JACQUELINE RIBEIRO DE CASTRO

Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães

São Paulo
2016

JACQUELINE RIBEIRO DE CASTRO

Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães

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 Ciências

Departamento:
Clínica Médica

Área de Concentração:
Clínica Veterinária

Orientadora:
Profa. Dra. Denise Saretta Schwartz

De acordo:_____

Orientador(a)

São Paulo

2016

Versão corrigida

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

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

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

T.3311
FMVZ

Castro, Jacqueline Ribeiro de
Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães / Jacqueline Ribeiro de Castro. -- 2016.
156 f. il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2016.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Denise Saretta Schwartz.

1. Biomarcadores cardíacos. 2. Endocardiose. 3. Peptídeos natriuréticos. 4. Troponina I cardíaca. 5. Canino. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães", protocolado sob o nº 2543/2012, utilizando 160 (cento e sessenta) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Denise Saretta Schwartz, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 14/3/2012.

São Paulo, 16 de março de 2016.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP - Brasil
05508-270

Fone: + 55 11 3091-7671/7676/0904
Fax: +55 11 3032-2224
E-mail: ceuavet@usp.br
http://www.fmvz.usp.br

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: CASTRO, Jacqueline Ribeiro de

Título: **Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães**

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 Ciências

Data: _____/ _____/ _____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico essa tese