiographic evaluation of septolic and diastolyc parameters from dogs with dilated cardiomyopathy treated with Cardedilol" protocol number 55/2002, under the responsability of ProfªDrª Maria Helena Matiko Akao Larsson, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commision of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved in 02/27/2002 meeting.)

São Paulo, 27 de fevereiro de 2002

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

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: Soares, Elaine Cristina

Título: Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com carvedilol

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em 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, Marly e Errol, pelo apoio e
incentivo.***

Ao meu marido Paulo, por toda paciência.

***A minha filha Isabella, por tantos momentos de
alegria.***

Ao meus companheiros felinos, Pitt e Wilber.

***À Profa. Maria Helena, por estes longos anos de
dedicação.***

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e á todos os seus professores.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP -, pelo suporte financeiro e pelas críticas e sugestões referentes ao projeto de pesquisa.

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

À June Boon, à Dra. Janice Bright, ao Dr. Christopher Orton, a Sarah Zimmerman e à Ana Carolina Gonçalves, da Colorado State University, pela hospitalidade com que me receberam e por tudo que me ensinaram.

À Camila Sarteshi, do Dante Pazzanese, aos alunos, Victor e Camila, e professores Carlos, Elisete e Viviana, do IME-USP, pela análise estatística

À Elaine, secretária do CEA-IME-USP, pela cooperação.

Ao colega e amigo Guilherme Gonçalves Pereira, praticamente um co-autor do projeto.

À Valéria Marinho de Oliveira, pela ajuda no acompanhamento dos casos.

A todos os amigos da pós-graduação, Fernanda, Guilherme, LÍlian, Moacir, Roberto, Mário, André, Jun e Patricia

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica, Toninho, Carlito e Geraldo, pela “mãozinha”.

À M.V Silvana, da radiologia, pelos “encaixes” de última hora.

À Regina, Maria Helena, Maú, Marly, Creide, pelos exames laboratoriais.

À Adelaide, Cida, Alice, Patrícia, Harumi, secretárias do Departamento de Clínica Médica

À Sandra Domênica e à Claudia, da pós-graduação

A todos os estagiários e residentes que passaram pela cardiologia.

A Deus, por iluminar meu caminho.

RESUMO

SOARES, E.C. **Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com carvedilol.** [Echocardiographic evaluation of systolic and diastolic parameters of dogs with dilated cardiomyopathy treated with carvedilol]. 2006. 164 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

A cardiomiopatia dilatada idiopática (CMD) é a segunda cardiopatia mais prevalente na espécie canina, acometendo principalmente raças grandes e gigantes, bem como o Cocker Spaniel. É uma doença que possui alta letalidade, além de comprometer substancialmente a qualidade de vida do animal. O diagnóstico definitivo é realizado por meio da ecocardiografia, onde se observam dilatação das cavidades cardíacas, mais freqüentemente do ventrículo e átrio esquerdos, e diminuição da função sistólica. Estudos realizados em seres humanos com CMD mostram que, além da sistólica, a função diastólica está comprometida, e que a análise do fluxo transmitral, importante para a detecção de alterações de relaxamento e/ou distensibilidade tem importante valor prognóstico para a sobrevida e evolução dos sintomas. O tratamento da CMD tradicionalmente baseia-se na utilização de digitálicos, diuréticos, e vasodilatadores. Contudo, nos últimos anos, visto a importância da ativação do sistema nervoso simpático sobre a fisiopatologia desta doença, os β -bloqueadores têm sido empregados. Muitos trabalhos mostram que estes fármacos melhoram a função sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo, e com isso aumentam a sobrevida e diminuindo a progressão dos sintomas. Estudaram-se 45 cães com cardiomiopatia dilatada, que foram divididos em dois grupos (A e B). O grupo A (n=25) recebeu o tratamento convencional, ou seja, digitálicos, diuréticos e

vasodilatadores, e o grupo B (n=20) recebeu estes mesmos medicamentos acrescidos do carvedilol, um β -bloqueador de terceira geração. Os animais foram submetidos aos exames clínico e ecocardiográfico antes e após três, 13, 26 e 52 semanas do início do tratamento ou até o óbito. Não foram observadas diferenças nos valores dos índices de função sistólica e diastólica entre os grupos. Verificou-se que o grupo tratado com carvedilol apresentou maior tempo médio de sobrevida, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. Quanto aos sintomas (classe funcional), observou-se que o grupo tratado com carvedilol apresentou evolução mais favorável, com maior número de animais classificados como “sintomas leves” após três meses de tratamento. Assim, embora o carvedilol tenha se mostrado benéfico, principalmente com relação aos sintomas, não se pode correlacionar esta melhora à ação do fármaco sobre as funções sistólica e diastólica.

Palavras-chave: Cardiomiopatia dilatada. Ecocardiografia. Função sistólica. Função diastólica. Carvedilol. Cães

ABSTRACT

SOARES, E.C. **Echocardiographic evaluation of systolic and diastolic parameters of dogs with dilated cardiomyopathy treated with carvedilol.**[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 Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Dilated Cardiomyopathy (DCM) is the second more common heart disease in dogs, wherein large and giant breeds, as well as Cockers Spaniels, are predisposed. Such disease has a high mortality rate besides reducing the quality of life of the affected animals. The definitive diagnosis is based upon echocardiography which is characterized by dilation of cardiac chambers, mainly the left ones, and by reduced systolic function. Human medicine studies have reported that the diastolic dysfunction also plays an important role; so, an abnormal transmitral flow pattern, which represents the ventricular diastolic filling, has a great prognostic value in terms of survival and symptoms status (heart failure functional class) The management of DCM traditionally consists of digitalis, diuretics and vasodilators, however, in the late years, some attention has being paid to the importance of the sympathetic nervous system on the pathophysiology of this disorder; being so, β -blockers have been included in the therapy. Many authors have reported that these drugs improve the left ventricle systolic and diastolic function, and so they increase the survival rate and reduce the symptoms progression. Forty-five dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy, divided into two groups (A and B), were studied. The group A (n=25) consisted of dogs that were put on the traditional therapy (digitalis, diuretics and vasodilators) and the group B (n=20) included those who were treated with all

these drugs plus carvedilol, a third generation β -blocker. The animals went through clinical and echocardiographic assesment before and 3, 13, 26 and 52 weeks after starting the treatment or until death. The variables of systolic and diastolic function were not statistically different between the two groups. The median survival time of the dogs treated with carvedilol was higher, but the difference was not statistically significant. Concerning to the symptoms (heart failure funcional class), dogs who were put on carvedilol had a better progression, as more of them were classified as “mild symptoms” after three months of therapy. In conclusion, despite the beneficial effects of carvedilol on the symptoms, these can not be correlate with the systolic and diastolic functions.

Key-words: Dilated cardiomyopathy. Echocardiography. Systolic function. Diastolic function. Carvedilol. Dogs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Ecocardiograma bidimensional de cão com CMD, mostrando a dilatação de átrio e ventrículo esquerdos.....	162
Figura 2-	Ecocardiograma unidimensional – corte transverso do ventrículo esquerdo – de cão com CMD. Observa-se a movimentação reduzida da parede livre do ventrículo esquerdo (VE) e do septo interventricular, traduzida como baixa fração de encurtamento (FE).....	162
Figura 3-	Ecocardiograma unidimensional – corte transverso ao nível da valva mitral – onde se observa a grande distância entre o ponto E da valva mitral e o septo interventricular.....	163
Figura 4-	Ecocardiograma Doppler, modo pulsado, do fluxo transmitral. Observa-se um padrão restritivo, caracterizado por razão E/A alta e tempo de desaceleração da onda E curto.....	163
Figura 5-	Ecocardiograma Doppler, modo pulsado, do fluxo 145 transmitral e aórtico, para mensuração do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).....	164
Figura 6-	Ecocardiograma Doppler, modo pulsado, do fluxo aórtico, para mensuração dos índices de função sistólica (TEVEi, VEi e IC).....	164

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Distribuição amostral, segundo o grupo – São Paulo, 2002-2005.....	76
Tabela 2-	Distribuição amostral, segundo o sexo - São Paulo, 2002-2005.....	76
Tabela 3-	Distribuição amostral, segundo definição racial – São Paulo, 2002- 2005.....	77
Tabela 4-	Estatísticas descritivas da idade (anos) dos cães por grupo e total – São Paulo – 2002-2005..	77
Tabela 5a-	Distribuição de frequência da Classe Funcional da Insuficiência cardíaca (segundo a New York Heart Association), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005.....	78
Tabela 5b-	Distribuição de frequência da classe funcional da insuficiência cardíaca (grau “leve” e grau “moderado/severo”), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005.....	78
Tabela 6-	Distribuição amostral, segundo o ritmo de base – São Paulo, 2002-2005.....	79
Tabela 7-	Frequência de fibrilação atrial (FA), segundo o grupo – São Paulo, 2002-2005.....	79
Tabela 8-	Frequência de extrassístoles ventriculares e/ou atriais prematuras, segundo o grupo – São Paulo, 2002-2005..	80
Tabela 9-	Estatística descritiva do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DDVEi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005.....	81

Tabela 10-	Estatística descritiva do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DSVEi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005.....	81
Tabela 11-	Estatística descritiva do índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (EDPL), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005.....	82
Tabela 12-	Estatística descritiva do índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo (ESPL), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005.....	82
Tabela 13-	Estatística descritiva para a fração de encurtamento (FE) do ventrículo esquerdo, de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	83
Tabela 14-	Estatística descritiva da distância E-septo, de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	83
Tabela 15-	Estatística descritiva do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEI), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	84
Tabela 16-	Estatística descritiva da velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	84
Tabela 17-	Estatística descritiva do volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	85
Tabela 18-	Estatística descritiva da velocidade máxima da onda E (VE_{max}), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	85
Tabela 19-	Estatística descritiva do tempo de desaceleração da onda E (TDOE), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	86
Tabela 20-	Estatística descritiva da razão E/A, de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005.....	86
Tabela 21-	Estatística descritiva do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	87
Tabela 22-	Estatística descritiva para a frequência cardíaca (FC), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005	87

Tabela 23-	Comparação da distribuição de frequência dos grupos com relação ao sexo dos cães- São Paulo, 2002-2005.....	88
Tabela 24-	Comparação dos grupos com relação à média de idade (anos) dos cães – São Paulo, 2002 -2005	89
Tabela 25-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DDVEi) – São Paulo, 2002-2005.....	90
Tabela 26-	Comparações realizadas entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável DDVEi – São Paulo, 2002-2005.....	93
Tabela 27-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DSVEi) – São Paulo, 2002-2005.....	94
Tabela 28-	Comparações realizadas entre os grupos, para cada tempo em separado, com relação à variável DSVEi – São Paulo, 2002-2005.....	96
Tabela 29-	Comparações entre os tempos, para cada grupo separadamente, com relação à variável DSVEi – São Paulo, 2002-2005.....	96
Tabela 30-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (EDPL) – São Paulo, 2002-2005.....	97
Tabela 31-	Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável EDPL – São Paulo – 2002-2005	100
Tabela 32-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo (ESPL) – São Paulo, 2002-2005.....	101
Tabela 33-	Comparação realizada entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável ESPL – São Paulo, 2002-2005	103
Tabela 34-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável fração de encurtamento (FE) – São Paulo, 2002-2005.....	104

Tabela 35-	Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável FE – São Paulo, 2002-2005.....	106
Tabela 36-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à distância E-septo – São Paulo, 2002-2005	107
Tabela 37-	Comparações entre os grupos, para cada tempo estudado, com relação a distância E-septo – São Paulo, 2002-2005	110
Tabela 38-	Comparações entre os tempos, para cada grupo em separado, com relação à distância E-septo – São Paulo, 2002-2005.....	110
Tabela 39-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEi) – São Paulo, 2002-2005.....	111
Tabela 40-	Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável TEVEi – São Paulo, 2002-2005	114
Tabela 41-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi) – São Paulo, 2002-2005.....	115
Tabela 42-	Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável VCFi – São Paulo, 2002-2005	117
Tabela 43-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi) – São Paulo, 2002-2005.....	118
Tabela 44-	Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável VEi – São Paulo, 2002-2005.....	120
Tabela 45-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à velocidade máxima da onda E (VE_{max}) – São Paulo, 2002-2005.....	121
Tabela 46-	Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável VE_{max} – São Paulo, 2002-2005.....	123
Tabela 47-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao tempo de desaceleração da onda E (TDOE) – São Paulo, 2002-2005	124
Tabela 48-	Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável TDOE– São Paulo, 2002-2005	126

Tabela 49-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) – São Paulo, 2002-2005	127
Tabela 50-	Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável TRIV – São Paulo, 2002-2005	129
Tabela 51-	Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à frequência cardíaca (FC) – São Paulo, 2002-2005.....	130
Tabela 52-	Comparações realizadas entre os tempos, considerando o total de animais estudados, e os grupos A (não tratados) e B (tratados) separadamente, com relação à frequência cardíaca (FC) – São Paulo, 2002-2005.....	131
Tabela 53-	Comparações realizadas entre os grupos, para cada tempo estudado, com relação à frequência cardíaca (FC) – São Paulo, 2002-2005	131
Tabela 54-	Análise de sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopáticas não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol - São Paulo, 2002-2005.....	133
Tabela 55-	Comparação dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol, com relação ao óbito – São Paulo, 2002-2005.....	134
Tabela 56-	Distribuição dos animais com cardiomiopatia dilatada, não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol, de acordo com a classe funcional, nos tempos T_0 , T_1 , e T_2 – São Paulo, 2002-2005	135
Tabela 57-	Comparações entre os grupos, para cada tempo, com relação à classe funcional – São Paulo, 2002-2005	136
Tabela 58-	Comparações entre os tempos, para cada grupo, com relação à classe funcional – São Paulo, 2002-2005	137
Tabela 59-	Análise comparativa das médias/medianas das variáveis quantitativas antes do início do tratamento (T_0) com relação ao <i>status</i> , considerando todos os cães com cardiomiopatia dilatada idiopática estudados – São Paulo, 2002-2005	138
Tabela 60-	Estimativas e níveis descritivos do modelo de Cox, mostrando a influência das covariáveis sobre a taxa de sobrevida dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, independentemente do tratamento instituído – São Paulo, 2002-2005.....	139

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Perfis médios do DDVEi entre os grupos, no decorrer do tempo estudado– São Paulo, 2002-2005.....	91
Gráfico 2-	Box-plot da variável DDVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	91
Gráfico 3-	Intervalos de confiança da variável DDVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	92
Gráfico 4-	Perfis médios do DSVEi entre os grupos no decorrer do tempo estudado– São Paulo, 2002-2005.....	94
Gráfico 5-	Box-plot da variável DSVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	95
Gráfico 6-	Intervalos de confiança da variável DSVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	95
Gráfico 7-	Perfis médios do EDPL, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	98
Gráfico 8-	Box-plot da variável EDPL de cada grupo nos quatro tempos estudados – São Paulo, 2002-2005.....	98
Gráfico 9-	Intervalos de confiança da variável EDPL de cada grupo nos quatro tempos estudados – São Paulo, 2002-2005.....	99
Gráfico 10-	Perfis médios da ESP,entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	101
Gráfico 11-	Box-plot da variável ESPL de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	102
Gráfico 12-	Intervalos de confiança da variável ESPL de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	102
Gráfico 13-	Perfis médios da FE entre os grupos, no decorrer do tempo, estudado – São Paulo, 2002-2005.....	104

Gráfico 14-	Box-plot da variável FE de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	105
Gráfico 15-	Intervalos de confiança da variável FE de cada grupo, nos quatro tempos estudados – São Paulo, 2002-2005.....	105
Gráfico 16-	Perfis médios da variável distância E-septo, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	108
Gráfico 17-	Box-plot da variável distância E-septo de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	108
Gráfico 18-	Intervalos de confiança da variável distância E-septo de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	109
Gráfico 19-	Perfis médios do TEVEi para ambos os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	112
Gráfico 20-	Box-plot da variável TEVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	112
Gráfico 21-	Box-plot da variável TEVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	113
Gráfico 22-	Perfis médios da VCFi, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	115
Gráfico 23-	Box-plot da variável VCFi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	116
Gráfico 24-	Intervalos de confiança da variável VCFi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	116
Gráfico 25-	Perfis médios do VE, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	118
Gráfico 26-	Box-plot da variável VEi de ambos os grupos, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	119
Gráfico 27-	Intervalos de confiança da variável VEi de ambos os grupos, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	119

Gráfico 28-	Perfis médios da variável VE_{max} , entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	121
Gráfico 29-	Box-plot da variável VE_{max} de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	122
Gráfico 30-	Intervalos de confiança da variável VE_{max} de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	122
Gráfico 31-	Perfis médios da variável TDOE de ambos os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	124
Gráfico 32-	Box-plot da variável TDOE de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	125
Gráfico 33-	Intervalos de confiança da variável TDOE, de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	125
Gráfico 34-	Perfis médios da variável TRIV, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005.....	127
Gráfico 35-	Box-plot da variável TRIV de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	128
Gráfico 36-	Intervalos de confiança da variável TRIV, de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.....	128
Gráfico 37-	Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para a amostra total de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática – São Paulo, 2002-2005.....	132
Gráfico 38-	Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol – São Paulo, 2002-2005.....	133
Gráfico 39-	Distribuição dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol, de acordo com a classe funcional, no tempos T_0 , T_1 , e T_2 – São Paulo, 2002-2005.....	136

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	26
3	OBJETIVOS	54
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	55
4.1	LOCAL DO ESTUDO.....	55
4.2	ANIMAIS.....	55
4.3	ANAMNESE.....	56
4.4	EXAME FÍSICO	57
4.5	CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	57
4.6	MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	58
4.7	EXAMES LABORATORIAIS.....	58
4.7.1	Hemograma	59
4.7.2	Bioquímica sérica	59
4.8	EXAME RADIOGRÁFICO.....	60
4.9	EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO.....	61
4.10	EXAME ECOCARDIOGRÁFICO	61
4.10.1	Equipamento	62
4.10.2	Aquisição dos dados.....	62
4.10.3	Dados obtidos	63
4.10.3.1	<i>Aspectos gerais</i>	<i>64</i>
4.10.3.2	<i>Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo</i>	<i>65</i>

4.10.3.3 Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo	68
4.11 ACOMPANHAMENTO	69
4.12 ESTATÍSTICA	69
4.12.1 Análise descritiva	70
4.12.2 Análise de homogeneidade dos grupos	71
4.12.3 Análise de evolução das variáveis indicadoras da função sistólica/diastólica e remodelamento ventricular ao longo do tempo	72
4.12.4 Análise de sobrevivência	73
4.12.5 Análise de evolução da classe funcional ao longo do tempo	73
4.12.6 Análise complementar	74
5 RESULTADOS	75
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA	75
5.2 ANÁLISE DE HOMOGENEIDADE	87
5.3 ANÁLISE DE EVOLUÇÃO DOS GRUPOS AO LONGO DO TEMPO	89
5.3.1 Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DDVEi)	89
5.3.2 Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DSVEi)	93
5.3.3 Índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (EDPL)	97
5.3.4 Índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo (ESPL)	100
5.3.5 Fração de encurtamento (FE)	103
5.3.6 Distância E-septo	106
5.3.7 Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEi)	111

5.3.8	Velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi)	114
5.3.9	Volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi)	117
5.3.10	Velocidade máxima da onda E (VE_{max}).....	120
5.3.11	Tempo de desaceleração da onda E (TDOE).....	123
5.3.12	Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).....	126
5.3.13	Frequência cardíaca (FC)	129
5.4	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	131
5.5	ANÁLISE DE EVOLUÇÃO DA CLASSE FUNCIONAL AO LONGO DO TEMPO.....	134
5.6	ANÁLISE COMPLEMENTAR	137
6	DISCUSSÃO	140
7	CONCLUSÕES	152
	REFERÊNCIAS	153
	ANEXOS.....	162

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada (CMD) idiopática é a segunda causa de morbidade e mortalidade cardíaca entre os cães, acometendo principalmente aqueles de raças grande e gigante, além de Cocker Spaniel. O diagnóstico definitivo é feito por meio do exame ecocardiográfico, onde se observa diminuição da função sistólica ventricular e dilatação das cavidades cardíacas. Entretanto, nos últimos anos, um outro enfoque tem sido dado ao diagnóstico ecocardiográfico desta doença, pois vários pesquisadores que estudaram a cardiomiopatia dilatada em seres humanos observaram que a função diastólica, além da sistólica, desempenha um papel muito importante no desenvolvimento dos sintomas e mortalidade. Um indicador de função diastólica é o padrão de fluxo transmitral e, dependendo do mesmo, segundo alguns autores, pode-se prever o prognóstico.

Concomitantemente, o enfoque terapêutico também vem mudando. Os β -bloqueadores, que antigamente eram considerados fármacos contra-indicados nos casos de disfunção sistólica, têm se mostrado benéficos quando incluídos ao protocolo terapêutico da cardiomiopatia dilatada, pois anulam o sistema adrenérgico, que está hiperativado nos casos de insuficiência cardíaca e que é extremamente deletério ao miocárdio, provocando morte de miócitos e arritmias. Além disso, autores constataram que o uso destes fármacos determina melhora na função diastólica e que esta precede o aumento na fração de ejeção e reversão do remodelamento ventricular.

As atenções têm se voltado para um β -bloqueador relativamente novo na medicina humana e ainda mais recente na veterinária. Esta droga, denominada

carvedilol, é um β -bloqueador não seletivo que possui atividade bloqueadora α_1 ; esta característica é responsável pela vasodilatação que atenua o efeito inotrópico negativo do fármaco, mantendo o débito cardíaco. Além disso, o carvedilol apresenta atividade anti-oxidante, o que contribui para a diminuição da morte celular. Diversos estudos têm comprovado a eficácia desta droga em seres humanos com cardiomiopatia dilatada, porém não existe na literatura, nenhum trabalho concernente à utilização da mesma em cães com a referida doença. Assim, procurou-se neste trabalho avaliar o efeito do carvedilol sobre os indicadores ecocardiográficos de função sistólica/diastólica e remodelamento ventricular, na evolução dos sintomas e na taxa de sobrevida de cães com cardiomiopatia dilatada.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Cardiomiopatias são definidas como doenças do miocárdio associadas à disfunção cardíaca e são classificadas em dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificadas. Cardiomiopatia dilatada (CMD) é o termo usado para definir a doença miocárdica primária caracterizada por contratilidade reduzida e dilatação ventricular, envolvendo o ventrículo esquerdo ou ambos os ventrículos. Quanto à etiologia, a cardiomiopatia dilatada pode ser primária ou secundária. Nos casos em que não se reconhece uma causa, o termo idiopático é utilizado. Por outro lado, quando uma causa específica é determinada, utiliza-se um termo que acompanha a palavra cardiomiopatia, como, por exemplo, cardiomiopatia por deficiência de taurina (RICHARDSON et al., 1995).

Essa doença é a segunda causa mais importante de morbidade e mortalidade cardíaca em cães (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004). Acomete cães de porte grande e gigante, bem como algumas raças de porte médio, como o Cocker Spaniel Inglês e Americano, e Dálmatas. Raramente é diagnosticada em cães de pequeno porte, como o West White Highland Terrier. Estudo retrospectivo realizado na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo (LARSSON et al., 2000), entre os anos de 1998 e 2000, mostrou que durante este período foram atendidos 33 animais com cardiomiopatia dilatada, diagnosticados por meio do exame ecocardiográfico. A distribuição das raças mostrou que 18% eram da raça Dogue Alemão, 9% da raça Boxer, 6% da raça Cocker, 6% da raça Pastor Alemão, 6% sem definição racial, 6% da raça Fila Brasileiro, 6% da raça Rottweiler e 12% de outras raças. A média de idade dos animais era sete anos.

Os dados de literatura são conflitantes no que diz respeito à predileção sexual. Estudos mais antigos mostram que machos são mais acometidos do que fêmeas, numa proporção de aproximadamente 2:1, e embora os relatos recentes continuem a mostrar que os machos são mais predispostos, O'Grady e Horne (1998), estudando cães da raça Doberman, descreveram uma proporção menor, de 1,5:1, pois 50% eram machos e 33% fêmeas. O estudo retrospectivo realizado por Larsson et al. (2000) refere que 70% dos animais atendidos eram machos e 30% fêmeas; em outro estudo, realizado com cães da raça Cocker Spaniel, não se observou predileção sexual (SISSON et al., 1999).

A fisiopatologia da doença está baseada primariamente na presença do comprometimento da função miocárdica, ou seja, na diminuição progressiva da contratilidade. Esta, por sua vez, leva ao aumento do volume sistólico e diastólico final, resultando num menor volume ejetado a cada ciclo cardíaco. Para compensar esta diminuição da função, ocorre o remodelamento ventricular, caracterizado por hipertrofia excêntrica. Este tipo de hipertrofia é uma resposta à sobrecarga de volume provocada pela retenção de sódio e água. Esta sobrecarga leva ao estiramento dos miócitos, estimulando-os ao alongamento e, assim, à dilatação das cavidades cardíacas, resultando em diâmetros sistólico e diastólico final aumentados. Esta adaptação permite que o volume ejetado volte ao normal quando a doença é de grau leve a moderado (KITTLESON; KIENLE, 1998).

Quando o comprometimento miocárdico é severo, a ponto de sobrepujar a habilidade de compensação do sistema cardiovascular, ocorre aumento da pressão diastólica final, levando ao edema pulmonar. Caso o ventrículo direito também esteja comprometido, observa-se ascite e/ou efusão pleural. Nesta fase, o volume ejetado já está reduzido.

O sistema nervoso simpático é ativado e provoca o aumento da frequência cardíaca, na tentativa de compensar a diminuição do volume ejetado, mas no final o débito cardíaco também diminui. Nas fases terminais da doença, o débito cardíaco pode diminuir tanto, que mesmo com o aumento da resistência vascular periférica a pressão arterial sistêmica cai, caracterizando um quadro de choque cardiogênico.

Embora a função sistólica reduzida seja o mais conhecido determinante da progressão clínica da CMD, observa-se que alguns pacientes humanos com contratilidade bastante comprometida apresentam apenas sintomatologia leve (WERNER et al., 1993). Aproximadamente 1/3 dos pacientes humanos que apresentam insuficiência cardíaca por causas diversas tem função sistólica normal, o que implica na disfunção diastólica como a principal anormalidade fisiopatológica nesses pacientes (NISHIMURA; TAJIK, 1997). A função diastólica do ventrículo esquerdo é afetada pela disfunção sistólica (OH et al., 1997). O aumento dos volumes sistólico e diastólico, associado à disfunção sistólica, resulta em diminuição do recuo elástico e redução da complacência ventricular. O mecanismo da alteração do enchimento diastólico, presente na insuficiência cardíaca congestiva causada por CMD, tem sido estudado em modelos de insuficiência cardíaca induzida por marcapasso. Durante a fase inicial da insuficiência cardíaca congestiva, a principal alteração diastólica é o retardo do relaxamento do ventrículo esquerdo, com um enchimento ventricular inicial reduzido. Conforme a insuficiência cardíaca congestiva progride, a pressão no interior das cavidades aumenta. Em fases mais avançadas ocorre diminuição da complacência ventricular, pois a rigidez diastólica não é constante, mas aumenta com o volume ventricular; assim, existe uma relação curvilínea entre pressão e volume. Portanto, um paciente com uma curva pressão-volume específica terá uma maior mudança na pressão para um dado volume

(NISHIMURA et al., 1989a). O ventrículo esquerdo mais rígido ou menos complacente, que determina uma pressão diastólica maior para um determinado volume de sangue, pode provocar o edema pulmonar com qualquer grau de sobrecarga volumétrica. Rihal et al. (1994) Vanoverscheld et al. (1990) referem que, em pacientes com CMD, a função diastólica está melhor correlacionada com a classe funcional da insuficiência cardíaca do que a função sistólica.

A alteração da geometria ventricular leva à dilatação do anel mitral e/ou tricúspide, com o conseqüente afastamento dos folhetos e regurgitação valvar. Além disso, o deslocamento dos músculos papilares também contribui para a insuficiência valvar, que também tem o seu papel no desenvolvimento das manifestações clínicas.

As arritmias são bastante freqüentes e podem contribuir para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Dentre elas, a mais prevalente é a fibrilação atrial (FA), que geralmente está associada à alta freqüência ventricular, o que, por diminuir o período de diástole, implica em baixo débito cardíaco. Em cães doentes, acredita-se que a alta freqüência cardíaca ajude a manter o débito; porém, sabe-se que a taquicardia persistente causa um comprometimento miocárdico adicional. A fibrilação atrial pode levar à descompensação em seres humanos com cardiomiopatia dilatada (ELLIOT, 2000). Calvert et al. (1997) mostrou que em Dobermans, tanto a presença de fibrilação atrial quanto a insuficiência cardíaca congestiva bilateral estão associadas significativamente, com tempos menores de sobrevida. Arritmias ventriculares também são muito freqüentes, especialmente em cães das raças Doberman e Boxer, e estão relacionadas à alta taxa de morte súbita relatada nas referidas raças.

Um fator importante da fisiopatologia desta doença é o aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio comprometido. O miocárdio de cães com CMD sofre hipóxia, decorrente principalmente do alto estresse de parede, e isto contribui para diminuir ainda mais a função miocárdica, além de predispor a arritmias, reduzindo então a taxa de sobrevivência (KITTLESON; KIENLE, 1998).

A maioria dos estudos com CMD em veterinária utilizam cães da raça Doberman como modelo. Nestes animais, caracterizam-se três fases distintas da doença (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004):

- 1– coração normal do ponto de vista morfológico e elétrico e sem manifestação clínica da doença;
- 2– fase oculta, onde o coração é anormal, mas não são observadas manifestações clínicas;
- 3 – o coração é anormal e com presença de sinais de insuficiência cardíaca congestiva ou baixo débito.

Acredita-se que outras raças apresentem um comportamento semelhante em relação à história natural da doença, com exceção de que no Doberman a progressão é muito mais rápida. Em contrapartida, cães da raça Cocker Spaniel têm um prognóstico mais favorável, com taxa de sobrevivência de até quatro anos em alguns casos (FUENTES et al., 2002).

Nos cães da raça Boxer, a doença tem algumas particularidades, que têm motivado alguns autores classificarem-na como “Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito”, devido à semelhança com a doença que acomete seres humanos, caracterizada por infiltração gordurosa ou fibro-adiposa do ventrículo direito e, algumas vezes, do esquerdo (MEURS, 2004). Nesta raça também são identificadas três formas da doença, ou seja:

- 1 – oculta: animal assintomático, com extrassístoles ventriculares prematuras ocasionais;
- 2 – presença de taquiarritmias e síncope ou intolerância ao exercício;
- 3– disfunção miocárdica, algumas vezes com evidência de insuficiência cardíaca congestiva.

De qualquer forma, a grande maioria das raças apresenta como manifestações clínicas típicas, a dispnéia, a tosse e a intolerância ao exercício, características de insuficiência cardíaca esquerda. Ascite e/ou efusão pleural podem estar presentes quando o ventrículo direito também é acometido (O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004).

Monnet et al. (1995) identificaram edema pulmonar e efusão pleural como indicadores prognósticos para cães portadores de cardiomiopatia dilatada. Tidholm et al. (1997) descreveram como variáveis preditivas de sobrevida manifestações como dispnéia e ascite, além da idade, ou seja, animais mais jovens têm pior prognóstico.

O diagnóstico definitivo da cardiomiopatia dilatada é feito por meio do exame ecocardiográfico, onde se demonstra dilatação ventricular e diminuição da função contrátil. Tanto o diâmetro sistólico, como o diastólico, estão aumentados, sendo que Dálmatas e Dobermans têm uma dilatação ventricular mais severa que as outras raças e, de outra forma, o Boxer pode ter o diâmetro ventricular normal (BOON, 1998).

Conforme a insuficiência miocárdica progride, o átrio esquerdo e, às vezes, o direito também dilatam. Ao ecocardiograma unidimensional da aorta e sua respectiva valva, observam-se modificações decorrentes da diminuição do volume de ejeção e suas cúspides apresentam menor abertura (MORCERF, 1996).

Uma das variáveis ecocardiográficas que pode ser utilizada como indicadora da função sistólica do ventrículo esquerdo é a fração de ejeção, que aparece reduzida nos casos de cardiomiopatia dilatada. Para a sua obtenção deve-se subtrair o volume sistólico do diastólico, o que resulta no volume ejetado. Divide-se, então, este valor pelo volume diastólico e multiplica-se a razão resultante por 100 (BOON, 1998; MORCERF, 1996).

Os estudos mostram resultados diversos quanto à associação entre a fração de ejeção e mortalidade. Rihal et al. (1994) demonstraram que a fração de ejeção é uma variável preditiva independente para a mortalidade em seres humanos. McMahon et al. (2004), estudando crianças portadoras de cardiomiopatia dilatada, concluíram que valores de fração de ejeção menores que 30% podem ser considerados como preditores do risco de hospitalização, necessidade de transplante cardíaco ou morte. Por outro lado, Richartz et al. (2002) mostraram que, em pacientes humanos com edema pulmonar agudo devido à CMD, a melhora clínica não era acompanhada de aumento na fração de ejeção.

A fração de ejeção pode ser avaliada, de forma indireta pela distância que separa o ponto máximo do movimento de abertura do folheto septal ou anterior da valva mitral (ponto E) ao septo interventricular. Quando o ventrículo está dilatado, com grande aumento da sua via de saída, a valva mitral situa-se numa posição relativamente posterior, no interior de sua cavidade. Isto faz com que o folheto septal ou anterior fique afastado do septo (MORCERF, 1996). Esta distância E-septo tem uma forte correlação negativa com a fração de ejeção (BOON, 1998), e isto está baseado no fato de que o fluxo que vai do átrio esquerdo para o interior do ventrículo esquerdo é igual ao que sai do ventrículo esquerdo para a aorta. Em presença de pressão diastólica final elevada, como acontece na cardiomiopatia dilatada, o fluxo

que vai do átrio para o ventrículo esquerdo fica diminuído, secundariamente, à diminuição da complacência ventricular. Conseqüentemente, o fluxo que sai do ventrículo esquerdo também é menor. Pacientes humanos que apresentam uma distância E-septo maior que 22 mm têm uma mortalidade anual de 21,9% (MORCERF, 1996).

A fração de encurtamento ou porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro ventricular esquerdo é o parâmetro mais comumente utilizado para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo. É calculada subtraindo-se o diâmetro sistólico do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e, então, dividindo o resultado pelo diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, vezes 100, a fim de calcular a mudança percentual no diâmetro do ventrículo esquerdo entre o enchimento e esvaziamento (BOON, 1998; MORCERF, 1996). A fração de encurtamento tem boa correlação com a fração de ejeção. Assim, o cálculo ecocardiográfico da fração de ejeção não oferece nenhuma vantagem sobre a simples avaliação da fração de encurtamento (MORCERF, 1996). Deve-se ressaltar, porém, que esta variável não mede contratilidade, mas sim função. As três condições que a afetam são pré-carga, pós-carga e contratilidade (BOON, 1998). Por exemplo, um aumento da pós-carga pode resultar em maior diâmetro sistólico e, assim, reduzir a fração de encurtamento. O mesmo ocorre se houver diminuição da pré-carga, pois esta determina a diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. A fração de encurtamento independe da frequência cardíaca e da idade do paciente (MORCERF, 1996).

Existem controvérsias quanto ao limite inferior normal desta variável, especialmente em cães de porte grande (KITTLESON; KIENLE, 1998). Um estudo envolvendo cães, realizado por Calvert et al. (1997), identificou como anormal o valor igual ou menor que 25%. Este mesmo limite foi utilizado no estudo de Monnet et al.

(1995), em cães, e no de Vanoverscheld et al. (1990), em seres humanos. Monnet et al. (1995), Tidholm et al. (1997) não encontraram associação entre a fração de encurtamento e a taxa de sobrevida de cães com cardiomiopatia dilatada. Douglas et al. (1989) obtiveram o mesmo resultado estudando seres humanos. Já no estudo de Hara et al. (1999), a fração de encurtamento foi um forte preditor de sobrevida em pacientes humanos com cardiomiopatia dilatada.

Na cardiomiopatia dilatada, as espessuras do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo são tipicamente mais delgadas que o normal. A razão espessura da parede/diâmetro da cavidade ventricular esquerda baixa é indicadora de mau prognóstico em seres humanos (MORCERF, 1996). Esta espessura relativa da parede é proporcional ao estresse e indica a extensão do remodelamento ventricular, que contribui para a normalização da tensão de parede. Parece haver um limite para a resposta hipertrófica no ventrículo cardiomiopático. Assim, a dilatação contínua não é acompanhada por aumentos adicionais na espessura da parede (DOUGLAS et al., 1989), refletindo uma falta de adequação em resposta ao estresse de parede imposto ao ventrículo dilatado (WEYMAN, 1994). McMahon et al. (2004) descreveram que pacientes humanos com ventrículos mais espessos, com maior massa muscular, têm estresse de parede reduzido e, portanto, são mais propensos à melhora. Contudo, Rihal et al. (1994) não encontraram associação entre a relação espessura de parede/diâmetro da cavidade ventricular esquerda e prognóstico, em seres humanos. O mesmo ocorreu no estudo de Tidholm et al. (1997) que avaliaram 189 cães portadores de cardiomiopatia dilatada.

Minors e O'Grady (1998) utilizaram a relação inversa, ou seja, diâmetro do ventrículo esquerdo/espessura da parede do ventrículo esquerdo, para avaliar o estresse de parede em Dobermans e observaram que esta variável, denominado por

eles como índice de estresse de parede estava significativamente associada com o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada no período de 12 meses.

A geometria ventricular esquerda também é um indicador de prognóstico. Douglas et al. (1989), estudando a relação entre a sobrevida e o formato do ventrículo esquerdo em seres humanos, observaram que os que sobreviveram tinham um diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no eixo curto menor do que o dos não sobreviventes, ou seja, o coração daqueles com baixa sobrevida era mais esférico. Naqvi et al. (2000) mostraram que uma menor esfericidade da cavidade ventricular esquerda está associada à melhora na função sistólica. Na realidade, a dilatação que acontece nos pacientes com disfunção ventricular esquerda é considerada uma resposta compensatória à perda de miocárdio contrátil, com a finalidade de manter o volume de ejeção. Contudo, embora o tamanho da cavidade ventricular esquerda possa restaurar o volume de ejeção, esta dilatação também aumenta o estresse sistólico e diastólico de parede, por meio da lei de Laplace, estimulando assim um aumento adicional. Portanto, quando a perda de miocárdio é grande, cria-se um ciclo vicioso, ou seja, “dilatação incita mais dilatação” (HARA et al., 1999).

Outras variáveis que refletem a função ventricular são os intervalos de tempos sistólicos, que incluem o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), o período de pré-ejeção (PPE), a razão PPE/TEVE e a velocidade de encurtamento circunferencial (VCF). Estes intervalos freqüentemente são melhores indicadores de função sistólica do que a fração de encurtamento e são tão precisos quanto as técnicas invasivas para avaliação da performance ventricular esquerda, em seres humanos (BOON, 1998).

O TEVE é a fase da sístole na qual o sangue é ejetado para o sistema arterial (ATKINS; SNYDER, 1992) e pode ser medido pelo modo M, ou seja, da abertura ao

fechamento da valva aórtica, ou pelo Doppler do fluxo aórtico; este período corresponde ao tempo de vai do início ao fim deste fluxo. O TEVE é inversamente relacionado à frequência cardíaca, porém há uma fórmula que permite a sua correção (ATKINS; SNYDER, 1992). Fatores como pré-carga e pós-carga também exercem influência sobre o TEVE. Assim, o aumento da pré-carga ou diminuição da pós-carga determina o aumento do TEVE. De outro modo, a diminuição da pré-carga e o aumento da pós-carga abreviam esta variável (BOON, 1998)

O TEVE é usado no diagnóstico de insuficiência miocárdica, quando se observa diminuição do mesmo, e para avaliação do sucesso do tratamento com inotrópicos positivos. Esta variável mostrou-se significativamente abreviada em cães, mas não em gatos, com cardiomiopatia dilatada (ATKINS; SNYDER, 1992).

O período de pré-ejeção só pode ser calculado se houver um eletrocardiograma incorporado ao aparelho de ecocardiografia, pois é o intervalo que vai da primeira deflexão do complexo QRS até a abertura da valva aórtica. Na insuficiência miocárdica ocorre aumento da PPE e, conseqüentemente, da razão PPE/TEVE (ATKINS; SNYDER, 1992); isto é ocasionado pela baixa velocidade do aumento da pressão intraventricular, durante o período de contração isovolumétrica. Este valor não tem alta sensibilidade, pois a razão PPE/TEVE pode ser normal mesmo em corações insuficientes; por outro lado, embora estes valores ainda sejam anormais após o início da terapia com inotrópicos positivos, eles melhoram e caminham em direção à normalidade (BOON, 1998).

A velocidade de encurtamento circunferencial (VCF) é um cálculo que incorpora o tempo de ejeção à fração de encurtamento, avaliando o quão rápido o ventrículo esquerdo se contrai. Também sofre influência de condições de carga e

freqüência cardíaca e aparece diminuída na CMD (ATKINS; SNYDER, 1992; BOON, 1998; MORCERF, 1996).

Índices como a aceleração máxima do fluxo aórtico, bem como o intervalo de tempo para que se atinja a aceleração máxima, também são reduzidos em cães e humanos com cardiomiopatia idiopática (ISAAZ et al., 1991). Por meio da análise do fluxo aórtico, pode-se obter a integral de velocidade do fluxo (área sob a curva). A integral de velocidade multiplicada pela área do vaso fornece o volume de ejeção (BOON, 1998) que, multiplicado pela freqüência cardíaca, resulta no débito cardíaco. Deve-se ressaltar que estes índices de ejeção também estão sujeitos às alterações de pré e pós-carga.

Além da sistólica, a avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo é muito importante nos casos de cardiomiopatia dilatada, sendo a análise do fluxo transmitral o recurso mais utilizado para a avaliação da função diastólica (NISHIMURA; TAJIK, 1997).

A diástole é constituída por quatro fases: o período de relaxamento isovolumétrico; a fase de enchimento rápido; a fase de enchimento lento; e a fase de contração atrial (NISHIMURA et al., 1989). O evento diastólico inicial está intimamente relacionado ao relaxamento miocárdico, um processo ativo, dependente de energia, que causa uma diminuição rápida da pressão intraventricular esquerda após o final da contração e durante o início da diástole. Quando a pressão intraventricular cai abaixo da pressão intra-atrial esquerda, a valva mitral se abre e o enchimento rápido inicia. Aproximadamente 80% do enchimento do ventrículo esquerdo ocorre no início da diástole. Como resultado do enchimento rápido, a pressão intraventricular esquerda aumenta e ultrapassa a pressão intra-atrial, e esta perda de força cinética resulta em desaceleração da velocidade do fluxo transmitral, o que caracteriza a fase de

enchimento lento. Na fase final da diástole ocorre a contração atrial, que produz um gradiente transmitral positivo, “empurrando” o sangue que restou no interior do átrio esquerdo. Esta fase é responsável por 15 a 20% do enchimento em indivíduos normais (OH et al., 1997). O enchimento ventricular depende do recuo elástico do ventrículo esquerdo, da velocidade de relaxamento miocárdico, da complacência ventricular e da pressão do átrio esquerdo.

Na ecodopplercardiografia, a fase inicial da diástole é representada pela onda E e a fase de contração atrial, pela onda A. Normalmente, a onda E é maior ou no mínimo, igual à onda A. A partir destes parâmetros podem-se reconhecer dois padrões de fluxo no caso de enchimento ventricular anormal (MORCERF, 1996; NISHIMURA et al., 1989). O primeiro é caracterizado pela razão E/A reduzida, devido à diminuição da velocidade da onda E e aumento da velocidade da onda A, e tempo de desaceleração da onda E prolongado. Este padrão está associado à anormalidade no relaxamento ventricular esquerdo, na presença de pressão de enchimento normal; o segundo é caracterizado por aumento na razão E/A, devido ao aumento na velocidade da onda E e diminuição da velocidade da onda A, e por um tempo de desaceleração da onda E abreviado; este padrão está relacionado à diminuição da distensibilidade do ventrículo esquerdo (MORCERF, 1996) e é chamado de restritivo; é observado não somente em pacientes com cardiomiopatia restritiva e pericardite constrictiva, mas também em alguns pacientes com cardiomiopatia dilatada (NISHIMURA et al., 1989b). Na realidade, podem-se observar ambos padrões nos casos de CMD. O primeiro é descrito para pacientes em classe funcional I e II e sem insuficiência valvar mitral, enquanto o segundo aparece mais associado a pacientes em classe funcional III ou IV ou com insuficiência mitral (WEYMANN, 1994). Pinamonti et al. (1993) referem que o padrão restritivo está associado com doença mais severa e

é um forte indicador de aumento do risco de mortalidade; o mesmo foi demonstrado por Werner et al. (1993). McMahon et al. (2004) e Vanoverscheld et al. (1990) também mostraram que pacientes com CMD e sintomas severos (classe funcional III ou IV) apresentavam diferenças marcantes na dinâmica de enchimento ventricular quando comparados com os indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves (classe funcional I e II). Rihal et al. (1994) compararam dois subgrupos de pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada, ambos com fração de ejeção menor que 25%, sendo que um subgrupo apresentava tempo de desaceleração da onda E menor que 130 ms, enquanto o outro apresentava tempo de desaceleração maior que 130 ms. Foi observado que o subgrupo que apresentava tempo de desaceleração mais longo tinha taxa de sobrevida duas vezes maior do que o outro subgrupo. Assim, o tempo de desaceleração da onda E pode ser considerado como forte preditor para a sobrevida (OH et al., 1997).

Como mostrado em alguns estudos de pacientes com disfunção sistólica severa do ventrículo esquerdo, a correlação inversa entre o tempo de desaceleração e a pressão média do átrio esquerdo ou pressão capilar pulmonar é excelente. Nishimura e Tajik (1997) observaram que um tempo de desaceleração menor que 150 ms indica uma pressão média do átrio esquerdo maior que 25 mmHg. Richartz et al. (2002) também referem que seres humanos que apresentam tempo de desaceleração ainda menor, ou seja, menos de 120 ms, provavelmente têm pressão capilar pulmonar maior que 25 mmHg.

Outra maneira de avaliar a função diastólica é mensurar o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). Esta variável reflete a velocidade de relaxamento miocárdico e é mensurado pela fluxometria Doppler, como o período que vai do final do fluxo aórtico ao início do fluxo mitral (MORCERF, 1996; NISHIMURA et al., 1989a).

Geralmente esta variável corre paralelamente ao tempo de desaceleração da onda E, estando prolongado nos casos de relaxamento anormal e abreviado nos casos de restrição ao enchimento. O problema desta medida é que ela é muito dependente da pressão arterial diastólica e da pressão no átrio esquerdo. Assim, uma redução na pressão arterial ou um aumento da pressão no interior do átrio esquerdo podem diminuir o TRIV (MORCERF, 1996).

Na realidade, todas estas variáveis indicadoras da função diastólica sofrem influências de outros fatores, como, por exemplo, idade e frequência cardíaca, além das condições de sobrecarga. Segundo Bryg et al. (1987), ocorre um aumento da contribuição atrial com a idade, ou seja, a velocidade da onda A se eleva e, assim, a razão E/A diminui.

A frequência cardíaca pode determinar o aumento da velocidade máxima da onda A. Segundo Harrison et al. (1991), esta inter-relação poderia ser explicada de três maneiras: 1 – o aumento da frequência cardíaca poderia causar a alteração de relaxamento, com mudança da predominância do enchimento ventricular, do início para o final da diástole; 2 – a diminuição do tempo de enchimento diastólico, devido ao aumento da frequência cardíaca, pode levar ao esvaziamento incompleto do átrio, previamente à contração atrial. Assim, neste momento haveria um maior volume, o que determinaria o aumento do fluxo transmitral, na fase tardia da diástole. Ainda, este aumento de volume causa uma melhor atividade de contração atrial, de forma similar ao mecanismo de Frank-Starling; 3 – em alta frequência cardíaca, o ventrículo esquerdo pode estar relativamente vazio, e num ponto baixo na curva pressão-volume no momento da contração atrial; este ventrículo, não completamente preenchido, pode ser mais complacente e capaz de receber um volume maior, quando da contração atrial.

Contrariamente, a velocidade máxima da onda E não sofre influência da frequência cardíaca (YAMAMOTO et al., 1993). Assim, as mudanças que ocorrem na velocidade da onda A e a estabilidade da onda E fazem com que a relação E/A diminua, conforme a frequência cardíaca aumenta.

O TRIV diminui com o aumento da frequência cardíaca. A taquicardia e a estimulação simpática podem exacerbar o relaxamento isovolumétrico, reduzindo o tempo de enchimento diastólico e acelerando o recuo elástico diastólico do ventrículo esquerdo (MORCERF, 1996; NISHIMURA et al., 1989a)

O objetivo do tratamento da cardiomiopatia dilatada idiopática é otimizar o débito cardíaco por meio de drogas que influenciam o cronotropismo, o inotropismo, o ritmo, a pré e a pós carga (SISSON et al., 1999).

Agentes inotrópicos positivos agem modulando o papel do cálcio no mecanismo contrátil; assim, os digitálicos aumentam a quantidade de cálcio disponível para as proteínas contráteis. Em vários estudos clínicos, em humanos, a terapia com digoxina reduziu sintomas, melhorou a capacidade de exercício e reduziu o risco de deterioração clínica da insuficiência cardíaca (WYNNE; BRAUNWALD, 2001). A digoxina tem um efeito neutro na mortalidade, o que a distingue de outros inotrópicos positivos, que aumentam a taxa de mortalidade (BONAGURA, 1997). Os digitálicos reduzem a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de serem moderadamente efetivos em reduzir a frequência ventricular de cães com fibrilação atrial (SISSON et al., 1999).

Os diuréticos são utilizados com o intuito de otimizar a pressão venosa e aliviar a congestão, porém são drogas que podem ativar o sistema simpático, a perda de magnésio e potássio, a exemplo da furosemida, favorecendo o desenvolvimento de

arritmias cardíacas. Assim, sua dose deve ser gradualmente reduzida a um nível que controle os sinais congestivos, sem causar grande depleção do volume plasmático.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) prolongam a sobrevida e reduzem a morbidade que acompanha a insuficiência cardíaca congestiva, decorrente da cardiomiopatia dilatada idiopática (BENCH Study Group, 1999). A perfusão renal diminuída, decorrente do baixo débito que acompanha a doença, leva à liberação de renina, o que aumenta os níveis de angiotensina. A angiotensina II, potente vasoconstrictor arterial e venoso, eleva os níveis de aldosterona plasmática e hormônio antidiurético, causando, assim, retenção renal de água e sódio. O bloqueio desta via por meio dos IECA, determina a dilatação arterial e venosa e conseqüente diminuição da retenção de água e sódio (BATLOUNI, 2004; O'GRADY; O'SULLIVAN, 2004).

Atualmente, na medicina humana, os β -bloqueadores são reconhecidos como fármacos importantes para o tratamento da insuficiência cardíaca (OPIE, 2001). Durante muitos anos, os β -bloqueadores foram contra-indicados em pacientes com insuficiência cardíaca manifesta, ou disfunção ventricular esquerda sistólica importante, ainda que assintomática. A contra-indicação baseava-se na ação inotrópica negativa dos β -bloqueadores e em seus efeitos hemodinâmicos agudos adversos. Entretanto, os avanços nos conhecimentos sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca colocaram em destaque a importância da ativação de determinados sistemas neuro-hormonais responsáveis pela progressão e pelo agravamento da síndrome. Entre esses, desempenham papel crucial os sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona (BATLOUNI, 2004).

O sistema nervoso simpático (SNS) é ativado precocemente na insuficiência cardíaca. Estudos referem que as concentrações de noradrenalina circulantes

aumentam proporcionalmente a gravidade da síndrome e têm relação direta com o prognóstico (SANTOS, 2003).

A ativação adrenérgica pode ser útil inicialmente para manter o desempenho cardíaco, pois leva ao aumento da contratilidade e da frequência cardíaca. Contudo, a ativação crônica exerce efeitos biológicos adversos que lesam o coração insuficiente. A ativação simpática eleva a frequência cardíaca, causa vasoconstrição arteriolar, aumenta a resistência vascular periférica e renal, reduz o fluxo sanguíneo renal e a excreção de sódio e aumenta o volume intravascular, com conseqüente elevação das pressões e tamanho ventricular. O trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio também aumentam. A noradrenalina pode induzir hipertrofia miocárdica, porém por causar vasoconstrição, acaba por reduzir a capacidade da circulação coronária suprir sangue para a parede ventricular espessada (ABBOTT, 2004).

Ainda, na insuficiência cardíaca ocorre um desequilíbrio autonômico, onde os barorreceptores arteriais, localizados na aorta e carótidas, têm um papel importante. Em situações normais, o estímulo dos barorreceptores por elevação na pressão arterial causa a descarga vagal; porém, em pessoas e modelos animais de insuficiência cardíaca, a sensibilidade dos barorreceptores está diminuída. Este tipo de disfunção é responsável pela percepção de menor fluxo arterial e, portanto, a ocorrência da ativação adrenérgica crônica, apesar de um volume intravascular adequado e até excessivo (ABBOTT, 2004)

A noradrenalina exerce efeitos tóxicos diretos no miocárdio, causando disfunção dos miócitos cardíacos e necrose, por vários mecanismos. A estimulação dos receptores β_1 e β_2 provoca sobrecarga intracelular de cálcio, mediada pelo monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), ativa as ATPases cálcio-dependentes,

reduz os fosfatos altamente energéticos e compromete a função mitocondrial. Além disso, estimulando o crescimento e o estresse oxidativo em células terminais diferenciadas, a noradrenalina pode desencadear apoptose. A ativação simpática pode provocar arritmias em pacientes com insuficiência cardíaca pela hipertrofia e fibrose miocárdicas, isquemia e aumento da automaticidade das células cardíacas.

Níveis excessivos de catecolaminas, por um longo período, estão associados à ativação de um grupo de enzimas, as quinases β -adrenorreceptoras, que tornam os receptores β_1 insensíveis à estimulação por agonistas adrenérgicos. A internalização dos receptores β_1 e a diminuição na síntese dos receptores contribuem para a diminuição na densidade dos mesmos, fenômeno conhecido como sub-regulação de receptores- β . Isto também leva à diminuição da sensibilidade, de modo que o miocárdio se torna menos responsivo ao tono adrenérgico. A avaliação da concentração de β -receptores linfocíticos e miocárdicos em cães da raça Dogue Alemão, saudáveis e com CMD tem fornecido evidência indireta da sub-regulação dos receptores- β em cães com cardiopatia de ocorrência natural. Esta sub-regulação dos receptores- β pode ser parcialmente responsável pela intolerância ao exercício, que é observada em pacientes com insuficiência cardíaca, embora também se tenha sugerido que este processo protege o miocárdio de conseqüências adicionais da toxicidade adrenérgica (ABBOTT, 2004).

Todos estes efeitos deletérios do SNS sobre o coração suportam a hipótese de que a utilização de antagonistas adrenérgicos, como os β -bloqueadores, poderia ser útil no manejo da progressão da insuficiência cardíaca (CALVERT; MEURS, 2000; PACKER et al., 1996; Sisson et al., 1999; WYNNE; BRAUNWALD, 2001).

Argumenta-se que os efeitos benéficos dos β -bloqueadores nos casos de insuficiência cardíaca estejam baseados na ressensibilização do sistema sub-

regulado de receptores, melhorando assim a função contrátil. Contudo, existem algumas discordâncias. Primeiro, a sub-regulação do sistema β -adrenérgico pode ser benéfica, mais do que prejudicial, por diminuir a produção do AMPc, que é o mensageiro que provoca arritmia e causa a sobrecarga de cálcio e apoptose. Segundo, se o receptor está inibido por um β -bloqueador, é difícil imaginar como a super-regulação do sistema de sinalização poderia ajudar (OPIE, 2001).

A administração de β -bloqueadores também causa a diminuição das concentrações de renina plasmática na insuficiência cardíaca e isto pode ser parcialmente responsável pela eficácia destes agentes, pois sabe-se que as concentrações de renina têm uma relação inversa ao prognóstico em humanos com insuficiência cardíaca (ABBOTT, 2004).

Um dos efeitos mais evidentes do bloqueio β -adrenérgico é a diminuição da frequência cardíaca. Embora a frequência cardíaca seja um determinante importante do débito cardíaco, a bradicardia pode melhorar o fluxo sanguíneo coronariano e diminuir a demanda miocárdica de oxigênio (OPIE, 2001). A redução da frequência cardíaca e a proteção contra os efeitos cardiotóxicos da noradrenalina talvez sejam as explicações mais plausíveis para o efeito benéfico dos β -bloqueadores.

A escolha de um β -bloqueador deve ser baseada em sua farmacocinética e em suas propriedades, quais sejam, potência, atividade estabilizadora da membrana, cardiosseletividade, atividade simpatomimética intrínseca e atividade bloqueadora α -adrenérgica (BATLOUNI, 2004). A potência de um β -bloqueador refere-se à magnitude da dose necessária para inibir os efeitos de um agonista adrenérgico. Dentre os fármacos disponíveis, o carvedilol e o bisoprolol são os que apresentam maior índice de potência. A atividade estabilizadora da membrana é a capacidade que algumas drogas (propranolol, acebutolol e pindolol) possuem de

atividade anestésica local da membrana no potencial de ação cardíaca. Esta propriedade, porém, aparece apenas em altas doses, acima das necessárias para atingir níveis plasmáticos terapêuticos. A cardiosseletividade refere-se à capacidade relativa de antagonizar os efeitos das catecolaminas em alguns tecidos, em doses menores do que as requeridas em outros. Assim, os β -bloqueadores podem ser classificados em seletivos e não seletivos. Os bloqueadores β_1 são considerados cardiosseletivos porque o coração contém, predominantemente, receptores β_1 e poucos β_2 . Já os não seletivos bloqueiam ambos os receptores. Exemplos de drogas não seletivas são propranolol, carvedilol, pindolol, sotalol, timolol, nadolol e labetalol. Os seletivos são o atenolol, bisoprolol, esmolol, celiprolol e metoprolol. As drogas cardiosseletivas têm a vantagem de exercer pouca influência nos receptores β_2 dos brônquios, vasos periféricos e outros órgãos. Assim, dá-se preferência aos fármacos com esta característica para uso em pacientes com doença respiratória. Deve-se lembrar, contudo, que a cardiosseletividade diminui ou desaparece em doses altas.

A atividade simpatomimética intrínseca é a capacidade que um β -bloqueador possui de ativar parcialmente os β -receptores. Assim, suprimem a hiperatividade simpática anormal, mas asseguram a manutenção de um tônus simpático basal. O acebutolol, celiprolol e pindolol são as drogas que apresentam tal característica.

A atividade bloqueadora α -adrenérgica confere ao β -bloqueador a ação vasodilatadora, pelo bloqueio dos receptores- α , presentes nos vasos sanguíneos. As drogas que apresentam essa propriedade são o carvedilol e o labetalol. Assim, reduzem a resistência vascular periférica total e a pré-carga, sem comprometer o débito cardíaco.

Diversos estudos clínicos randomizados mostram a eficácia do metoprolol, carvedilol e bisoprolol no tratamento da insuficiência cardíaca em seres humanos. Estes benefícios estão relacionados tanto à melhora na função sistólica e diastólica e, à reversão do remodelamento ventricular, e à diminuição do número e tempo de hospitalização, bem como aumento da taxa de sobrevida. O carvedilol tem sido o mais utilizado recentemente, pois além de possuir atividade bloqueadora α -adrenérgica, o que induz à redução da pós carga, preservando o débito cardíaco e conferindo maior tolerabilidade (SISSON et al., 1999; WYNNE; BRAUNWALD, 2001), também é dotada de capacidade anti-oxidante, reduzindo a injúria e morte celular (ABBOTT, 2004; OPIE 2001). Assim, os efeitos anti-oxidantes do carvedilol podem contribuir para a melhora na função ventricular protegendo o miocárdio e isto parece retardar o declínio na viabilidade miocárdica (DANDONA et al., 2000; FEUERSTEIN; RUFFOLO JR., 1995;).

Packer et al. (2002), em estudo randomizado, multicêntrico, placebo controle (COPERNICUS - Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), envolvendo 2289 pacientes com sintomas severos de insuficiência cardíaca e fração de ejeção menor que 25%, avaliaram os efeitos do carvedilol sobre os eventos clínicos adversos (hospitalização, piora clínica ou morte) e observaram que, além de prolongar a sobrevida, o carvedilol atenua os sintomas dos pacientes (KRUM et al., 1995). Azeka et al. (2002), que também estudaram pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica com sintomas severos, obtiveram resultados semelhantes.

O estudo PRECISE – Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise - (PACKER et al., 1996), envolveu 278 pacientes com insuficiência cardíaca moderada a severa. Num acompanhamento de seis meses,

observou-se que o grupo tratado com carvedilol apresentou maior frequência de melhora dos sintomas e menor risco de deterioração clínica, avaliada pela classificação funcional da insuficiência cardíaca da New York Heart Association (CF-NYHA). Houve melhora dos sintomas e redução da mortalidade, embora não tenha ocorrido mudança na tolerância ao exercício ou escore de qualidade de vida. O estudo MOCHA – Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assesment (BRISTOW et al., 1996), avaliou os efeitos do carvedilol em 345 pacientes com insuficiência cardíaca estável, de grau leve a moderada, e mostrou redução da mortalidade e da taxa de hospitalização. Colucci et al. (1996) – US Carvedilol Heart Failure Study Group – estudaram pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica, com sintomas leves (CFII). Este estudo envolveu 366 pacientes, sendo que 232 receberam Carvedilol, e 134, placebo, tendo sido acompanhados por um período de 12 meses. Os resultados mostraram que a piora clínica, o que inclui morte por insuficiência cardíaca, hospitalização, ou aumento contínuo da dose dos medicamentos, ocorreu em 21% dos pacientes do grupo placebo e 11% daqueles do grupo carvedilol. Packer et al. (1996), trabalhando para o mesmo grupo de estudo acima citado, estudaram um grupo maior que pacientes (n=1094), divididos em subgrupos com sintomas leves, moderados e severos. Os resultados desta pesquisa foram semelhantes aos dos anteriormente citados.

Contrariando todos estes trabalhos, os estudos CHRISTMAS (CLELAND et al., 2003) e BEST - β -blocker Evaluation of Survival Trial - (DOMANSKI et al., 2003), não demonstraram benefícios em termos de sintomas e mortalidade, com o uso do carvedilol e bucindolol, respectivamente.

Como já mencionado, as funções sistólica e diastólica têm forte correlação com os sintomas e a taxa de sobrevida de pacientes com cardiomiopatia dilatada

(BRISTOW et al., 1996; RIHAL et al., 1994; VANOVERSCHELD et al., 1990; WERNER et al., 1993). Assim, vários estudos vêm sendo realizados com o intuito de avaliar a ação dos β -bloqueadores sobre estas fases do ciclo cardíaco.

Andersson et al. (1996) estudaram o efeito do β -bloqueador metoprolol sobre o padrão de fluxo transmitral e observaram que os pacientes tratados com esse fármaco apresentavam aumento do tempo de desaceleração da onda E, ou seja, passaram para um padrão menos restritivo, e esta melhora na função diastólica, precedeu o aumento na fração de ejeção. Kim et al. (1999), estudando a mesma droga, concluíram, num estudo com pacientes com CMD, que os efeitos benéficos ocorrem tanto na fase inicial da diástole, que é ativa, quanto na fase final, passiva. Efeitos esses que estavam relacionados à ação do β -bloqueador sobre a homeostasia do cálcio, que se encontra alterada no miócito cardiomiopático.

Capomolla et al. (2000) também observaram que 77% dos pacientes humanos, que apresentavam um padrão restritivo de fluxo transmitral, passaram para um padrão normal ou pseudonormal, e 71% daqueles que tinham um padrão característico de diminuição de relaxamento ($E < A$) mudaram para o padrão normal, após seis meses de tratamento com carvedilol. Outra informação importante, obtida nesse trabalho, foi a de que o carvedilol diminuiu o grau de regurgitação mitral devido à redução do orifício regurgitante efetivo, contribuindo também para a restauração do padrão de fluxo transmitral.

Shimoyama et al. (1996), estudando o efeito de β -bloqueadores na contribuição atrial para o enchimento ventricular em cães com insuficiência cardíaca congestiva moderada, demonstraram que a terapia com metoprolol estava associada à uma diminuição significativa na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, bem como a um aumento significativo do encurtamento do átrio esquerdo,

efeitos estes que implicaram numa maior contribuição atrial ao enchimento do ventrículo esquerdo.

Palazzuoli et al. (2005) demonstraram importante melhora no padrão de enchimento ventricular esquerdo de pessoas com insuficiência cardíaca avançada tratadas com carvedilol. A melhora era caracterizada pela reversão do padrão restritivo para um padrão normal, após quatro meses de tratamento.

Bergström et al. (2004), num estudo denominado SWEDIC (Swedish Doppler Echocardiographic Study), avaliaram os efeitos do carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção diastólica e função sistólica preservada, onde a disfunção diastólica era caracterizada, principalmente, por relação E/A baixa, e TRIV e tempo de desaceleração da onda E longos, padrão este que está associado à alteração de relaxamento, ou seja, da fase inicial da diástole. Nos pacientes tratados com carvedilol, após um período de seis meses, observou-se aumento significativo da relação E/A, porém não foram observadas mudanças no TRIV ou tempo de desaceleração da onda E. Este efeito de melhora na função diastólica era mais evidente em pacientes cuja frequência cardíaca basal era mais elevada. Tais achados suportam a teoria que pacientes com disfunção diastólica e alta frequência cardíaca apresentam melhora no enchimento diastólico por meio de mudança dos volumes diastólicos, do final para o início da diástole, quando submetidos ao tratamento com carvedilol.

Contrariamente aos resultados dos estudos supracitados, Quaife et al. (1996) não observaram mudanças na função diastólica, avaliada por meio de técnica de medicina nuclear, nos pacientes com insuficiência cardíaca, CF II e III, após quatro meses de tratamento com carvedilol. Rahko (2005), estudando o efeito do

tratamento com carvedilol em pacientes com CMD, também não observou mudanças no padrão de enchimento ventricular.

Os β -bloqueadores, à longo prazo, causam melhora da função sistólica e reversão do remodelamento ventricular, que ocorre independentemente do grau de dilatação do ventrículo esquerdo (KOTLYAR et al., 2004). Geralmente, o efeito benéfico dos β -bloqueadores sobre a função sistólica ocorre após a melhora sobre a função diastólica (ANDERSSON et al., 1996).

Lowes et al. (1999) mostraram que em comparação com o grupo placebo, o grupo de pacientes que receberam carvedilol, durante um período de quatro meses, apresentaram diminuição da massa do ventrículo esquerdo, melhora da geometria do coração, ou seja, redução da esfericidade e do grau de regurgitação mitral, alterações que ocorreram em associação com melhora na função sistólica.

Metra et al. (2003) mostraram que os pacientes tratados com carvedilol ou metoprolol, durante o período de 12 meses, e que apresentaram aumento da fração de ejeção maior do que 15 unidades, manifestaram maior grau de melhora da classe funcional da insuficiência cardíaca, segundo a NYHA.

Arnold et al. (2003), que também estudaram a reversão do remodelamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao tratamento com carvedilol, mostraram que o benefício obtido por este fármaco é independente da frequência cardíaca basal, do nível de redução da mesma durante o tratamento, ou do ritmo. Estes dados contrariam aqueles obtidos por Packer et al. (1996), que mostraram que o efeito benéfico do carvedilol era significativo apenas num grupo de pacientes com frequência cardíaca basal alta. Opasich et al. (2005) obtiveram resultados que revelaram que o carvedilol é eficaz em amenizar os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva e em melhorar a geometria ventricular e a função

sistólica, tanto em pacientes com ritmo sinusal quanto naqueles que apresentam fibrilação atrial.

Khattar et al. (2001) estudaram efeitos do captopril e do carvedilol em conjunto ou isoladamente, nos casos de insuficiência cardíaca. Observaram-se que o uso do carvedilol, como monoterapia durante um período de três meses, reduziu significativamente o volume do ventrículo esquerdo, particularmente o volume sistólico final, resultando então num importante aumento da fração de ejeção. Chizzola et al. (2000), num estudo duplo-cego, randômico, com grupo placebo-controle também observaram melhora na fração de encurtamento e fração de ejeção de pacientes com cardiomiopatia dilatada tratados com carvedilol (estudo CARIBE).

Remme et al. (2004), no estudo CARMEN, demonstraram que a combinação do inibidor de enzima conversora da angiotensina, no caso o enalapril, com carvedilol, é capaz de reverter o remodelamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Outro estudo, também multicêntrico, envolvendo 387 pacientes e denominado CHRISTMAS – Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial: marker of success - (CLELAND et al., 2003), mostrou que o carvedilol pode melhorar a função de segmentos de miocárdio hibernante, seja por diminuir a frequência cardíaca, conservando assim a energia miocárdica e melhorando a eficiência do miócito, de modo a sobrepujar os efeitos inotrópicos negativos dos β -bloqueadores, ou/e pela redução na demanda de oxigênio pelo miocárdio e o aumento no fluxo diastólico, redistribuindo o sangue para áreas de disfunção contrátil. Assim, o bloqueio β -adrenérgico protege contra a isquemia miocárdica recorrente.

A despeito destes resultados encorajadores, muitos pacientes com insuficiência cardíaca não toleram os β -bloqueadores mesmo em doses baixas. Um

percentual razoável de pacientes demonstram rápida descompensação cardíaca, com piora dos sinais congestivos (WYNNE; BRAUNWALD, 2001). Assim, recomenda-se que os β -bloqueadores sejam prescritos para os pacientes humanos com insuficiência cardíaca sintomática, porém em condição estável (STEVENSON, 2002). Abbott (2004), além de recomendar o uso de β -bloqueadores para os cães com CMD, sintomáticos e estáveis, sugere o uso do fármaco para a forma oculta da doença.

Na disfunção ventricular esquerda grave ou em presença de insuficiência cardíaca, os β -bloqueadores devem ser introduzidos após a terapêutica com digitálico, diuréticos e inibidores da ECA. As doses iniciais devem ser baixas e aumentadas gradualmente, conforme a resposta clínica (BATLOUNI, 2004). Deve-se atentar para os efeitos adversos, como bradicardia, hipotensão e piora dos sintomas de insuficiência cardíaca. Embora não seja recomendado o uso dos β -bloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca CF III ou IV, McDonald et al. (1999) mostraram que os pacientes em CF IV apresentam melhora dos sintomas a longo prazo, apesar de estarem mais propensos ao desenvolvimento de eventos adversos durante o início e ajuste da dose do fármaco.

O grande número de estudos envolvendo o carvedilol para o tratamento da insuficiência cardíaca decorrente de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo sugere que o uso cauteloso desta droga em medicina veterinária seja benéfico. Contudo, faltam trabalhos que comprovem a eficácia do fármaco em animais com a forma natural da CMD.

3 OBJETIVOS

O intuito do presente estudo foi avaliar os índices de função sistólica/diastólica e remodelamento ventricular de cães com cardiomiopatia dilatata idiopática, submetidos à terapia convencional, ou seja, diuréticos, digitálicos e vasodilatadores e daqueles submetidos à terapia convencional + carvedilol. Procurou-se também comparar a taxa de sobrevivência e a evolução dos sintomas nos diferentes grupos (tratados e não tratados), bem como analisar a influência das funções sistólica e diastólica sobre estas variáveis.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O local de realização do trabalho, os indivíduos, os procedimentos e equipamentos utilizados, bem como os dados obtidos estão descritos a seguir.

4.1 LOCAL DO ESTUDO

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

4.2 ANIMAIS

Cães, machos e fêmeas, de diferentes raças e idades, apresentando ou não manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, não tratados, e encaminhados ao Serviço de Cardiologia, foram submetidos à anamnese, exame físico, mensuração da pressão arterial, eletrocardiograma, radiografias torácicas e ecocardiograma. Uma vez diagnosticada a cardiomiopatia dilatada idiopática (CMD), exames

bioquímicos e hematológicos eram realizados com a finalidade de excluir outras condições mórbidas.

Os animais foram divididos em dois grupos, a saber:

- grupo A : cães tratados com digitálico (digoxina), diurético (furosemida e/ou espironolactona) e inibidor da ECA (cloridrato de benazepril);
- grupo B: cães tratados com digitálico, diurético, inibidor da ECA e β -bloqueador (carvedilol).

As dosagens dos fármacos foram:

- digoxina: 0,03 a 0,05 mg/Kg a cada 12 horas;
- inibidor da ECA (cloridrato de benazepril): 0,5 mg/Kg a cada 24 horas;
- furosemide: 2 a 4 mg/Kg a cada 8 ou 12 horas;
- espironolactona: 1 a 2 mg/Kg a cada 12 horas;
- carvedilol: 0,3 mg/Kg a cada 12 horas.

Quando julgado necessário, outro diurético, geralmente a hidroclorotiazida, era adicionada ao protocolo para controle de edema pulmonar, efusão pleural e/ou pericárdica e ascite. Antiarrítmicos também foram prescritos quando se observavam arritmias importantes, que ofereciam risco de vida ao animal.

Os diferentes protocolos terapêuticos foram instituídos de forma aleatória pelo veterinário responsável pelo Serviço de Cardiologia, de forma que o autor do projeto não tivesse conhecimento do tratamento que cada animal recebia.

4.3 ANAMNESE

A anamnese contemplava questões referentes à 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 antecedentes familiares

4.4 EXAME FÍSICO

Consistiu na avaliação do grau de hidratação e coloração de mucosas por meio da inspeção, além de mensuração da temperatura corpórea obtida na ampola retal, palpação abdominal e de pulso femoral, e auscultação cardiopulmonar.

4.5 CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

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

- I - o indivíduo apresenta atividade normal, sem fadiga, dispnéia ou tosse. O sopro cardíaco está presente à auscultação, sem qualquer outra manifestação clínica;
- II - o indivíduo não apresenta manifestações clínicas em repouso, porém uma atividade física ordinária causa fadiga, dispnéia ou tosse;

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

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

4.6 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A determinação desse parâmetro clínico foi realizada por meio de esfigmomanômetro, e aparelho “Doppler” vascular, marca Medmega®, modelo DV 610, com uso de manguitos adequados ao tamanho do animal, posicionados logo abaixo da articulação úmero-rádio-ulnar. Foi considerada normal a variação de 143,8 a 160,6 mmHg, para a pressão sistólica, e 86,4 a 106 mmHg, para a pressão diastólica (D’URSO & LARSSON, 1998).

4.7 EXAMES LABORATORIAIS

Consistiram na realização de hemograma, e perfil renal e hepático (bioquímica sérica), que estão descritos a seguir.

4.7.1 Hemograma

Após a anti-sepsia do local, eram colhidos 2 ml de sangue, por punção da veia jugular ou cefálica, acondicionando-os, imediatamente, em tubos para a colheita a vácuo com EDTA-K₂ (3,6 mg) como anticoagulante. As contagens totais de hemácias e leucócitos, bem como a dosagem de hemoglobina foram realizadas utilizando-se sistema automatizado. O volume globular foi determinado pela técnica do microhematócrito em centrífuga. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada por microscopia óptica em esfregaços de sangue “in natura”, corados pelo Rosenfeld.

4.7.2 Bioquímica sérica

Amostras de sangue (4 ml) colhidas por punção da veia jugular ou cefálica foram centrifugadas a 5000 rpm, para a obtenção de soro, e destinadas à realização dos testes de perfil hepático e renal. O hepático incluiu dosagens séricas de fosfatase alcalina (ALP), de aspartato aminotransferase (AST), de alanino aminotransferase (ALT), de gama-glutamilttransferase (GGT), de proteína total e albumina. O perfil renal foi avaliado pela realização das dosagens séricas de

creatinina e uréia. Os resultados das diferentes provas bioquímicas foram determinados por analisador bioquímico automático.

4.8 EXAME RADIOGRÁFICO

Os exames radiográficos da cavidade torácica eram realizados em aparelhos de radiodiagnóstico, marca CGR[®], modelo Chenonceaux, de 600 mA e 130 kV. Os filmes radiográficos utilizados - marca RA T-MAT[®] - eram de tamanhos variados (18-24, 24-30 cm e 30-40 cm), de acordo com o porte do animal, colocados em chassi metálico, portando telas intensificadoras LANEX[®]. Os filmes eram revelados e fixados em processadora automática RP-OMAT Processor[®]. Os animais eram posicionados em decúbito lateral direito, no caso de projeção látero-lateral direita e, em decúbito lateral esquerdo, no caso de projeção látero-lateral esquerda, em decúbito esternal, no caso de projeção dorso-ventral e, em decúbito dorsal, no caso de projeção ventro-dorsal.

A análise das radiografias foi realizada pelo método de mensuração da silhueta cardíaca, denominado “Vertebral Heart Size” (VHS), proposto por Buchanan e Bücheler (1995), que determinaram como valores normais de “VHS”, em projeções látero-laterais valores menores ou iguais a 10,5 vértebras. Procedeu-se também a análise subjetiva das radiografias torácicas.

4.9 EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO

O exame eletrocardiográfico foi realizado com os animais em decúbito lateral direito, registrando-se as derivações bipolares I, II e III e as unipolares aumentadas aVR, aVL e aVF, bem como as pré-cordiais CV5RL (rV2), CV6LU (V2), CV6LL (V4), e V10 (EDWARDS, 1983; TILLEY, 1992), utilizando-se eletrocardiógrafo ECAFIX[®], modelo ECG 6. Foram avaliados os seguintes parâmetros eletrocardiográficos, em conformidade com TILLEY (1992): ritmo, frequência cardíaca, eixo, duração (em segundos) da onda P, dos intervalos P-R, Q-T e QRS, a amplitude (em milivolts) das ondas P e R e avaliação do segmento ST e da onda T na derivação DII, na velocidade de registro de 50 mm/s e calibração de 1 mV igual a 1 cm.

Os valores de referência foram baseados em literatura (EDWARDS, 1987; TILLEY, 1992).

4.10 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO

O equipamento utilizado bem como a descrição das variáveis ecocardiográficas e o procedimento para a aquisição das mesmas está descrito a seguir.

4.10.1 Equipamento

Os exames ecocardiográficos foram realizados em aparelho da marca 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.

4.10.2 Aquisição dos dados

Cada animal era posicionado em decúbito lateral. Com o transdutor colocado entre o terceiro e quarto espaços intercostais esquerdos, na localização denominada como para-esternal cranial esquerda, foi possível registrar os diâmetros da aorta e do átrio esquerdo, bem como a relação aorta/átrio esquerdo, por meio da utilização do modo M. Levando-se o transdutor caudalmente, na localização para-esternal caudal esquerda, obteve-se o corte apical quatro e cinco câmaras (BOON, 1998; MINORS; O’GRADY, 1998). Estes foram utilizados como referência para o registro dos fluxos aórtico e transmitral, obtidos por meio do eco Doppler. Assim, colocando-se o volume de amostragem próximo ao ponto de fechamento da valva mitral, sobre o corte apical quatro câmaras, obteve-se o fluxo transmitral. Utilizando-se o Doppler pulsado sobre o corte apical cinco câmaras, com o volume de amostragem posicionado distalmente às cúspides e eqüidistante das paredes, foi possível a obtenção do fluxo aórtico. Quando o volume de amostragem era

posicionado no interior do ventrículo esquerdo, próximo a via de saída, sobre o corte cinco câmaras, registravam-se os fluxos aórtico e transmitral simultaneamente.

O ecocardiograma em modo M era obtido através dos cortes transversos, realizado a partir da localização para-esternal direita, entre o quarto e quinto espaços intercostais direitos, seguindo as recomendações do “Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology” – American College of Veterinary Internal Medicine (THOMAS, 1984). O modo M ao nível das cordoalhas tendíneas permitiu a aquisição de dados referentes aos diâmetros ventriculares e espessuras de septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo, tanto na sístole quanto na diástole. Quando o traçado era realizado a partir do corte transverso ao nível da valva mitral, era possível a mensuração entre o ponto de máxima abertura desta valva (ponto E) até o septo interventricular.

Os exames foram registrados sob a forma de fotos, utilizando-se impressora da marca Sony[®], modelo UP-890 CE.

4.10.3 Dados obtidos

As informações obtidas por meio da realização do ecocardiograma bidimensional (modo B), unidimensional (modo M) e Doppler estão descritos a seguir.

4.10.3.1 Aspectos gerais

- Aparência das valvas atrioventriculares e semilunares
- Pericárdio: presença ou não de efusão e/ou massas
- Presença de trombos intracavitários
- Diâmetro da aorta (cm)
- Diâmetro do átrio esquerdo (cm)
- Relação aorta/átrio esquerdo
- Espessura do septo interventricular durante a sístole (cm)
- Espessura do septo interventricular durante a diástole (cm)
- Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo durante a sístole (cm)
- Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo durante a diástole (cm)
- Movimento de septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo
- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (cm)
- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (cm/m^2)
- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (cm)
- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (cm/m^2).
- Diâmetro diastólico do ventrículo direito (cm)

- Presença ou ausência de regurgitação valvar e, se presente, avaliação semi-quantitativa da gravidade do refluxo.

4.10.3.2 Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo

- Fração de encurtamento (FE) - %
Calculada subtraindo-se o diâmetro sistólico do diastólico do ventrículo esquerdo, e dividindo pelo diâmetro diastólico, vezes 100:

$$FE\% = \frac{DDVE - DSVE}{DDVE} \times 100$$

- Volume diastólico final (VDF) – ml:
 $DDVE^3 \times 7/2,4 + D \rightarrow DDVE = \text{Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo}$
- Volume sistólico final (VSF) - ml:
 $DSVE^3 \times 7/2,4 + S \rightarrow DSVE = \text{diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.}$
- Volume sistólico (VS) – ml:
volume diastólico final - volume sistólico final
- Fração de ejeção (FEj) - %:

$$\frac{\text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final}}{\text{volume diastólico final}} \times 100$$

- Distância E-septo - cm

Mensurada desde o ponto E da valva mitral até o septo interventricular .

- Percentual de espessamento sistólico da parede livre do VE (ESPVE) - %

$$\%ESPVE = \frac{ESP - EDP}{EDP}$$

Onde EDP= espessura diastólica da parede e ESP= espessura sistólica da parede

- Índice de estresse sistólico da parede livre (ESPL):

$$ESPL = \frac{DSVE}{ESP}$$

onde DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e ESP = espessura sistólica da parede.

- Índice de estresse diastólico da parede livre (EDPL):

$$EDPL = \frac{DDVE}{EDP}$$

onde DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e EDP = espessura diastólica da parede.

- Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE) - s

Mensurado em modo M, desde a abertura até o fechamento da valva aórtica.

Como a frequência cardíaca (FC) interfere com o TEVE, utilizou-se a fórmula corrigida:

$$TEVE_i = TEVE + (0,55 \times FC)$$

- Velocidade média de encurtamento circunferencial (VCF) – circ/s

$$VCF = \frac{(DDVE - DSVE)}{(DDVE \times TEVE)}$$

- Velocidade média de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi) – circ/s

$$VCF_i = \frac{VCF}{FC} \times 100$$

- Velocidade máxima do fluxo aórtico ($V_{Aomáx}$) – m/s
- Velocidade média ($V_{Aoméd}$) – m/s
- Integral de velocidade ($I_{vel_{Ao}}$) - m:

$$I_{vel_{Ao}} = \frac{V_{Aomáx} \times TEVE}{2}$$

⇒ onde $V_{Aomáx}$ = velocidade máxima do fluxo aórtico e TEVE = tempo de ejeção do ventrículo esquerdo

- Aceleração média ($Acc_{Aoméd}$) – m/s^2
- Tempo de aceleração (TA_{Ao}) - s
- Volume de ejeção (VE) - ml:

$$VE = (I_{vel_{Ao}} \times AT_{Ao})$$

⇒ onde AT_{Ao} (área transversa da raiz aórtica) = πr^2

O r (raio) é medido no corte para-esternal longitudinal, onde a aorta é mais estreita.

- Débito cardíaco (DC) - L/min

$$DC = VE \times \text{frequência cardíaca}$$
- Volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi) – ml/m²

$$VEi = (Ivel \times AT) / \text{superfície corpórea}$$
- Índice cardíaco (IC) – L/min/m²

$$IC = VEi \times \text{frequência cardíaca}$$

4.10.3.3 Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo

- Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) - s
 Obtido com o Doppler pulsado sobre o corte apical cinco câmaras e volume de amostragem no interior ventrículo esquerdo, de modo que tanto o fluxo transmitral quanto o aórtico fossem registrados. Mediu-se o tempo desde o final do fluxo aórtico até o início do fluxo transmitral.
- Velocidade máxima da onda E (VE_{max}) - m/s
- Velocidade máxima da onda A (VA_{max}) – m/s
- Razão E/A
- Tempo de desaceleração da onda E (TDOE) – m/s²

Cada uma das variáveis citadas foram medidas 5 vezes consecutivas, e considerou-se a média das mensurações

Foram utilizados como referência de valores normais aqueles descritos por Atkins e Snyder (1991), Bonagura et al.(1998), Brown et al. (1991), Darke et al. (1993), Gaber (1987), Kirberger et al.(1992a e 1992b), Minors e O'Grady (1998), Yamada et al. (1993) e Yuill e O'Grady (1991).

4.11 ACOMPANHAMENTO

Cada animal foi submetido a todos os procedimentos descritos anteriormente nos seguintes tempos:

T₀ – antes da instituição do tratamento.

T₁ – 3 semanas após a instituição do tratamento.

T₂ – 13 semanas após a instituição do tratamento.

T₃ – 26 semanas após a instituição do tratamento.

T₄ – 52 semanas após a instituição do tratamento.

4.12 ESTATÍSTICA

À seguir, seguem-se os métodos realizados para a análise descritiva e inferencial.

4.12.1 Análise descritiva

Realizou-se a análise descritiva, com as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa, ou seja, para sexo, raça e ritmo de base. 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. Além da idade (anos) e da frequência cardíaca (bpm), foram selecionadas as variáveis mais representativas das funções sistólica/diastólica e remodelamento ventricular, sejam estas:

- Diâmetro diastólico do VE corrigido para a superfície corpórea (DDVEi) – cm/m^2
- Diâmetro sistólico do VE corrigido para a superfície corpórea (DSVEi) – cm/m^2
- Índice de estresse sistólico da parede livre do VE (ESPL)
- Índice de estresse diastólico da parede livre do VE (EDPL)
- Fração de encurtamento (FE %)
- Distância E-septo - cm

- Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEi) - s
- Velocidade de encurtamento circunferencial corrigido para a frequência cardíaca (VCFi) – circ/s
- Volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi) - ml/m²
- Velocidade máxima da onda E (VE_{Max}) – m/s
- Tempo de desaceleração da onda E (TDOE) - ms
- Razão E/A (E/A)
- Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) – s

4.12.2 Análise de homogeneidade dos grupos

A homogeneidade dos grupos (A x B) com relação ao sexo e idade dos cães foi analisada com o objetivo de determinar se havia qualquer diferença entre eles que pudesse eventualmente influenciar os resultados da análise de evolução e sobrevida. Para comparar os grupos com relação a variável qualitativa sexo foi utilizado do teste Qui-Quadrado de Pearson (VIEIRA, 1998). O teste exato de Fisher foi aplicado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5. A comparação entre os grupos com relação a variável quantitativa idade foi feita utilizando-se o teste t-student (VIEIRA, 1998), objetivando verificar se a média de idade entre os grupos eram semelhantes ou não.

4.12.3 Análise de evolução das variáveis indicadoras da função sistólica/diastólica e remodelamento ventricular ao longo do tempo

Foi avaliada a evolução dos grupos (A x B) com relação as variáveis quantitativas relacionadas às funções sistólica/diastólica e ao remodelamento do ventrículo esquerdo, sejam, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DDVEi), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DSVEi), índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo (ESPL), índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (EDPL), fração de encurtamento (FE), distância E-septo, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEi), velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi), volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi), velocidade máxima da onda E (VE_{max}), tempo de desaceleração da onda E (TDOE) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) ao longo do tempo. Adicionalmente, as variações da frequência cardíaca entre os tempos e os grupos foram analisadas.

O estudo simultâneo das diferenças entre os grupos e tempos foi feito por meio da metodologia de Equação de Estimação Generalizada (GEE). Nesta análise foram avaliados os efeitos do grupo, os efeitos do tempo e os efeitos da interação entre grupo e tempo. A interação significativa indica que as diferenças entre os grupos dependem do tempo ou as diferenças entre os tempos dependem do grupo.

Quando a interação não foi considerada estatisticamente significativa, avaliou-se o efeito de grupo (conjuntamente para todos os tempos) e o efeito de tempo (conjuntamente para ambos os grupos). Nas situações em que o efeito de interação foi significativo, as comparações entre grupos foram feitas separadamente para cada dia, assim como o efeito do dia foi testado separadamente para cada grupo. Este procedimento foi realizado por meio do PROC GENMOD do software SAS versão 8.0.

4.12.4 Análise de sobrevivência

Inicialmente calcularam-se as probabilidades de sobrevivência para o total de cães utilizando-se o método de Kaplan-Meier (ARMITAGE, 1987). Posteriormente foi avaliada a influência do grupo por meio da construção das curvas de Kaplan-Meier para os dois grupos e aplicação do teste de Log-Rank para comparação estatística das duas curvas de sobrevivência. Os grupos foram comparados com relação ao número de óbitos utilizando-se o teste Exato de Fisher.

4.12.5 Análise de evolução da classe funcional ao longo do tempo

Neste estudo foi analisada a evolução dos grupos com relação à variável classe funcional ao longo do tempo. Com a finalidade de facilitar a análise estatística, as classes funcionais I e II foram agrupadas e denominadas como de grau “leve” e as classes III e IV, juntas, foram chamadas de grau “moderado/severo”. Para avaliar simultaneamente as diferenças entre grupos e tempos, foi utilizada a metodologia de Equação de Estimação Generalizada (GEE), onde foram estudados efeitos do grupo, do tempo e de interação entre grupo e tempo. Este procedimento foi realizado por meio do PROC GENMOD do software SAS versão 8.0

4.12.6 Análise complementar

Os valores das variáveis quantitativas indicadoras de função sistólica/diastólica e remodelamento ventricular foram comparados com o *status* (vivo ou morto) no final do estudo, com a finalidade de verificar se os cães que vieram a óbito apresentavam valores diferentes dos que sobreviveram. Para esta análise foi utilizado o teste de comparação de média t-student.

Além disso, estudou-se a influência de variáveis qualitativas e quantitativas sobre o tempo de sobrevivência dos animais, utilizando-se do modelo de Cox com covariáveis dependente do tempo.

Em todas as análises foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05. Os softwares SPSS for Windows versão 10.0 – Statistical Package for the Social

Science e SAS versão 8.0 foram usados para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos.

5 RESULTADOS

Seguem-se os resultados referentes às análises descritivas e inferencial dos dados obtidos.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

De início, 60 cães foram incluídos no estudo. Entretanto, excluíram-se os animais que não retornaram nas datas previstas para o acompanhamento, aqueles cujo óbito teve causa alheia ao objeto da pesquisa e aqueles que ainda vinham sendo avaliados, perfazendo um total de 15 animais. Assim, foram analisados 25 cães do grupo A (não tratado com carvedilol) e 20 do grupo B (tratado com carvedilol). A distribuição está apresentada na tabela 1.

Houve predominância de machos (71%) (Tabela 2). Com relação à raça, a mais freqüente foi Cocker Spaniel Inglês (17,78%), seguida do Doberman (15,56%),

Boxer (13,33%) e Dogue Alemão (13,33%) (Tabela 3). A faixa etária variou de 2 a 16 anos, com média de 8 anos e desvio-padrão de 2,9 anos (Tabela 4).

Tabela 1 – Distribuição amostral, segundo o grupo – São Paulo, 2002-2005

Grupo⁽¹⁾	N⁽²⁾	%
A	25	55,56
B	20	44,44
Total	45	100,00

(1) A - grupo não tratado com carvedilol; B - grupo tratado com carvedilol;

(2) número absoluto de animais

Tabela 2 – Distribuição amostral, segundo o sexo - São Paulo, 2002-2005

Sexo	N⁽¹⁾	%
Fêmea	13	28,89
Macho	32	71,11
Total	45	100,00

(1) número absoluto de animais

Tabela 3 – Distribuição amostral, segundo definição racial – São Paulo, 2002- 2005

Raça	N⁽¹⁾	%
Dogue Alemão	6	13,33
Labrador	1	2,22
Old English Sheepdog	4	8,89
Pastor Alemão	4	8,89
São Bernardo	1	2,22
Boxer	6	13,33
Cocker	8	17,78
Doberman	7	15,56
Mastim Napolitano	3	6,67
Rottweiler	1	2,22
Sem definição racial	3	6,67
Weimaraner	1	2,22
Total	45	100,00

(1) número absoluto de animais.

Tabela 4 – Estatísticas descritivas da idade (anos) dos cães por grupo e total – São Paulo – 2002-2005

Grupo⁽¹⁾	N⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
A	31	8,35	8	0,52	2,87	2	16
B	28	7,50	7	0,55	2,90	2	13
Total	59	7,95	8	0,38	2,89	2	16

(1) A: grupo não tratado com carvedilol; B: grupo tratado com carvedilol; (2) número absoluto de animais

A tabela 5a apresenta a distribuição de frequência da classe funcional de ambos os grupos. Observa-se que a maior parte dos animais foram admitidos em

classe funcional IV e que, com o decorrer do tempo, os animais melhoraram em relação à gravidade dos sintomas, tanto que, no tempo 4, a maioria dos cães estavam em classe funcional I. A tabela 5b mostra o mesmo resultado, considerando as classes funcionais I e II como grau “leve”, e a III e IV como grau “moderado/severo”.

Tabela 5a - Distribuição de freqüência da Classe Funcional da Insuficiência cardíaca (segundo a New York Heart Association), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

Classe Funcional⁽¹⁾	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
Classe I	1 (2,2%)	8 (23,5%)	4 (19,1%)	4 (44,5%)	4 (57,1%)
Classe II	6 (13,4%)	16 (47,1%)	12 (57,1%)	2 (22,2%)	1 (14,3%)
Classe III	10 (22,2%)	5 (14,7%)	2 (9,5%)	2 (22,2%)	1 (14,3%)
Classe IV	28 (62,2%)	5 (14,7%)	3 (14,3%)	1 (11,1%)	1 (14,3%)
Total	45	34	21	9	7

(1) classe I: o indivíduo apresenta atividade normal, sem fadiga, dispnéia ou tosse. O sopro cardíaco está presente à auscultação, sem qualquer outra manifestação clínica; classe II: o indivíduo não apresenta manifestações clínicas em repouso, porém uma atividade física ordinária causa fadiga, dispnéia ou tosse; classe III: o indivíduo é assintomático em repouso, porém uma atividade física mínima causa fadiga, dispnéia ou tosse; classe IV: os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva aparecem em repouso e são exacerbados com exercício físico

Tabela 5b - Distribuição de freqüência da classe funcional da insuficiência cardíaca (grau “leve” e grau “moderado/severo”), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

Classe funcional	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
Grau “leve”	7 (15,6%)	24 (70,6%)	16 (76,2%)	6 (66,7%)	5 (71,4%)
Grau “moderado/severo”	38 (84,4%)	10 (29,4%)	5 (23,8%)	3 (33,3%)	2 (28,6%)
Total	45	34	21	9	7

A tabela 6 apresenta a distribuição dos indivíduos de ambos os grupos, com relação ao ritmo de base. Observa-se que a fibrilação atrial foi bastante freqüente, perfazendo um total de 38% dos casos estudados. Do total de animais em fibrilação atrial 41% (7) eram do grupo A e 59% (10) do grupo B (Tabela 7).

Tabela 6 – Distribuição amostral, segundo o ritmo de base – São Paulo, 2002-2005

Ritmo⁽¹⁾	N⁽²⁾	%
sinusal	27	60
FA⁽¹⁾	17	38
TA⁽²⁾	1	2
Total	45	100

(1)FA: fibrilação atrial; TA: taquicardia atrial; (2) número absoluto de animais

Tabela 7 – Frequência de fibrilação atrial (FA), segundo o grupo – São Paulo, 2002-2005

Grupo⁽¹⁾	N⁽²⁾	%
A	7	41
B	10	59
Total	17	100

(1) A: grupo não tratado com carvedilol; B: grupo tratado com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Extrassístoles ventriculares e/ou atriais prematuras foram encontradas em 20 animais estudados, sendo que destes, nove faziam parte do grupo A e 11 do grupo B (Tabela 8).

Tabela 8 – Frequência de extrassístoles ventriculares e/ou atriais prematuras, segundo o grupo – São Paulo, 2002-2005

Grupo⁽¹⁾	N⁽²⁾	%
A	9	45
B	11	55
Total	20	100

(1)A: grupo não tratado com carvedilol; B: grupo tratado com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Foi realizada a estatística descritiva (média, mediana, erro padrão, desvio padrão, mínimo e máximo) de todas as variáveis quantitativas obtidas por meio do exame ecocardiográfico. As variáveis “índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo” (ESPL) e “índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo” (EDPL) foram analisadas em 44 e 43 cães, respectivamente, pois não foi possível a mensuração da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em todos os animais estudados. A razão E/A também foi obtida apenas em 22 animais devido ao grande número de indivíduos em fibrilação atrial, que é caracterizada pela ausência da onda A, ou taquicardia que impossibilitava a visualização da mesma. Os dados estão apresentados nas tabelas 9 a 22.

Tabela 9 – Estatística descritiva do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DDVEi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

DDVEi (cm/m²)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	6,87	6,92	7,03	7,68	6,93
Mediana	6,56	6,78	6,79	7,8	6,2
Erro Padrão	0,23	0,27	0,33	0,71	0,7
Desvio Padrão	1,57	1,59	1,51	2,14	1,85
Mínimo	4,2	4,1	4,6	4,8	4,1
Máximo	9,9	10,1	10,5	10,7	9,7

(1) número absoluto de animais

Tabela 10 – Estatística descritiva do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DSVEi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

DSVEi (cm/m²)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	5,78	5,63	5,66	6,13	5,42
Mediana	5,7	5,4	5,6	6,5	5,44
Erro Padrão	0,2	0,22	0,26	0,48	0,41
Desvio Padrão	1,37	1,27	1,21	1,45	1,09
Mínimo	3,2	3,3	4	4,2	3,4
Máximo	8,75	8,6	8,3	8,3	6,7

(1) número absoluto de animais

Tabela 11 – Estatística descritiva do índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (EDPL), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

EDPL	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	43,00	34,00	21,00	9,00	7,00
Média	8,91	8,43	8,58	7,89	8,17
Mediana	8,40	7,94	8,40	8,90	7,80
Erro Padrão	0,40	0,44	0,64	0,86	0,28
Desvio Padrão	2,64	2,57	2,94	2,59	0,75
Mínimo	3,50	3,00	2,15	2,20	7,59

(N) número absoluto de animais

Tabela 12 – Estatística descritiva do índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo (ESPL), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

ESPL	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	44	33	21	9	7
Média	5,29	5,01	4,76	5,10	4,58
Mediana	5,08	4,90	4,70	5,15	4,55
Erro Padrão	0,20	0,24	0,26	0,41	0,44
Desvio Padrão	1,35	1,36	1,21	1,22	1,15
Mínimo	2,40	2,90	3,00	3,20	3,10
Máximo	7,70	9,90	7,10	7,40	6,50

(1) número absoluto de animais

Tabela 13 – Estatística descritiva para a fração de encurtamento (FE) do ventrículo esquerdo, de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

FE (%)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	15,92	18,46	19,23	18,911	20,329
Mediana	15	17,35	19,4	17,5	16,5
Erro Padrão	0,75	0,79	1,25	1,864	3,055
Desvio Padrão	5,05	4,63	5,75	5,592	8,083
Mínimo	5	11	9	10,9	10,7
Máximo	25	28	33	27,2	31,4

(1) número absoluto de animais

Tabela 14 – Estatística descritiva da distância E-septo, de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

Distância E-septo (cm)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	2,05	1,87	1,78	2,04	1,85
Mediana	1,81	1,75	1,68	1,66	1,73
Erro Padrão	0,13	0,1	0,13	0,37	0,33
Desvio Padrão	0,87	0,56	0,6	1,12	0,87
Mínimo	0,71	0,9	1,1	1,1	1,06
Máximo	4,1	3	3,7	4,6	3,4

(1) número absoluto de animais

Tabela 15 – Estatística descritiva do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEI), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

TEVEi (ms)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	224,11	230,47	233,14	223,78	242,71
Mediana	223	232	239	225	239
Erro Padrão	4,48	3,76	4,66	5,2	8,07
Desvio Padrão	30,04	21,91	21,33	15,59	21,36
Mínimo	132	180	181	199	213
Máximo	307	280	270	248	281

(1) número absoluto de animais

Tabela 16 – Estatística descritiva da velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

VCFi (circ/s)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	0,75	0,91	1,01	1,13	1,17
Mediana	0,68	0,93	0,96	1,19	0,85
Erro Padrão	0,05	0,05	0,08	0,12	0,22
Desvio Padrão	0,35	0,31	0,36	0,37	0,58
Mínimo	0,19	0,29	0,38	0,6	0,7
Máximo	2,17	1,4	1,77	1,58	2,1

(1) número absoluto de animais

Tabela 17 – Estatística descritiva do volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

VEi (ml)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	22	9	6
Média	18,44	19,30	21,50	26,18	31,87
Mediana	16,60	18,20	19,90	27,20	30,21
Erro Padrão	1,36	1,60	1,88	3,40	2,92
Desvio Padrão	9,12	9,36	8,83	10,21	7,14
Mínimo	2,50	4,09	7,30	14,40	25,00
Máximo	39,70	35,70	37,70	44,30	45,50

(1) número absoluto de animais

Tabela 18 – Estatística descritiva da velocidade máxima da onda E (VE_{max}), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

VE_{max} (m/s)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	0,93	0,96	0,97	0,86	0,92
Mediana	0,89	0,96	0,93	0,84	0,91
Erro Padrão	0,05	0,05	0,06	0,08	0,1
Desvio Padrão	0,31	0,29	0,29	0,25	0,28
Mínimo	0,31	0,49	0,48	0,5	0,5
Máximo	1,53	1,5	1,77	1,22	1,3

(1) número absoluto de animais

Tabela 19 – Estatística descritiva do tempo de desaceleração da onda E (TDOE), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

TDOE (ms)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	32	21	9	7
Média	88,83	95,91	101,07	101,00	93,14
Mediana	83,00	87,00	92,00	100,00	87,00
Erro Padrão	3,50	4,51	6,75	8,33	8,82
Desvio Padrão	23,48	25,52	30,94	24,99	23,33
Mínimo	60,00	60,00	60,00	67,00	60,00
Máximo	160,00	150,00	180,00	146,00	130,00

(1) número absoluto de animais

Tabela 20 – Estatística descritiva da razão E/A, de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

Razão E/A⁽¹⁾	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽²⁾	22	14	8	5	4
Média	2,11	2,08	1,78	1,64	1,68
Mediana	2,12	1,78	1,42	1,90	1,93
Erro Padrão	0,16	0,26	0,32	0,35	0,42
Desvio Padrão	0,77	0,96	0,91	0,78	0,84
Mínimo	0,69	0,50	0,61	0,55	0,50
Máximo	4,10	3,90	3,30	2,50	2,36

(1) razão entre a velocidade máxima da onda E e da onda A.; (2) número absoluto de animais.

Tabela 21 – Estatística descritiva do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

TRIV (s)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	34	21	9	7
Média	0,07	0,07	0,06	0,08	0,08
Mediana	0,06	0,06	0,06	0,08	0,06
Erro Padrão	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02
Desvio Padrão	0,03	0,03	0,03	0,05	0,04
Mínimo	0,02	0,01	0,01	0,02	0,04
Máximo	0,16	0,15	0,12	0,18	0,14

(1) número absoluto de animais

Tabela 22 – Estatística descritiva para a frequência cardíaca (FC), de ambos os grupos, nos cinco tempos – São Paulo, 2002-2005

FC (bpm)	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4
N⁽¹⁾	45	45	44	42	42
Média	152,62	140,06	124,67	121,00	122,71
Mediana	140,00	133,50	122,00	126,00	128,00
Erro Padrão	6,39	3,07	6,76	10,23	14,38
Desvio Padrão	42,88	35,40	30,97	30,70	38,06
Mínimo	94,00	83,00	80,00	71,00	79,00
Máximo	280,00	240,00	173,00	155,00	192,00

(1) número absoluto de animais

5.2 ANÁLISE DE HOMOGENEIDADE

Pela análise de homogeneidade dos grupos, pode-se afirmar que ambos são homogêneos com relação ao sexo e à idade dos cães ($p > 0,05$). Assim, como

demonstrado na tabela 23, que trata da comparação da frequência dos grupos quanto ao sexo, observa-se que as fêmeas perfazem 32% do total de cães do grupo A e 25% do B. Os machos atingiram um percentual de 68% dos animais do A e 75% daqueles incluídos no grupo B. Por meio da aplicação do teste t-student, verificou-se que a frequência de machos e fêmeas entre os grupos não apresentava diferença significativa ($p\text{-valor}=0,607$). Quanto à idade, o grupo A apresentou média de 7,8 anos e o grupo B, 6,9 anos (tabela 24). Esta diferença também não foi significativa ($p\text{-valor}=0,280$).

Tabela 23 - Comparação da distribuição de frequência dos grupos com relação ao sexo dos cães- São Paulo, 2002-2005

		Grupo ⁽¹⁾		Total
		A	B	
SEXO	Fêmea	N	8	5
		%	32,00%	25,00%
	Macho	N	17	15
		%	68,00%	75,00%
Total		N	25	20
		%	100,00%	100,00%

(1) A: grupo não tratado com carvedilol; B: grupo tratado com carvedilol

$p\text{-valor} = 0,607$

Tabela 24 - Comparação dos grupos com relação à média de idade (anos) dos cães – São Paulo, 2002 -2005

Grupo⁽¹⁾	N⁽²⁾	Média	Desvio Padrão	p-valor
A	25	7,8	2,61	0,280
B	20	6,9	2,9	

(1) A: grupo não tratado com carvedilol; B: grupo tratado com carvedilol;(2) número absoluto de animais

5.3 ANÁLISE DE EVOLUÇÃO DOS GRUPOS AO LONGO DO TEMPO

Devido ao pequeno número de observações, optou-se pela exclusão do tempo 4 em todas as variáveis estudadas.

5.3.1 Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DDVEi)

A tabela 25 apresenta a análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea. O comportamento destas variáveis para ambos os grupos, no decorrer do tempo, está representado pelo gráfico de perfis das médias (Gráfico 1). As

características das amostras também estão apresentadas nos gráficos 2 e 3 (Box-plot e intervalo de confiança).

Tabela 25 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DDVEi) – São Paulo, 2002-2005

DDVEi (cm/m ²)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	7,13	7,60	0,30	1,52	4,2	9,9
	B	20	6,54	5,95	0,36	1,62	4,6	9,8
	Total	45	6,87	6,56	0,23	1,57	4,2	9,9
Tempo 1	A	16	7,17	6,90	0,34	1,35	4,7	10
	B	18	6,69	6,30	0,42	1,79	4,1	10,1
	Total	34	6,92	6,78	0,27	1,59	4,1	10,1
Tempo 2	A	11	6,99	6,90	0,35	1,16	4,9	9,2
	B	10	7,07	6,65	0,60	1,89	4,6	10,5
	Total	21	7,03	6,79	0,33	1,51	4,6	10,5
Tempo 3	A	5	7,80	7,80	0,91	2,04	5,1	10,7
	B	4	7,53	7,45	1,29	2,58	4,8	10,4
	Total	9	7,68	7,80	0,71	2,14	4,8	10,7

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 1 – Perfis médios do DDVEi entre os grupos, no decorrer do tempo estudado– São Paulo, 2002-2005

Gráfico 2 – Box-plot da variável DDVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 3 – Intervalos de confiança da variável DDVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Na análise da variável DDVEi não houve efeito de interação ($p > 0,05$), ou seja, as diferenças entre os grupos, se existissem, seriam independente do tempo ou as diferenças entre os tempos, se existissem, seriam independente do grupo. Não foi observado efeito de grupo ($p = 0,1952$), indicando que não existe diferença significativa entre eles com relação aos valores da variável DDVEi em todos os momentos. Observou-se efeito significativo do tempo apenas quando comparamos os tempos T_0 , T_1 e T_2 contra o tempo T_3 . A tabela 26 mostra as comparações entre os tempos. Verifica-se aumento dos valores do DDVEi no último tempo estudado (T_3) nos dois grupos.

Tabela 26 – Comparações realizadas entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável DDVEi – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre dos tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,9455
$T_0 \times T_2$	0,2999
$T_0 \times T_3$	0,0008*
$T_1 \times T_2$	0,1374
$T_1 \times T_3$	0,0006*
$T_2 \times T_3$	0,0015*

*estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

5.3.2 Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido pela superfície corpórea (DSVEi)

A tabela 27 apresenta a análise comparativa dos grupos ao longo do tempo com relação à variável DSVEi. O gráfico 4 representa o comportamento das médias de ambos os grupos no decorrer do tempo e os dados descritivos também estão demonstrados nos gráficos 5 e 6.

Tabela 27 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (DSVEi) – São Paulo, 2002-2005

DSVEi (cm/m ²)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	6,06	6,30	0,28	1,41	3,2	8,75
	B	20	5,42	5,10	0,28	1,26	3,5	8,1
	Total	45	5,78	5,70	0,20	1,37	3,2	8,75
Tempo 1	A	16	5,86	5,55	0,30	1,18	3,97	8,6
	B	18	5,43	5,14	0,32	1,34	3,3	8,21
	Total	34	5,63	5,40	0,22	1,27	3,3	8,6
Tempo 2	A	11	5,66	5,70	0,27	0,89	4,05	7,1
	B	10	5,66	5,30	0,49	1,54	4	8,3
	Total	21	5,66	5,60	0,26	1,21	4	8,3
Tempo 3	A	5	6,35	6,70	0,67	1,50	4,3	8,3
	B	4	5,85	5,75	0,78	1,56	4,2	7,7
	Total	9	6,13	6,50	0,48	1,45	4,2	8,3

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 4 – Perfis médios do DSVEi entre os grupos no decorrer do tempo estudado– São Paulo, 2002-2005

Gráfico 5 – Box-plot da variável DSVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 6 – Intervalos de confiança da variável DSVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Na análise da variável DSVEi houve efeito de interação ($p < 0,05$). Assim, realizou-se análise comparativa entre os grupos para cada tempo, separadamente. Não se observou diferença entre os grupos em nenhum dos momentos analisados (Tabela 28).

Tabela 28 – Comparações realizadas entre os grupos, para cada tempo em separado, com relação à variável DSVEi – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre Grupos	p-valor
grupo A x grupo B – Tempo 0	0,0997
grupo A x grupo B – Tempo 1	0,2891
grupo A x grupo B – Tempo 2	0,4665
grupo A x grupo B – Tempo 3	0,0585

O estudo da variável ao longo do tempo, para cada grupo separadamente mostrou efeito significativo do tempo quando o T_0 , T_1 e T_2 foram comparados com o T_3 , no grupo A Assim, observa-se que houve um aumento dos valores da variável DSVEi no terceiro momento no grupo não tratado com carvedilol. No grupo tratado com Carvedilol (B) não houve diferença significativa entre os tempos (Tabela 29).

Tabela 29 – Comparações entre os tempos, para cada grupo separadamente, com relação à variável DSVEi – São Paulo, 2002-2005.

Comparações	Grupo A p-valor	Grupo B p-valor
T0 X T1	0,2695	0,9097
T0 X T2	0,3508	0,6360
T0 X T3	0,0459*	0,2302
T1 X T2	0,8082	0,5268
T1 X T3	0,0066*	0,1286
T2 X T3	0,0007*	0,7485

*estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

5.3.3 Índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (EDPL)

Os valores descritivos para cada grupo, nos diferentes tempos, estão demonstrados na tabela 30. Estes dados estão melhor representados no gráfico de perfis médios (Gráfico 7), que apresenta o comportamento desta variável para cada grupo nos diferentes momentos estudados, no Box-plot e no gráfico de intervalos de confiança (Gráfico 8 e 9), respectivamente.

Tabela 30 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (EDPL) – São Paulo, 2002-2005

EDPL	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	24	8,77	8,66	0,52	2,53	3,50	12,70
	B	19	9,08	8,40	0,65	2,83	5,30	17,40
	Total	43	8,91	8,40	0,40	2,64	3,50	17,40
Tempo 1	A	16	8,52	7,80	0,82	3,26	3,00	17,20
	B	18	8,34	8,08	0,43	1,84	6,20	13,00
	Total	34	8,43	7,94	0,44	2,57	3,00	17,20
Tempo 2	A	11	7,77	6,99	1,02	3,40	2,15	13,70
	B	10	9,48	8,85	0,69	2,17	7,06	13,60
	Total	21	8,58	8,40	0,64	2,94	2,15	13,70
Tempo 3	A	5	6,75	8,30	1,33	2,97	2,20	9,10
	B	4	9,32	9,08	1,20	1,15	8,20	10,90
	Total	9	7,89	8,90	0,86	2,59	2,20	10,90

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 7 – Perfis médios da EDPL entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 8 – Box-plot da variável EDPL de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 9 – Intervalos de confiança da variável EDPL de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

No estudo da variável EDPL não houve efeito de interação ($p > 0,05$) e nem efeito de grupo ($p = 0,4045$), mostrando que os grupos não foram estatisticamente diferentes, em qualquer um dos momentos estudados. Comparando-se os tempos, observou-se diferença apenas T_0 e T_3 (Tabela 31)

Tabela 31 - Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável EDPL – São Paulo – 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,2262
$T_0 \times T_2$	0,6881
$T_0 \times T_3$	0,0257*
$T_1 \times T_2$	0,4712
$T_1 \times T_3$	0,2761
$T_2 \times T_3$	0,0744

*estatisticamente significativa $p < 0,05$

5.3.4 Índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo (ESPL)

A tabela 32 mostra a análise comparativa entre os grupos, no decorrer do tempo, com relação a esta variável. O gráfico de perfis das médias (gráfico10), o Box-plot e o gráfico de intervalos de confiança (gráficos11 e 12, respectivamente) representam os valores da tabela 32.

Tabela 32 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo (ESPL) – São Paulo, 2002-2005

ESPL	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	24	5,31	5,29	0,30	1,48	2,40	7,70
	B	20	5,26	4,85	0,27	1,20	3,60	7,00
	Total	44	5,29	5,08	0,20	1,35	2,40	7,70
Tempo 1	A	16	5,12	5,00	0,43	1,71	2,90	9,90
	B	17	4,91	4,89	0,23	0,96	3,60	6,90
	Total	33	5,01	4,90	0,24	1,36	2,90	9,90
Tempo 2	A	11	4,64	4,16	0,35	1,16	3,00	6,30
	B	10	4,89	4,73	0,41	1,31	3,30	7,10
	Total	21	4,76	4,70	0,26	1,21	3,00	7,10
Tempo 3	A	5	4,60	5,15	0,40	0,89	3,20	5,30
	B	4	5,73	5,63	0,70	1,40	4,30	7,40
	Total	9	5,10	5,15	0,41	1,22	3,20	7,40

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 10 – Perfis médios do ESPL entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 11 – Box-plot da variável ESPL de cada grupo nos quatro tempos estudados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 12 – Intervalos de confiança da variável ESPL de cada grupo nos quatro tempos estudados – São Paulo, 2002-2005

Na análise da ESPL não foram observados efeito de interação ($p > 0,05$) e efeito de grupo ($p = 0,8390$), indicando que não existe diferença significativa entre os grupos com relação aos valores do ESPL em todos os tempos, bem como não se observou efeito significativo do tempo, ou seja, independente do grupo não houve diferença significativa dos valores do ESPL ao longo do tempo estudado. Isto está demonstrado na tabela 33, onde se observam valores de p superiores a 0,05.

Tabela 33 – Comparação realizada entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável ESPL – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,3997
$T_0 \times T_2$	0,0890
$T_0 \times T_3$	0,4253
$T_1 \times T_2$	0,3306
$T_1 \times T_3$	0,8688
$T_2 \times T_3$	0,6342

5.3.5 Fração de encurtamento (FE)

A tabela 34 faz a análise comparativa dos valores referentes à fração de encurtamento (FE), valores estes representados nos gráficos 13, 14 e 15.

Tabela 34 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável fração de encurtamento (FE) – São Paulo, 2002-2005

FE (%)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	15,58	15,00	1,06	5,32	5	25
	B	20	16,34	16,50	1,07	4,80	9	23
	Total	45	15,92	15,00	0,75	5,05	5	25
Tempo 1	A	16	17,92	16,90	1,19	4,76	11	28
	B	18	18,94	17,70	1,08	4,60	13	27
	Total	34	18,46	17,35	0,79	4,63	11	28
Tempo 2	A	11	18,38	19,00	1,11	3,67	12	23
	B	10	20,16	21,50	2,38	7,52	9	33
	Total	21	19,23	19,40	1,25	5,75	9	33
Tempo 3	A	5	18,08	17,50	1,66	3,72	14,2	23,1
	B	4	19,95	20,85	3,95	7,90	10,9	27,2
	Total	9	18,91	17,50	1,86	5,59	10,9	27,2

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 13 – Perfis médios da FE entre os grupos, no decorrer do tempo, estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 14 – Box-plot da variável FE de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 15 – Intervalos de confiança da variável FE de cada grupo, nos quatro tempos estudados – São Paulo, 2002-2005

Na análise desta variável não houve efeitos de interação ($p>0,05$) e nem de grupo ($p=0,3914$), observando-se diferença apenas quando da comparação de T_0 com os demais tempos. Assim, verifica-se que houve um aumento dos valores da FE no primeiro momento, o que está demonstrado na tabela 35.

Tabela 35 – Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável FE – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,0012*
$T_0 \times T_2$	0,0010*
$T_0 \times T_3$	0,0070*
$T_1 \times T_2$	0,2404
$T_1 \times T_3$	0,3300
$T_2 \times T_3$	0,8439

5.3.6 Distância E-septo

A tabela 36 mostra a análise comparativa dos grupos em todos os tempos estudados com relação à distância E-septo. O gráfico de perfis (Gráfico 16) representa o comportamento desta variável para cada grupo, ao longo do tempo, e

os gráficos 17 e 18 são representativos dos valores referentes à estatística descritiva (Box-plot e intervalos de confiança).

Tabela 36 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à distância E-septo – São Paulo, 2002-2005

Distância E-septo (cm)	Grupo⁽¹⁾	N⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	2,13	1,91	0,21	1,04	0,71	4,1
	B	20	1,96	1,78	0,13	0,60	0,91	3,31
	Total	45	2,05	1,81	0,13	0,87	0,71	4,1
Tempo 1	A	16	1,87	1,81	0,17	0,70	0,9	3
	B	18	1,88	1,75	0,10	0,42	1,23	2,66
	Total	34	1,87	1,75	0,10	0,56	0,9	3
Tempo 2	A	11	1,73	1,72	0,14	0,45	1,1	2,3
	B	10	1,84	1,59	0,24	0,75	1,1	3,7
	Total	21	1,78	1,68	0,13	0,60	1,1	3,7
Tempo 3	A	5	1,63	1,24	0,30	0,68	1,1	2,5
	B	4	2,55	2,10	0,73	1,45	1,4	4,6
	Total	9	2,04	1,66	0,37	1,12	1,1	4,6

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 16 – Perfis médios da variável distância E-septo, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 17 – Box-plot da variável distância E-septo de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 18 – Intervalos de confiança da variável distância E-septo de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Na análise da distância E-septo, houve efeito de interação ($p < 0,05$), ou seja, a existência de diferenças entre os grupos depende do tempo estudado e a diferença entre os tempos dependem do grupo. Assim foi feito um estudo comparativo entre os grupos para cada tempo, separadamente, não sendo observada diferença entre os grupos A e B, conforme substanciado na tabela 37.

Tabela 37 – Comparações entre os grupos, para cada tempo estudado, com relação a distância E-septo – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os grupos	p-valor
grupo A X grupo B – Tempo 0	0,4792
grupo A X grupo B – Tempo 1	0,9990
grupo A X grupo B – Tempo 2	0,4489
grupo A X grupo B – Tempo 3	0,0945

Também foi feita a análise ao longo do tempo para cada grupo em separado. No grupo A, verificou-se diferença apenas quando da comparação do tempo T_0 com os tempos T_2 e T_3 . Assim, houve um aumento dos valores da distância E-septo no primeiro momento. Já no grupo B, observou-se diferença significativa entre os tempos T_2 e T_3 . A tabela 38 mostra as comparações entre os tempos para cada grupo.

Tabela 38 – Comparações entre os tempos, para cada grupo em separado, com relação à distância E-septo – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	Grupo A p-valor	Grupo B p-valor
$T_0 \times T_1$	0,3373	0,8046
$T_0 \times T_2$	0,0148*	0,7714
$T_0 \times T_3$	0,0045*	0,1901
$T_1 \times T_2$	0,2396	0,8714
$T_1 \times T_3$	0,2554	0,1821
$T_2 \times T_3$	0,6528	0,0372*

*estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

5.3.7 Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEi)

A tabela 39 mostra os valores descritivos da variável TEVEi para cada grupo e tempo estudado. O gráfico 19 apresenta o comportamento das variáveis, para cada grupo, no decorrer do tempo e os gráficos 20 e 21 descrevem os dados apresentados na tabela 39.

Tabela 39 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (TEVEi) – São Paulo, 2002-2005

TEVEi (s)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	222,04	219,00	7,35	36,74	132	307
	B	20	226,70	225,00	4,31	19,28	190	261
	Total	45	224,11	223,00	4,48	30,04	132	307
Tempo 1	A	16	227,63	226,00	4,85	19,39	180	268
	B	18	233,00	233,50	5,71	24,21	184	280
	Total	34	230,47	232,00	3,76	21,91	180	280
Tempo 2	A	11	225,45	227,00	6,41	21,28	181	248
	B	10	241,60	241,50	5,97	18,89	214	270
	Total	21	233,14	239,00	4,66	21,33	181	270
Tempo 3	A	5	227,80	230,00	3,38	7,56	218	236
	B	4	218,75	214,00	11,30	22,60	199	248
	Total	9	223,78	225,00	5,20	15,59	199	248

(1) A: não tratado com carvedilol; B: tratado com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 19 – Perfis médios do TEVEi, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 20 – Box-plot da variável TEVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 21 – Intervalos de confiança da variável TEVEi de cada grupo nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Analizando a variável TEVEi não se observou efeito de interação ($p > 0,05$). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (efeito de grupo com $p = 0,1882$) em nenhum dos momentos analisados. Ainda, independentemente do grupo, não se observou diferença do TEVEi ao longo do tempo estudado. A tabela 40 mostra as comparações entre os tempos.

Tabela 40 – Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável TEVEi – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,2560
$T_0 \times T_2$	0,1349
$T_0 \times T_3$	0,9935
$T_1 \times T_2$	0,6609
$T_1 \times T_3$	0,3611
$T_2 \times T_3$	0,2356

5.3.8 Velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi).

Os valores descritivos desta variável para cada grupo estão demonstrados na tabela 41. Os perfis médios entre os grupos, no decorrer do tempo estão representados no gráfico 22. Os gráficos 23 (Box-plot) e 24 (intervalos de confiança) descrevem os dados dispostos na tabela 41.

Tabela 41 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca (VCFi) – São Paulo, 2002-2005

VCFi (circ/s)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	0,79	0,68	0,08	0,42	0,19	2,17
	B	20	0,71	0,74	0,05	0,24	0,29	1,13
	Total	45	0,75	0,68	0,05	0,35	0,19	2,17
Tempo 1	A	16	0,92	0,96	0,08	0,32	0,46	1,36
	B	18	0,91	0,93	0,07	0,31	0,29	1,4
	Total	34	0,91	0,93	0,05	0,31	0,29	1,4
Tempo 2	A	11	0,99	0,96	0,08	0,27	0,58	1,45
	B	10	1,03	1,00	0,14	0,45	0,38	1,77
	Total	21	1,01	0,96	0,08	0,36	0,38	1,77
Tempo 3	A	5	1,01	1,11	0,13	0,28	0,65	1,33
	B	4	1,27	1,46	0,23	0,46	0,6	1,58
	Total	9	1,13	1,19	0,12	0,37	0,6	1,58

(1) A: não tratados com carvedilol. B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 22 – Perfis médios da VCFi, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Não se observou efeito de interação ($p > 0,05$) na análise da variável VCFi. Também não houve efeito de grupo ($p = 0,9850$), o que indica que não existe diferença significativa entre os grupos com relação a esta variável. Verificou-se efeito

significativo do tempo apenas quando se comparou T_0 com os demais tempos; Portanto, houve aumento dos valores da VCFi no primeiro momento. A tabela 42 apresenta as comparações entre os tempos.

Tabela 42 – Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável VCFi – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,0181*
$T_0 \times T_2$	0,0011*
$T_0 \times T_3$	0,0007*
$T_1 \times T_2$	0,1525
$T_1 \times T_3$	0,0573
$T_2 \times T_3$	0,3325

*estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

5.3.9 Volume de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea (VEi)

A análise comparativa dos valores descritivos da variável volume de ejeção (VEi) está demonstrada na tabela 43. O gráfico 25 representa os perfis médios desta variável para cada grupo ao longo do tempo estudado. A descrição dos valores dispostos na tabela 43 também foi realizada por meio de gráficos (gráfico 26 e 27).

Tabela 43 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi) – São Paulo, 2002-2005

VEi (ml/m ²)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	18,31	17,70	1,81	9,03	4,80	38,20
	B	20	18,60	16,25	2,12	9,48	2,50	39,70
	Total	45	18,44	16,60	1,36	9,12	2,50	39,70
Tempo 1	A	16	22,00	24,16	2,16	8,65	8,80	34,50
	B	18	16,90	15,03	2,25	9,53	4,09	35,70
	Total	34	19,30	18,20	1,60	9,36	4,09	35,70
Tempo 2	A	11	23,39	22,50	2,71	8,99	7,30	37,70
	B	11	19,61	16,70	2,61	8,66	9,01	34,20
	Total	22	21,50	19,90	1,88	8,83	7,30	37,70
Tempo 3	A	5	24,60	27,20	4,21	9,41	14,40	34,50
	B	4	28,15	26,35	6,13	12,27	15,60	44,30
	Total	9	26,18	27,20	3,40	10,21	14,40	44,30

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 25 – Perfis médios do VEi, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 26 – Box-plot da variável Vei de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 27 – Intervalos de confiança da variável Vei de ambos os grupos, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Analisando a variável VE_i, não se verificou efeito de interação ($p > 0,05$) e efeito de grupo ($p = 0,5183$), indicando que não existe diferença significativa entre os grupos em todos os momentos. Observou-se efeito significativo do tempo apenas quando T₀ foi comparado com T₃, isto é, houve aumento dos valores desta variável apenas no último momento. A tabela 44 mostra as comparações entre os tempos.

Tabela 44 – Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável VE_i – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
T ₀ X T ₁	0,5673
T ₀ X T ₂	0,3028
T ₀ X T ₃	0,0235*
T ₁ X T ₂	0,4716
T ₁ X T ₃	0,0734
T ₂ X T ₃	0,2110

*estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

5.3.10 Velocidade máxima da onda E (VE_{max})

Os valores descritivos da variável VE_{max} estão dispostos na tabela 45. O comportamento desta variável, para cada grupo, no decorrer do tempo, está apresentado no gráfico 28. O Box-plot e o gráfico de intervalos de confiança (Gráficos 29 e 30, respectivamente) descrevem os valores da tabela 45.

Tabela 45 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à velocidade máxima da onda E (VE_{max}) – São Paulo, 2002-2005

VE_{max} (m/s)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	0,89	0,89	0,05	0,27	0,31	1,36
	B	20	0,97	0,92	0,08	0,34	0,46	1,53
	Total	45	0,93	0,89	0,05	0,31	0,31	1,53
Tempo 1	A	16	1,01	0,97	0,07	0,29	0,52	1,5
	B	18	0,92	0,94	0,07	0,29	0,49	1,5
	Total	34	0,96	0,96	0,05	0,29	0,49	1,5
Tempo 2	A	11	0,97	0,94	0,08	0,26	0,6	1,52
	B	10	0,97	0,93	0,11	0,34	0,48	1,77
	Total	21	0,97	0,93	0,06	0,29	0,48	1,77
Tempo 3	A	5	0,86	0,84	0,10	0,22	0,58	1,14
	B	4	0,85	0,84	0,16	0,31	0,5	1,22
	Total	9	0,86	0,84	0,08	0,25	0,5	1,22

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 28 – Perfis médios da variável VE_{max} , entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 29 – Box-plot da variável VE_{max} de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005.

Gráfico 30 – Intervalos de confiança da variável VE_{max} de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Não se observou efeito de interação ($p > 0,05$) nesta variável, bem como não houve efeito de grupo ($p = 0,9183$), ou seja, não existe diferença significativa entre os grupos, com relação aos valores da $VE_{\max}$ em nenhum dos momentos. Não se verificou efeito significativo do tempo, o que indica que, independentemente do grupo, não houve diferença significativa dos valores da variável $VE_{\max}$ ao longo do tempo estudado. A tabela 46 apresenta as comparações entre os tempos.

Tabela 46 – Comparações entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável $VE_{\max}$ – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,6543
$T_0 \times T_2$	0,3927
$T_0 \times T_3$	0,1470
$T_1 \times T_2$	0,6329
$T_1 \times T_3$	0,0681
$T_2 \times T_3$	0,0568

5.3.11 Tempo de desaceleração da onda E (TDOE)

A tabela 47 mostra os valores descritivos da variável TDOE para cada grupo. O comportamento desta variável nos grupos A e B, no decorrer do tempo estudado, está apresentado no gráfico 31; os gráficos 32 e 33 descrevem os valores dispostos na tabela 47.

Tabela 47 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação ao tempo de desaceleração da onda E (TDOE) – São Paulo, 2002-2005.

TDOE (ms)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	88,90	80,00	5,30	26,49	60	160
	B	20	88,75	87,00	4,42	19,75	60	120
	Total	45	88,83	83,00	3,50	23,48	60	160
Tempo 1	A	15	95,40	83,00	7,33	28,40	63	150
	B	17	96,35	103,00	5,72	23,58	60	140
	Total	32	95,91	87,00	4,51	25,52	60	150
Tempo 2	A	11	97,68	92,00	8,72	28,92	60	150
	B	10	104,80	92,50	10,81	34,19	63	180
	Total	21	101,07	92,00	6,75	30,94	60	180
Tempo 3	A	5	108,00	105,00	12,54	28,04	77	146
	B	4	92,25	93,00	10,41	20,82	67	116
	Total	9	101,00	100,00	8,33	24,99	67	146

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 31 – Perfis médios da variável TDOE, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 32 – Box-plot da variável TDOE de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 33- Intervalos de confiança da variável TDOE, de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Na análise da variável TDOE não foi observado efeito de interação ($p>0,05$) e nem efeito de grupo ($p=0,8676$), ou seja, não existe diferença significativa entre os grupos, independentemente do tempo estudado. Verificou-se efeito significativo do tempo apenas quando se compararam os tempos T_0 com T_1 e T_2 . Assim, houve um aumento do tempo de desaceleração da onda E após três semanas de tratamento. A tabela 48 mostra as comparações entre os tempos.

Tabela 48 – Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável TDOE– São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,0145*
$T_0 \times T_2$	0,0458*
$T_0 \times T_3$	0,1380
$T_1 \times T_2$	0,2545
$T_1 \times T_3$	0,4080
$T_2 \times T_3$	0,8780

*estatisticamente significativa ($p<0,05$)

5.3.12 Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)

A tabela 49 apresenta os valores descritivos desta variável para os grupos A e B, que também estão representados nos gráficos 35 e 36. Os perfis médios estão representados no gráfico 34.

Tabela 49 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) – São Paulo, 2002-2005

TRIV (s)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	0,07	0,07	0,01	0,03	0,02	0,15
	B	20	0,07	0,06	0,01	0,03	0,03	0,16
	Total	45	0,07	0,06	0,01	0,03	0,02	0,16
Tempo 1	A	16	0,07	0,07	0,01	0,04	0,01	0,15
	B	18	0,07	0,06	0,01	0,03	0,03	0,14
	Total	34	0,07	0,06	0,01	0,03	0,01	0,15
Tempo 2	A	11	0,07	0,07	0,01	0,03	0,03	0,12
	B	10	0,06	0,06	0,01	0,03	0,01	0,11
	Total	21	0,06	0,06	0,01	0,03	0,01	0,12
Tempo 3	A	5	0,07	0,08	0,02	0,04	0,02	0,11
	B	4	0,11	0,09	0,03	0,05	0,06	0,18
	Total	9	0,08	0,08	0,02	0,05	0,02	0,18

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Gráfico 34 – Perfis médios da variável TRIV, entre os grupos, no decorrer do tempo estudado – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 35 – Box-plot da variável TRIV de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

Gráfico 36 – Intervalos de confiança da variável TRIV, de cada grupo, nos quatro tempos analisados – São Paulo, 2002-2005

O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) não apresentou efeito de interação ($p>0,05$) e nem efeito de grupo ($p=0,7869$), ou seja, não existe diferença significativa entre os grupos com relação aos valores do TRIV em nenhum dos momentos. Da mesma forma, não se observou efeito significativo do tempo. Assim, independentemente do grupo, não houve diferença significativa dos valores desta variável ao longo do tempo, conforme demonstrado na tabela 50.

Tabela 50 – Comparação entre os tempos, independentemente do grupo, com relação à variável TRIV – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os grupos	p-valor
$T_0 \times T_1$	0,4836
$T_0 \times T_2$	0,2373
$T_0 \times T_3$	0,5531
$T_1 \times T_2$	0,4505
$T_1 \times T_3$	0,3627
$T_2 \times T_3$	0,2407

5.3.13 Frequência cardíaca

As comparações entre os tempos com relação à frequência cardíaca foram feitas separadamente para o grupo A, para o grupo B e para o grupo A + grupo B. Observou-se diminuição estatisticamente significante da frequência cardíaca, na análise que envolveu ambos os grupos. Quando os grupos foram estudados em

separado, pode-se verificar que esta redução ocorreu principalmente no grupo A, não submetido ao tratamento com carvedilol. Não houve diferença significativa entre os tempos no grupo tratado. Também não houve diferença estatisticamente significativa quando os grupos foram comparados, em cada um dos tempos. Os valores descritivos da frequência cardíaca para cada grupo estão dispostos na tabela 51. As comparações, com o nível descritivo (valor de p) estão apresentadas na tabela 52 e 53.

Tabela 51 – Análise comparativa dos grupos, ao longo do tempo, com relação à frequência cardíaca (FC) – São Paulo, 2002-2005

FC (bpm)	Grupo ⁽¹⁾	N ⁽²⁾	Média	Mediana	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo 0	A	25	150,92	138,00	7,65	38,23	98	251
	B	20	154,75	144,50	10,96	49,01	94	280
	Total	45	152,62	140,00	6,39	42,88	94	280
Tempo 1	A	16	144,00	143,00	6,96	27,85	108	196
	B	18	136,11	130,00	9,76	41,4	83	240
	Total	34	140,06	133,50	3,07	35,40	83	240
Tempo 2	A	11	120,64	120,00	8,88	29,44	86	169
	B	10	129,10	138,00	10,61	33,57	80	173
	Total	21	124,67	122	6,76	30,97	80	173
Tempo 3	A	5	129,20	126,00	10,38	23,21	104	155
	B	4	125,20	113,50	19,64	39,28	71	145
	Total	9	121	126	10,23	30,70	71	155

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol; (2) número absoluto de animais

Tabela 52 – Comparações realizadas entre os tempos, considerando o total de animais estudados, e os grupos A (não tratados) e B (tratados) separadamente, com relação à frequência cardíaca (FC) – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os tempos	Ambos os grupos p-valor	Grupo A p-valor	Grupo B p-valor
T₀ X T₁	0,249	0,738	0,216
T₀ X T₂	0,021*	0,021*	0,149
T₀ X T₃	0,082	0,290	0,107
T₁ X T₂	0,107	0,042*	0,651
T₁ X T₃	0,149	0,281	0,277
T₂ X T₃	0,768	0,577	0,394

*estatisticamente significativa (p< 0,05)

Tabela 53 – Comparações realizadas entre os grupos, para cada tempo estudado, com relação à frequência cardíaca (FC) – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre os grupos	Grupo A x Grupo B p-valor
T₀	0,945
T₁	0,499
T₂	0,545
T₃	0,413

5.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Pode-se observar, pelo gráfico 37, que aos 86 dias a probabilidade do animal estar vivo é inferior a 50%. O tempo médio de sobrevivência foi de 136 dias, com intervalo de confiança de 95%, variando de 99 a 173 dias. Comparando-se as curvas de sobrevivência de cada grupo, separadamente, não houve diferença significativa entre ambas (p-valor = 0,1137) (Gráfico 38). Não obstante, observa-se, na tabela 54, que o tempo médio de sobrevida foi aproximadamente 45% maior para

o grupo B (tratado com carvedilol) do que para o grupo A (não tratado com carvedilol). Além disso, observando-se o gráfico 38, verifica-se que aos 365 dias, a probabilidade dos animais do grupo B (tratados com carvedilol) estarem vivos chega a aproximadamente 30% enquanto que no caso dos animais do grupo A (não tratados com carvedilol), esta fica ao redor de 10%

Gráfico 37 – Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para a amostra total de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática – São Paulo, 2002-2005

Gráfico
o 38 – Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática tratados e não tratados com carvedilol – São Paulo, 2002-2005

Tabela 54 – Análise de sobrevivência dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopáticas não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol - São Paulo, 2002-2005

Grupo ⁽¹⁾	Tempo médio de Sobrevida	Erro Padrão	Intervalo de Confiança de 94%
A	113	23	[68 ; 159]
B	164	29	[107 ; 221]

(1) A: não tratados com carvedilol; B: tratados com carvedilol

Realizada a comparação entre os grupos com relação ao óbito, verificou-se que 75% dos cães do grupo B (tratado com carvedilol) foram a óbito durante o período de estudo, contra 92% do grupo A (não tratado com carvedilol). Porém não

foi observada diferença estatística ($p=0,214$). No entanto, o poder do teste para a comparação de duas proporções (92% contra 75%) foi de apenas 40%.

Os números absolutos e os percentuais de animais vivos e mortos de ambos os grupos estão dispostos na tabela 55.

Tabela 55 – Comparação dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol, com relação ao óbito – São Paulo, 2002-2005

		Grupo ⁽¹⁾		Total
		A	B	
status	Vivo	N	2	5
		%	8,00%	25,00%
	Óbito	N	23	15
		%	92,00%	75,00%
Total	N	25	20	45
	%	100,00%	100,00%	100,00%

(1) A: não tratados com carvedilol, B: tratados com carvedilol.

5.5 ANÁLISE DE EVOLUÇÃO DA CLASSE FUNCIONAL AO LONGO DO TEMPO

Para que este estudo fosse possível, foi necessária a exclusão do tempo 3, devido ao pequeno número de observações.

Na análise da classe funcional de todos os animais, houve efeito de interação ($p<0,05$). Por isso, foram realizadas comparações entre os grupos, para cada tempo, separadamente. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas nos tempos T_1 e T_2 , onde se verifica que o grupo B (tratado

com carvedilol) apresentou um percentual menor de indivíduos na classe “moderada-severa”. Assim, embora ambos os grupos apresentassem distribuição semelhante entre as classes funcionais antes do início do tratamento, naqueles tratados com carvedilol a melhora com relação aos sintomas foi maior (Tabela 56 e Gráfico 39). A tabela 57 mostra as comparações entre os grupos para cada tempo.

Procedeu-se também a análise, ao longo do tempo, para cada grupo, em separado. Nos dois grupos, verificou-se efeito significativo do tempo quando o tempo T_0 foi comparado com T_1 e T_2 . Não houve diferença entre T_1 e T_2 em nenhum dos grupos. A tabela 58 apresenta as comparações entre os tempos para cada grupo.

Tabela 56 – Distribuição dos animais com cardiomiopatia dilatada, não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol, de acordo com a classe funcional, nos tempos T_0 , T_1 , e T_2 – São Paulo, 2002-2005

Classe Funcional	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2
Grupo A			
Leve	4 (16%)	8 (50%)	7 (63,6%)
Moderada/ Severa	21 (84%)	8 (50%)	4 (36,4%)
Total	25	16	11
Grupo B			
Leve	3 (15%)	16 (88,9%)	9 (90%)
Moderada/ Severa	17 (85%)	2 (11,1%)	1 (10%)
Total	20	18	10

Gráfico 39 – Distribuição dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, não tratados (grupo A) e tratados (grupo B) com carvedilol, de acordo com a classe funcional, no tempos T₀, T₁, e T₂ – São Paulo, 2002-2005

Tabela 57 – Comparações entre os grupos, para cada tempo, com relação à classe funcional – São Paulo, 2002-2005

Comparações entre Grupos	p-valor
Grupo A X Grupo B – Tempo 0	0,9267
Grupo A X Grupo B – Tempo 1	0,0061*
Grupo A X Grupo B – Tempo 2	0,0285*

*estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Tabela 58 – Comparações entre os tempos, para cada grupo, com relação à classe funcional – São Paulo, 2002-2005

Comparações	Grupo A p-valor	Grupo B p-valor
$T_0 \times T_1$	0,0135*	< 0,0001*
$T_0 \times T_2$	0,0046*	< 0,0001*
$T_1 \times T_2$	0,5114	0,7725

* estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

5.6 ANÁLISE COMPLEMENTAR

Quando da comparação das variáveis quantitativas indicadoras de função sistólica/diastólica e remodelamento ventricular, no tempo 0, com o *status* (vivo ou morto) ao final do estudo, observou diferença significativa ($p < 0,05$) apenas da variável volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea (VEi). Assim, os cães que sobreviveram apresentaram, em média, valores superiores de volume de ejeção quando comparados ao grupo de cães que morreram durante o estudo (Tabela 59).

Tabela 59 – Análise comparativa das médias/medianas das variáveis quantitativas antes do início do tratamento (T_0) com relação ao *status*, considerando todos os cães com cardiomiopatia dilatada idiopática estudados – São Paulo, 2002-2005

Variáveis T_0 ⁽¹⁾	<i>status</i>	N ⁽²⁾	Média	Desvio Padrão	p-valor t-Student
DDVEi	Vivo	7	7,08	1,823	0,991
	Óbito	38	6,83	1,549	
DSVEi	Vivo	7	5,78	1,44	0,698
	Óbito	38	5,78	1,37	
EDPL	Vivo	6	10,55	2,04	0,101
	Óbito	37	8,64	2,65	
ESPL	Vivo	7	5,72	1,27	0,362
	Óbito	37	5,20	1,36	
FE%	Vivo	7	16,91	4,356	0,575
	Óbito	38	15,73	5,198	
E-septo	Vivo	7	1,81**	x	0,584
	Óbito	38	1,85**	x	
TEVEi	Vivo	7	223**	x	0,416
	Óbito	38	221**	x	
VCFi	Vivo	7	0,90**	x	0,137
	Óbito	38	0,65**	x	
VEi	Vivo	7	24,75	10,42	0,045*
	Óbito	38	17,28	8,51	
VE_{max}	Vivo	7	0,943	0,37	0,879
	Óbito	38	0,923	0,30	
TDOE	Vivo	7	87,29	22,25	0,852
	Óbito	38	89,12	23,97	
TRIV	Vivo	7	0,07	0,03	0,934
	Óbito	38	0,07	0,04	

(1) DDVEi: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea; DSVEi: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo corrigido para a superfície corpórea; EDPL: índice de estresse diastólico da parede livre do ventrículo esquerdo; ESPL: índice de estresse sistólico da parede livre do ventrículo esquerdo; FE: fração de encurtamento; E-septo: distância E-septo; TEVEi: tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca; VCFi: velocidade de encurtamento circunferencial corrigida para a frequência cardíaca; VEi: volume de ejeção corrigido para a superfície corpórea; VE_{max}: velocidade máxima da onda E; TDOE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; (2) número absoluto de animais.

* estatisticamente significante $p < 0,05$; **mediana.

O estudo complementar constituído da análise de algumas variáveis que possam ter tido influência sobre o tempo de sobrevivência (modelo de Cox) mostrou que

as fêmeas, embora menos acometidas que os machos pela cardiomiopatia dilatada, apresentam menor taxa de sobrevida, o que acontece também em cães da raça Doberman. A idade também apresentou-se como um fator que interfere na sobrevida, ou seja, animais mais jovens sobrevivem por um tempo menor que os mais velhos.

Outro dado importante é que os indivíduos apresentados em classe funcional III e IV (moderada/severa) bem como aqueles que, ao ecocardiograma, possuem menor índice cardíaco (volume de ejeção corrigido x frequência cardíaca), têm prognóstico pior. Os dados referentes a esta parte do estudo estão dispostos na tabela 60.

Tabela 60 – Estimativas e níveis descritivos do modelo de Cox, mostrando a influência das covariáveis sobre a taxa de sobrevida dos cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, independentemente do tratamento instituído – São Paulo, 2002-2005

Covariável	Coeficiente	DP (coef)	Exp (coef)	IC (exp(coef);90%	p-valor
Sexo fêmea	-1,801	0,451	0,165	[0,079;0,347]	0,0001
Raça	2,097	0,736	8,145	[2,427;27,332]	0,0044
Doberman					
Raça outras	0,779	0,520	2,179	[0,927;5,124]	0,1300
Idade	-0,137	0,070	0,872	[0,778;0,978]	0,0500
CF I⁽¹⁾	1,529	0,788	4,614	[1,263;16,858]	0,0520
CFII⁽²⁾	1,840	0,849	6,294	[1,558;25,435]	0,0300
CFIII⁽³⁾	2,678	0,856	14,562	[3,563;59,514]	0,0018
IC⁽⁴⁾	-0,457	0,199	0,633	[0,456;0,879]	0,0220

(1) classe funcional I, segundo a New York Heart Association (NYHA); (2) classe funcional II, segundo a NYHA; (3) classe funcional III, segundo NYHA; (4) índice cardíaco

6 DISCUSSÃO

Embora, inicialmente, 60 animais tenham sido incluídos no presente estudo, 15 deles foram excluídos, quer devido à má adesão do proprietário à pesquisa, quer por morte não relacionada à cardiopatia em questão, ou porque o animal ainda estava em acompanhamento ao término da pesquisa.

Dos 45 cães que efetivamente participaram do estudo, 25 receberam o protocolo de tratamento convencional (grupo A) e 20 o tratamento convencional adicionado de carvedilol (grupo B).

Na totalidade, verificou-se maior prevalência da doença entre os machos (71,1%), como descrito na literatura (KITTLESON; KIENLE, 1998; SISSON et al., 1999). Entretanto, observou-se que o tempo de sobrevida das fêmeas é menor que o dos machos.

As raças mais freqüentemente acometidas foram Cocker Spaniel e Doberman, que são tradicionalmente reconhecidas como portadoras da doença, sendo que a última é até mesmo utilizada como modelo para o estudo desta cardiopatia em medicina humana e veterinária (SMUCKER et al, 1990). No presente estudo, observou-se que os animais da raça Doberman apresentam menor taxa de sobrevida, corroborando com a literatura, que, de acordo com Fuentes (2002), é a raça que tem pior prognóstico em comparação com as outras acometidas pela CMD.

A média de idade dos animais estudados foi de 7,95 anos (2-16 anos), o que também condiz com os dados de outros autores (KITTLESON; KIENLE, 1998; LARSSON et al., 2000;), e os cães mais jovens apresentaram menor tempo de sobrevida, dado semelhante ao encontrado por Tidholm et al. (1997).

No presente estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes dos indicadores de função diastólica, sistólica e remodelamento ventricular entre os grupos A e B, nos quatro momentos analisados. Entretanto, enquanto o grupo não tratado apresentou um aumento do DSVEi no decorrer do tempo, o mesmo não ocorreu no grupo tratado com carvedilol, o que pode ser interpretado como um efeito de atenuação deste fármaco sobre o remodelamento ventricular.

Muitos autores descrevem a ação benéfica do carvedilol sobre a função e remodelamento ventricular de pacientes humanos com insuficiência cardíaca de origem isquêmica ou não isquêmica, incluindo a cardiomiopatia dilatada. Palazzuoli et al. (2005), estudando os efeitos do carvedilol em pacientes humanos com CMD, observaram aumento da fração de ejeção, representando melhora na função sistólica, e redução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo após um ano. Kotlyar et al. (2004) também observaram redução dos diâmetros sistólico e diastólico do VE, bem como elevação da fração de ejeção, mas somente após dois anos de tratamento com este mesmo β -bloqueador. Chizzola et al. (2000), acompanhando pessoas com cardiomiopatia dilatada por um período de seis meses, verificaram que o grupo tratado com carvedilol apresentou aumento da fração de encurtamento e de ejeção, enquanto que no grupo não tratado houve redução destas variáveis. Contudo, este mesmo estudo não detectou variações nos diâmetros ventriculares, seja comparando os grupos ou os tempos. Quaife et al. (1996), num estudo com indivíduos com CMD de origem isquêmica e não isquêmica, tratados durante quatro meses, referiram aumento da fração de ejeção daqueles que receberam carvedilol, quando comparados ao grupo placebo. Esses autores não notaram diferença no volume diastólico do grupo tratado, mas observaram aumento no grupo placebo. Em

contrapartida, o volume sistólico diminuiu no grupo que recebia carvedilol e aumentou no grupo placebo. Estas variações que ocorrem nos volumes ventriculares têm importante papel nas diferenças observadas na fração de ejeção, uma vez que para a determinação desta utiliza-se um cálculo matemático que se baseia nestes volumes (vide material e método). Portanto, uma elevação da fração de ejeção que decorre do aumento do volume diastólico deve ser interpretada distintamente de um aumento que ocorre devido à diminuição do volume sistólico. A elevação do volume ventricular representa uma falta de adaptação e progressão de remodelamento cardíaco, considerado como de mau prognóstico. Assim, a fração de ejeção nunca deve ser utilizada, isoladamente, para interpretar a função sistólica do ventrículo esquerdo. O mesmo vale para a fração de encurtamento, pois é desta que deriva a fração de ejeção quando se utiliza o método de Teicholtz, como neste estudo.

A regressão do remodelamento ventricular, associada à melhora da fração de ejeção, também foi relatada por Katthar et al. (2001) quando o carvedilol foi instituído para o tratamento de pessoas com insuficiência cardíaca de grau leve a moderado, decorrente de cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas. O mesmo efeito foi referido por Cleland et al. (2003), no estudo CHRISTMAS, Cappomola et al. (2000) e Remme et al. (2004) e Rahko (2005).

Quanto à ação deste fármaco sobre a função diastólica, Pallazuolli et al. (2005) observaram melhora no padrão de relaxamento ventricular após quatro meses de tratamento com carvedilol, precedendo o aumento da fração de ejeção, que ocorreu após um ano. Bergström et al. (2004), estudando pessoas com insuficiência cardíaca decorrente de disfunção diastólica e tratadas com carvedilol durante seis meses, mostraram que esse fármaco determina a normalização do padrão E/A, porém, não verificaram mudanças significantes no tempo de

desaceleração da onda E e TRIV. De forma semelhante, Capomolla et al. (2000) observaram que pacientes tratados alteraram a relação E/A, para um padrão “menos restritivo”, ou seja, houve aumento da velocidade da onda A e diminuição da onda E; além de um aumento no tempo de desaceleração da onda E. Já no estudo realizado por Rahko (2005), incluindo 33 pacientes humanos com cardiomiopatia dilatada tratadas com carvedilol e acompanhadas durante um período de 36 meses, não se observaram alterações relativas ao padrão de enchimento ventricular durante todo estudo.

O fato das variáveis indicadoras das funções sistólica e diastólica não se apresentarem estatisticamente diferentes entre os grupos, no presente estudo, pode ser atribuído ao pequeno número de cães, principalmente em momentos posteriores ao início do tratamento. Muitos animais foram admitidos em classe funcional IV, sendo elevado o número de óbitos, tanto que, ao final do estudo, restaram apenas sete. Este baixo número de indivíduos, associado à grande proporção do desvio-padrão pode, em grande parte, ser responsável pela falta de resultado significativo. Além disso, a maioria dos estudos realizados em seres humanos utiliza elevação progressiva da dose dos β -bloqueadores, o que não foi feito nesta pesquisa. Optou-se por uma dose fixa, principalmente pela dificuldade de controlar os efeitos adversos concernentes ao uso de β -bloqueadores nos pacientes caninos. Em seres humanos, os principais efeitos adversos são tontura, bradicardia, hipotensão e agravamento dos sintomas. Destes, os únicos parâmetros, que poderiam ser utilizados com razoável confiabilidade, seriam a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica. Mesmo assim, os valores obtidos durante o exame no hospital veterinário podem não refletir o que realmente acontece quando o animal não é submetido a nenhum tipo de estresse. Seria difícil relacionar a piora dos sintomas à

ação do medicamento, uma vez que o agravamento pode fazer parte da evolução natural da doença. O estudo de Uechi et al. (2002) foi importante na determinação da dose utilizada (0,3 mg/kg). Estes autores estudaram os efeitos do carvedilol sobre frequência cardíaca, variáveis hemodinâmicas e função renal de cães normais e com insuficiência cardíaca, decorrente de regurgitação mitral iatrogênica, e observaram que a dose de 0,4 mg/kg induz a diminuição da função renal. Uma vez que os cães incluídos no trabalho já apresentam diminuição da perfusão renal, devido ao baixo débito, deu-se primazia a uma dose menor, que não comprometesse a função renal. Além disto, os citados autores referem que os efeitos bloqueadores β -adrenérgicos já podem ser observados com a dose de 0,2 mg/kg (UECHI et al., 2002).

Algumas das variáveis ecocardiográficas estudadas apresentaram mudanças no decorrer do tempo, independentemente do grupo a que pertenciam. Foi assim com o índice de estresse diastólico do ventrículo esquerdo, o qual, considerando-se a totalidade dos animais, apresentou aumento após seis meses de tratamento. Na verdade, esta variável é uma representante do remodelamento ventricular e, por conseguinte, a sua redução indica um menor diâmetro ventricular e/ou maior espessura da parede, durante a diástole, refletindo a reversão do remodelamento. O aumento da EDPL é justificada pelo aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, que ocorreu no mesmo período. É provável que estas variações se devam à evolução natural da doença e não a qualquer um dos fármacos utilizados.

Verifica-se que a fração de encurtamento apresentou elevação a partir do primeiro momento (T_1). Uma vez que esta variável é dependente de contratilidade, pós-carga e pré-carga, pode-se atribuir este aumento ao efeito inotrópico positivo da digoxina, à diminuição da pós-carga, induzida pelos inibidores da ECA e,

adicionalmente, no período correspondente a seis meses de tratamento, ao maior diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo que ocorreu em ambos os grupos. A distância E-septo também apresentou diferença significativa, sendo que no grupo não tratado com carvedilol houve diminuição após três semanas de tratamento e, no grupo tratado, houve aumento decorridos seis meses de terapia. Esperava-se um resultado inverso, porém essa variável é bastante dependente da pressão intraventricular, além do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, e as variações desta poderiam explicar as diferenças observadas com o decorrer do tempo. Neste estudo, entretanto, não foram realizadas mensurações de pressões intracavitárias de forma invasiva, necessárias para confirmar esta hipótese.

Outra variável utilizada para acessar a função sistólica é a velocidade de encurtamento circunferencial, teoricamente relacionada à fração de encurtamento. Observou-se o mesmo tipo de comportamento entre ambas. A VCFi também apresentou elevação a partir de três semanas de tratamento, independentemente do grupo. Tal qual ocorreu com a fração de encurtamento, esse efeito pode ter sido provocado pelo uso de digitálico, que causa elevação da contratilidade e pelos inibidores da ECA, que, por meio de suas propriedades vasodilatadoras, determinam a diminuição da pós-carga, ocasionando o aumento da velocidade de encurtamento das fibras miocárdicas. Correlacionado ao débito cardíaco, o volume de ejeção apresentou diferença entre o início e após seis meses de tratamento, independentemente do protocolo terapêutico utilizado. Por se tratar também de um indicador de função sistólica, pode-se deduzir que esta elevação se deve ao tratamento comum aos dois grupos, como o observado no caso da fração de encurtamento e velocidade de encurtamento circunferencial.

Das variáveis representativas da função diastólica do ventrículo esquerdo, a única que mostrou diferença significativa no decorrer do estudo foi o tempo de desaceleração da onda E, que apresentou elevação aos três meses de tratamento. Em sendo um resultado positivo, indica melhora no relaxamento ventricular, porém, como foi observado em ambos os grupos, não se pode afirmar que o carvedilol foi o responsável pela melhora da função diastólica, utilizando-se esta variável como indicadora. Deve-se lembrar também, que pressões intra-atriais e intraventriculares têm influência sobre o fluxo transmitral. Assim, o uso dos inibidores da ECA e até mesmo do carvedilol, com sua ação vasodilatadora, podem ter provocado diminuição das pressões intracavitárias, levando à redução do tempo de desaceleração da onda E.

Na realidade, a análise da função diastólica foi comprometida, pois aproximadamente 28% dos animais estudados estavam em fibrilação atrial, o que dificultou a interpretação do fluxo transmitral.

O presente trabalho demonstrou que o grupo tratado com carvedilol apresentou tempo médio de sobrevida 45% maior do que o grupo não tratado com o fármaco em questão. Embora a análise estatística indique apenas tendência a um maior tempo de sobrevida no grupo tratado, a observação cuidadosa das curvas de sobrevivência permite notar que os animais incluídos no protocolo convencional foram a óbito em menor tempo. Além disso, verifica-se que aos 12 meses, a probabilidade do animal tratado com carvedilol estar vivo chega a aproximadamente 30%, enquanto que no grupo não tratado esta se reduz a aproximadamente 10%. Tais observações indubitavelmente têm importante relevância clínica. Certamente uma amostra maior levaria a comprovação estatística destes dados.

Com a finalidade de facilitar a análise, optou-se por agrupar os animais em classe funcional I e II, denominando-os como indivíduos com sintomas “leves”, e o mesmo foi feito com aqueles em classe funcional III e IV, inserindo-os num grupo de sintomas “moderados/severos”, à semelhança do estudo de Rihal et al. (1994). A avaliação da evolução dos grupos com relação aos sintomas mostrou que, não obstante ambos tenham sido constituídos por indivíduos com sintomas “moderados/severos” em igual proporção no primeiro momento, a taxa de evolução favorável foi maior no grupo tratado do que no não tratado. Após três meses de tratamento, 38% dos animais que receberam tratamento convencional ainda apresentavam sintomas “moderados/severos”, enquanto que no grupo submetido ao tratamento com carvedilol apenas 10% mostravam esta mesma gravidade em relação aos sintomas. O fato das proporções de animais com sintomas “moderados/severos” serem semelhantes antes do início do tratamento torna este resultado mais confiável, pois conforme observado indivíduos em classe funcional III e IV apresentam maior risco de óbito.

Muitos estudos relatam o efeito favorável do carvedilol sobre os sintomas e a mortalidade de seres humanos com insuficiência cardíaca crônica devido à disfunção sistólica, incluindo a cardiomiopatia dilatada.

Azeka et al. (2002) estudaram 22 crianças com fração de ejeção abaixo do limite de normalidade e verificaram que, no grupo de indivíduos submetidos ao tratamento com o carvedilol, houve melhora da classe funcional e maior taxa de retirada da lista de transplantes. Krum et al. (1995) detectaram menor risco de morte e de piora dos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca em pessoas tratadas com esse fármaco. Resultados semelhantes foram obtidos por Chizzola et al. (2000),

Collucci et al. (1996) e Packer et al. (2002), sendo que este último grupo autor fez parte de um grande estudo multicêntrico (COPERNICUS).

Alguns estudiosos atribuem os efeitos benéficos do carvedilol sobre os sintomas e mortalidade cardíaca à sua ação positiva sobre a função sistólica e/ou diastólica e reversão do remodelamento ventricular, particularmente a redução do diâmetro e volume sistólico final do ventrículo esquerdo. A associação entre maior fração de ejeção, menor volume sistólico, melhora dos sintomas e diminuição da taxa de mortalidade, observada em indivíduos tratados com carvedilol, foi descrito por Azeka et al. (2002), Arnold et al. (2003), Bristow et al. (1996), Collucci et al. (1996) e Khattar et al. (2001). Metra et al. (2003) e Krum et al. (1995) também observaram correlação entre função sistólica, sintomas e mortalidade, utilizando o volume de ejeção e o índice cardíaco como variáveis de função sistólica, além da fração de ejeção.

Chizzola et al. (2000) observaram aumento da fração de encurtamento e de ejeção do ventrículo esquerdo em indivíduos tratados com carvedilol, mas não verificaram diminuição dos diâmetros ventriculares quando compararam os grupos e os tempos. Mesmo não observando ação do fármaco sobre o remodelamento ventricular, os autores detectaram uma melhora da classe funcional no grupo tratado, ou seja, os sintomas não foram relacionados ao remodelamento ventricular. A falta de correlação entre sintomas/mortalidade e fração de ejeção está descrita no trabalho de Cleland et al. (2003) – CHRISTMAS, que mostrou que, apesar do aumento desta variável nos indivíduos tratados com carvedilol, não houve melhora dos sintomas ou redução da taxa de mortalidade.

Capomolla et al. (2000), em seu estudo incluindo 45 pacientes humanos com insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatias isquêmicas e não isquêmicas,

observaram que os indivíduos tratados com carvedilol apresentaram melhora da função diastólica, traduzida por um padrão menos restritivo do fluxo transmitral e aumento do tempo de desaceleração da onda E e estes indicadores foram associados ao prognóstico. Por outro lado, Bergström et al. (2004), muito embora tenham encontrado melhora da função diastólica em pessoas tratadas com o fármaco, notaram piora da classe funcional dos mesmos, atribuída principalmente aos efeitos adversos do β -bloqueador.

Independentemente do tratamento utilizado, alguns trabalhos descrevem valores prognósticos de variáveis ecocardiográficas em pacientes com insuficiência cardíaca devido à cardiomiopatia dilatada, entre outras causas. Rihal et al. (1994), num estudo com seres humanos com cardiomiopatia caracterizada por baixa fração de ejeção, observaram que os marcadores de função diastólica correlacionam-se com os sintomas, ao passo que aqueles representativos da função sistólica correlacionam-se com a sobrevida. Segundo Hara et al. (1999), a fração de encurtamento tem alto valor preditivo para a mortalidade de pessoas com cardiomiopatia dilatada e os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo não influem na taxa de sobrevida. Resultados opostos foram obtidos por Douglas et al. (1999), também estudando seres humanos com CMD; os autores não observaram associação entre sobrevida e função sistólica, mas seus dados mostraram que o grupo de indivíduos com maior diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (>7,6 cm) apresentavam maior taxa de mortalidade. Trabalhos realizados com cães com cardiomiopatia dilatada (MONNET et al, 1995; TIDHOLM et al., 1997) falharam em detectar influência da fração de encurtamento e diâmetros ventriculares sobre a sobrevida.

Vanoverscheld et al. (1990) referem que os indicadores de função diastólica se correlacionam melhor com a classe funcional do que aqueles representativos da função sistólica, da mesma forma que Werner et al. (1993). Pinamonti et al. (1993) provaram que o padrão restritivo de enchimento ventricular é um forte indicador de maior mortalidade e necessidade de transplante cardíaco.

No presente trabalho, apenas o volume de ejeção, relacionado diretamente ao índice cardíaco (débito cardíaco/superfície corpórea), ambos obtidos pelo Doppler, apresentou correlação com o tempo de sobrevida, ou seja indivíduos com os valores mais altos destas variáveis apresentaram maior tempo de sobrevida. Acredita-se que estes sejam indicadores mais sensíveis para a análise global da função sistólica do ventrículo esquerdo. Morcerf (1996) refere que mesmo com limitações concernentes à metodologia, a avaliação do volume de ejeção e índice cardíaco pelo Doppler são mais fiéis do que aqueles que utilizam o eco uni ou bidimensional para análise de função sistólica. Nenhuma das variáveis indicadoras do remodelamento ventricular e função diastólica apresentaram efeito sobre a taxa de sobrevida.

Não é possível afirmar, com este estudo, que a melhora da classe funcional e, até mesmo, a tendência a um maior tempo de sobrevida, observada no grupo de animais tratados com carvedilol, sejam decorrentes de um efeito favorável deste fármaco sobre as funções sistólica e diastólica ventriculares, muito embora se tenha observado um efeito de atenuação do remodelamento ventricular. Apesar de alguns autores atribuírem a melhora clínica promovida pelo carvedilol à redução da frequência cardíaca induzida pelos β -bloqueadores, não se observou diferença com relação à esta variável, ao longo do tempo, nos animais tratados com carvedilol.

Na verdade, os mecanismos que provocam as ações benéficas do carvedilol sobre os sintomas e o tempo médio de sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca não estão completamente esclarecidos. Embora Colucci et al. (1996) afirmem que um deles seja a prevenção e a reversão da disfunção e remodelamento miocárdico mediado pelo sistema adrenérgico, o carvedilol possui propriedades adicionais como o bloqueio α -adrenérgico, atividade anti-oxidante e efeitos anti-endotelina, que podem incrementar a sua habilidade em atenuar os efeitos adversos do sistema nervoso simpático sobre a circulação (DANDONA et al., 2000; FEUERSTEIN; RUFFOLO Jr., 1995). Estas ações adicionais podem ser particularmente importantes nos casos de insuficiência cardíaca grave e serem responsáveis pelas diferenças entre os efeitos do carvedilol e de outros β -bloqueadores, como o bucindolol, sobre a taxa de mortalidade e sintomas (DOMANSKI et al., 2003).

Acredita-se que um número maior de indivíduos, bem como o ajuste gradual da dose do carvedilol, permitiria reconhecer uma diferença maior entre os grupos, tratado e não tratado com carvedilol, com relação à taxa de sobrevida e aos indicadores de função sistólica e diastólica.

7 CONCLUSÕES

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

- o carvedilol não interferiu nos indicadores ecocardiográficos de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo;
- o carvedilol determinou a estabilização do processo de remodelamento ventricular, representado pelo diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo;
- os indivíduos submetidos ao tratamento com carvedilol, na dose de 0,3 mg/kg, apresentaram maior tempo médio de sobrevida, embora não haja diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida dos animais tratados e não tratados;
- animais do grupo B (tratado com carvedilol) apresentaram melhora mais evidente da classe funcional que os do grupo não tratado (grupo A);
- animais da raça Doberman e os do sexo feminino apresentam taxa de sobrevida menor;
- quanto maior a idade e o volume de ejeção/índice cardíaco, menor o risco de óbito;
- quanto maior a classificação funcional, maior o risco de óbito.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, J. Beta-blockade in the management of systolic dysfunction. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1157-1170, 2004.
- ANDERSSON, B.; CAIDAH, K.; DI LENARDA, A.; WARREN, S. E.; GOSS, F.; WALDENSTRÖM, A.; PERSSON, S.; WALLENTIN, I.; HJALMARSON, A.; WAAGSTEIN, F. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic β -blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Circulation**, v. 94, p. 673-682, 1996.
- ARMITAGE, P., BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3. ed. Oxford: Blackwell Science, 1994.
- ARNOLD, R. H. ; KOTLYAR, E.; HAYWARD, C.; KEOGH, A.M.; MACDONALD, P.S. Relation between heart rate, heart rhythm, and reverse left ventricular remodelling in response to carvedilol in patients with chronic heart failure: a single centre, observational study. **Heart**, v. 89, p. 293-298, 2003.
- ATKINS, C. E.; SNYDER, P. S. Systolic time intervals and their derivatives for evaluation of cardiac function. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, p. 55-63, 1992.
- AZEKA, E.; RAMIRES, J. A. F.; VALLER, C.; BOCCHI, E. A. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. **Journal of American College of Cardiology**, v. 40, p. 2034-2038, 2002.
- BATLOUNI, M.; RAMIRES, J. A. F. Bloqueadores Beta-Adrenérgicos. In: Batlouni, M., Ramires, J. A. F. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 195-220
- BENCH STUDY GROUP. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, long-term clinical trial. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 1, p. 7-18, 1999.
- BERGSTRÖM, A.; ANDERSSON, B.; EDNER, M.; NYLANDER, E.; PERSSON, H.; DAHLSTRÖM, U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). **The European Journal of Heart Failure**, v. 6, p. 453-461, 2004.
- BONAGURA, J. D. Congestive heart failure in the dog and the cat. In: ETTINGER/BONAGURA e os recentes avanços da cardiologia veterinária. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia Veterinária, 1997. p. 1-20. Apostila.
- BONAGURA, J. D.; MILLER, M.; DARKE, P. G. G. Doppler echocardiography I. **Veterinary Clinics of North America**, v. 28, n. 6, p. 1325-1359, 1998.

BOON, J. A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 478 p.

BRISTOW, M. R.; GILBERT, E. M.; ABRAHAM, W. T.; ADAMS, K. F.; FOWLER, M. B.; HERSHBERGER, R. E.; KUBO, S. H.; NARAHARA, K. A.; INGERSOLL, H.; KRUEGER, S.; YOUNG, S.; SHUSTERMAN, N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. **Circulation**, v. 94, p. 2807-2816, 1996.

BROWN, D. J.; KNIGHT, D. H.; KING, R. R. Use of pulsed-wave Doppler echocardiography to determine aortic and pulmonary velocity and flow variables in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 4, p. 543-550, 1991.

BRYG, R. J.; WILLIAMS, G. A.; LABOVITZ, A. J. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. **American Journal of Cardiology**, v. 59, p. 971-974, 1987.

BUCHANAN, J. W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 206, n. 2, p. 194-199, 1995.

CALVERT, C. A.; MEURS, K. CVT update: Doberman Pinscher occult cardiomyopathy. In: BONAGURA, J.D. **Kirk's Current veterinary therapy XIII - Small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000, p. 756-760

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

CAPOMOLLA, S.; FEBBO, O.; GNEMMI, M.; RICCARDI, F.; OPASICH, C.; CAPOROTTONDI, A.; MORTARA, A.; PINNA, G.; COBELLI, F. b-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. **American Heart Journal**, v. 139, p. 596-608, 2000.

CHIZZOLA, P. R.; FREITAS, H. F. G.; CALDAS, M. A.; COSTA, J. M.; MENEGHETTI, C.; MARINHO, N. V. S.; MANSUR, A. J.; RAMIRES, J. A. F.; BOCCHI, E. A. Efeitos do carvedilol na insuficiência cardíaca por cardiomiopatia dilatada. Resultado de estudo duplo-cego, randômico, com grupo placebo-controle (estudo CARIBE). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 74, n. 3, p. 233-237, 2000.

CLELAND, J. G. F.; PENNELL, D. J.; RAY, S. F.; COATS, A. J.; MACFARLANE, P. W.; MURRAY, F. D.; MULE, J. D.; VERED, Z.; LAHIRI, A. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. **Lancet**, v. 362, p. 14-21, 2003.

COLUCCI, W. S.; PACKER, M.; BRISTOW, M. R.; GILBERT, M.; COHN, J. N.; FOWLER, M. B.; KRUEGER, S. K.; HERSHBERGER, R.; URETSKY, B. F.; BOWERS, J. A.; SACKNER-BERNSTEIN, J. D.; YOUNG, S. T.; HOLCSLAW, T. L.; LUKAS, M. A. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptom of heart failure. **Circulation**, v. 94, p. 2800-2806, 1996.

DANDONA, P.; KARNE, R.; GHANIM, H.; HAMOUDA, W.; ALJADA, A.; MAGSINO, C.H. Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to amino acids. **Circulation**, v. 101, p. 122-124, 2000.

DARKE, P. G. G.; FUENTES, V. L.; CHAMPION, S. R. Doppler echocardiography in canine congestive cardiomyopathy. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 11., 1993. **Proceedings...** p. 531-534.

DOMANSKI, M. J.; KRAUSE-STEINRAUF, H.; MASSIE, F. M.; DEEDWANIA, P.; FOLLMANN, D.; KOVAR, D.; MURRAY, D.; RON, O.; ROSENBERG, Y.; YOUNG, J.; ZILE, M.; EICHHORN, E. A comparative analysis of the results from 4 trials of b-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. **Journal of Cardiac Failure**, v. 9, n. 5, p. 354-362, 2003.

DOUGLAS, P. S.; MORROW, R.; IOLI, A.; REICHEK, N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. **Journal of American College of Cardiology**, v. 13, p. 311-315, 1989.

D'URSO, F.; LARSSON, M. H. M. A. Determination of arterial pressure by indirect oscillometric method in healthy, cardiac, and nephropathic dogs. In: CONGRESSO DA ASSOCIAÇÃO MUNDIAL DE MEDICINA VETERINÁRIA DE PEQUENOS ANIMAIS, 23., 1998, Buenos Aires. **Anais...** Argentina: 1998. p. 752.

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

ELLIOT, P. Cardiomyopathy: diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. **Heart**, v. 84, p. 106-112, 2000.

FEUERSTEIN, G. Z.; RUFFOLO JR, R. R. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. **European Heart Journal**, v. 16, p. 38-42, 1995. Supplement F.

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

GABER, C. Normal pulsed Doppler flow velocities in adult dogs. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 5., 1987. **Proceedings...**, 1997. p. 923.

HARA, Y.; HAMADA, M.; HIWADA, K. Left ventricular end-systolic wall stress is a potent prognostic variable in patients, with dilated cardiomyopathy. **Japanese Circulation Journal**, v. 63, p. 196-200, 1999.

HARRISON, M. R.; CLIFTON, D.; PENNELL, A.; DEMARIA, A. N.; CATER, A. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity pattern assessed by doppler echocardiography in normal subjects. **American Journal of Cardiology**, v. 67, p. 622-627, 1991.

ISAAZ, K.; PASIPOULARIDES, A. Noninvasive assesment of intrinsic ventricular load dynamics in dilated cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 17, p. 112-121, 1990.

KHATTAR, R. S.; SENIOR, R.; SOMAN, P.; VAN DER DOES, R.; LAHIRI, A. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failures: comparative and combined effects of captopril and carvedilol. **American Heart Journal**, v. 142, p. 704-713, 2001.

KIM, M. H.; DEVLIN, W. H.; DAS, S. K.; PETRUSHA, J.; MONTGOMERY, D.; STARLING, M. R. Effects of β -adrenergic blocking therapy on left ventricular diastolic relaxation properties in patients with dilated cardiomyopathy. **Circulation**, v. 100, p. 729-735.

KIRBERGER, R. M.; BLAND-VAN DEN BERG, P.; DARAZS, B. Doppler echocardiography in the normal dog: part I - Velocity findings and flow patterns. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 33, n. 6, p. 370-379, 1992a.

KIRBERGER, R. M.; BLAND-VAN DEN BERG, P.; GRIMBEEK, R.J. Doppler echocardiography in the normal dog: part II - factors influencing blood flow velocities and a comparison between left and right heartl blood flow. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 33, n. 6, p. 380-386, 1992b.

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

KOTLYAR, E.; HAYWARD, C. S.; KEOGH, A. M.; FENELEY, M.; MACDONALD, P. S. The impact of baseline left ventricular size and mitral regurgitation on reverse left ventricular remodelling in response to carvedilol: size doesn't matter. **Heart**. v. 90, p. 800-801, 2004.

KRUM, H.; SACKNER-BERNSTEIN, J. D.; GOLDSMITH, R. L.; KUKIN, M. L.; SCHWARTZ, B.; PENN, J.; MEDINA, N.; YUSHAK, M.; HORN, E.; KATZ, S. D.; LEVIN, H. R.; NEUBERG, G. W.; DELONG, G.; PACKER, M. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. **Circulation**, v. 92, p. 1499-1506, 1995.

LARSSON, M. H. M. A.; BARBUSCI, L. O. D.; SOARES, E. C.; YAMATO, R. J. Estudo ecocardiográfico das cardiopatias mais freqüentemente diagnosticadas em espécimes caninos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 7, n. 1, p. 68, 2000. Suplemento. (Apresentado ao 21. Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, Rio de Janeiro, 2000).

LOMBARD, C. W. Normal values of canine and feline M-mode echocardiogram. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 10, p. 2015-2018, 1984.

LOWES, B. D.; GILL, E. A.; ABRAHAM, W. T.; LARRAIN, J. R.; ROBERTSON, A. D.; BRISTOW, M. R.; GILBERT, E. M. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 83, p. 1202-1205, 1999.

MACDONALD, P. S.; KEOGH, A. M.; ABOYOUN, C. L.; LUND, M.; AMOR, R.; McCAFFREY, D. J. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York art Association Class IV heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 33, p. 924-931, 1999.

MCCMAHON, C. J.; NAGUEH, S. F.; EAPEN, R. S.; DREYER, W. J.; FINKELSHTYN, I.; CAO, X.; EIDEM, B. W.; BEZOLD, L. I.; DENFIELD, S. W.; TOWBIN, J. A.; PIGNATELLI, R. H. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. **Heart**, v. 90, p. 909-915, 2004.

METRA, M.; NODARI, S.; PARRINELLO, G.; GIUBBINI, R.; MANCA, C.; DEI CAS, L. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term β -blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. **American Heart Journal**, v. 145, p. 292-299, 2003.

MEURS, K. Boxer dog cardiomyopathy: an update. **Veterinary Clinics of North America - Small animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1235-1244, 2004.

MINORS, S. L.; O'GRADY, M. R. Resting and dobutamine stress echocardiographic factors associated with the development of occult dilated cardiomyopathy in healthy Doberman Pinscher dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 369-380, 1998.

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

MORCERF, F.A. **Ecocardiografia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. 671p.

NAQVI, T. Z.; GOEL, R. K.; FORRESTER, J. S.; DAVIDSON, R. M.; SIEGEL, R. J. Usefulness of left ventricular mass in predicting recovery of left ventricular systolic function in patients with symptomatic idiopathic dilated cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**, v. 85, p. 624-629, 2000.

NISHIMURA, R. A.; HOUSMANS, M. D.; HATLE, L. K.; TAJIK, A. J. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 64, p. 71-81, 1989a.

NISHIMURA, R. A.; ABEL, M. D.; HATLE, L. K.; TAJIK, A. J. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 64, p. 181-204, 1989b.

NISHIMURA, R. A.; TAJIK, A. J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. **Journal of American College of Cardiology**, v. 30, p. 8-18, 1997.

OH, J. K.; APPLETON, C. P.; HATLE, L. K.; NISHIMURA, R. A.; SEWARD, J. B.; TAJIK, A. J. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two dimensional and doppler echocardiography. **Journal of American Society of Echocardiography**, v. 10, p. 246-270, 1997.

O'GRADY, M. R.; HORNE, R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: a 4.5 year follow-up. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 199, 1998.

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

OPASICH, C.; De FEO, S.; CIOFFI, G.; PULIGNANO, G.; DEL SINDACO, D.; TARANTINI, L.; GUALCO, A.; PATRIGNANI, A. Does atrial fibrillation in elderly patients with chronic heart failure limit the efficacy of carvedilol? suggestions from an observational study. **Italian Heart Journal**, v. 6, n. 4, p. 323-327, 2005.

OPIE, L. H.; YUSUF, S. Beta-blocking Agents. In: OPIE, L.H.; GERSH, B.J. **Drugs for the Heart**. 5 ed. Philadelphia: W.B Saunders, 2001. p. 1-31.

PACKER, M.; BRISTOW, M. R.; COHN, J. N.; COLUCCI, W. S.; FOWLER, M. B.; GILBERT, E. M.; SHUSTERMAN, N. H. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, p. 1349-1355, 1996.

PACKER, M.; COLUCCI, W. S.; SACKNER-BERNSTEIN, J.; LIANG, C.; GOLDSCHER, D. A.; FREEMAN, I.; KUKIN, M.L.; KINHAL, V.; UDELSON, J. E.; KLAPHOLZ, M.; GOTTLIEB, S. S.; PEARLE, D.; CODY, R. J.; GREGORY, J. J.; KANTROWITS, N. E.; LEJEMTEL, T. H.; YOUNG, S. T.; LUKAS, M. A.; SHUSTERMAN, N. H. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure - The PRECISE trial. **Circulation**, v. 94, p. 2793-2799, 1996.

PACKER, M.; FOWLER, M. B.; ROECKER, E. B.; COATS, A.J. S.; KATUS, H. A.; KRUM, H.; MOHACSI, P.; ROULEAU, J. L.; TENDERA, M.; STAIGER, C.; HOLCSLAW, T. L.; AMANN-ZALAN, I.; DEMETS, D. L. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with chronic heart failure - results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. **Circulation**, v. 106, p. 2194, 2002.

PALAZZUOLI, A.; QUATRINI, I.; VECCHIATO, L.; CALABRIA, P.; GENNARI, L.; MARTINI, G.; NUTI, R. Left ventricular diastolic function improvement by carvedilol therapy in advanced heart failure. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 45, p. 563-568, 2005.

PINAMONTI, B.; DI LENARDA, A.; SINAGRA, G.; CAMERINI, F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 22, p. 808-815, 1993.

QUAIFE, R. A.; GILBERT, E. M.; CHRISTIAN, P. E.; DATZ, F. L.; MEALEY, P. C.; VOLKMAN, K.; OLSEN, S. L.; BRISTOW, M. R. Effects of carvedilol on systolic and diastolic left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**, v. 78, p. 779-784, 1996.

RAHKO, P. S. An echocardiographic analysis of the long-term effects of carvedilol on left ventricular filling patterns in dilated cardiomyopathy. **Echocardiography**, v. 22, n. 7, p. 547-554, 2005.

REMME, W. J.; RIEGGER, G.; HILDEBRANDT, P.; KOMAJDA, M.; JAARSMA, W.; BOBBIO, M.; SOLER-SOLER, J.; SCHERHAG, A.; LUTIGER, B.; RYDÉN, L. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The Carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v.18, p.57-66, 2004.

RICHARDSON, P.; MCKENNA, W.; BRISTOW, M.; MAISCH, B.; MAUTNER, B.; O'CONNEL, J.; OLSEN, E.; THIENE, G.; GOODWIN, J.; GYARFAS, I.; MARTIN, I.; NORDET, P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. **Circulation**, v. 93, p. 841-842, 1996.

RICHARTZ, B. M.; WERNER, G. S.; FERRARI, M.; FIGULLA, H. R. Comparison on left ventricular systolic and diastolic function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and mild heart failure versus those with severe heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 90, p. 390-394, 2002.

RIHAL, C. S.; NISHIMURA, R. A.; HATLE, L. K.; BAILEY, K. R.; TAJIK, A. J. Congestive heart failure/IV hipertrophy: systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. **Circulation**, v. 90, n. 6, p.2772-2779, 1994.

SANTOS, M. M. **Concentração plasmática de norepinefrina em cães hígidos e naqueles com cardiomiopatia dilatada e fibrose valvar crônica de mitral.** 2003. 83 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003

SHIMOYAMA, H.; SABBAH, H. N.; ROSMAN, H.; ALAM, M.; GOLDSTEIN, S. Effect of b-blockade on left atrial contribution to ventricular filling in dogs with moderate heart failure. **American Heart Journal**, v. 131, p. 772-777, 1996.

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 Saunders, 1999. p. 581-619.

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 American College of Cardiology**, v. 16, p. 200-206, 1990.

STEVENSON, L. W. Beta-blockers for stable heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 18, p. 1346-1347, 2002.

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

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, p. 364-368, 1997.

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

WERNER, G. S.; SCHAEFER, C.; DIRKS, R.; FIGULLA, H.R.; KREUZER, H. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling in idiopathic dilated cardiomyopathy during a one-year follow-up: relation to the clinical course of disease. **American Heart Journal**, v. 126, p. 1408-1416, 1993.

WEYMANN, A. E. **Principles and practice of echocardiography.** Philadelphia: Lea & Febiger, 1994

WYNNE, J.; BRAUNWALD, E. The Cardiomyopathies and Myocarditides. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY, P. **Heart disease.** 6. ed. Philadelphia: W.B Saunders, 2001. p. 1751-1806.

UECHI, M.; SASAKI, T.; UENO, K.; YAMAMOTO, T.; ISHIKAWA, Y. Cardiovascular and renal effects of carvedilol in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 64, n. 6, p. 469-475, 2002.

VANOVERSCHELD, J. J.; RAPHAEL, D. A.; ROBERT, A. R.; COSYNS, J. R. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. **Journal of American College of Cardiology**, v. 15, p. 1288-1295, 1990.

VIEIRA, S. **Introdução à bioestatística**. 3. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1998.

YAMADA, T. F. M.; OHMORI, M.; IWAKURA, K.; KUMAGAI, K.; KONDOH, N.; MINAMINO, T.; TSUJIMURA, E.; NAGAREDA, T.; KOTOH, K.; HOKI, N. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? a histologic viewpoint. **Journal of American College of Cardiology**, v. 21, n. 3, p. 628-33, 1993.

YAMAMOTO, K.; MASUYAMA, T.; TANOUCHI, J.; DOI, Y.; KONDO, H.; HORI, M.; KITABAKE, A.; KAMADA, T. Effects of heart rate on left ventricular filling dynamics: assesment from simultaneous recordings of pulsed Doppler transmitral flow velocity pattern and haemodynamic variables. **Cardiovascular Research**, v. 27, p. 935-941, 1993.

YUILL, C. D. M.; O'GRADY, M. R. Doppler-derived velocity of blood flow across the cardiac valves in the normal dog. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 55, p. 185-192, 1991.

ANEXOS

Figura 1 – Ecocardiograma bidimensional de cão com CMD, mostrando a dilatação de átrio e ventrículo esquerdos

Figura 2 – Ecocardiograma unidimensional – corte transverso do ventrículo esquerdo – de cão com CMD. Observa-se a movimentação reduzida da parede livre do ventrículo esquerdo (VE) e do septo interventricular, traduzida como baixa fração de encurtamento (FE)

Figura 3 – Ecocardiograma unidimensional – corte transverso ao nível da valva mitral – onde se observa a grande distância entre o ponto E da valva mitral e o septo interventricular.

Figura 4 – Ecocardiograma Doppler, modo pulsado, do fluxo transmitral. Observa-se um padrão restritivo, caracterizado por razão E/A alta e tempo de desaceleração da onda E curto.

Figura 5 – Ecocardiograma Doppler, modo pulsado, do fluxo transmitral e aórtico, para mensuração do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

Figura 6 – Ecocardiograma Doppler, modo pulsado, do fluxo aórtico, para mensuração dos índices de função sistólica (TEVEi, VEi e IC).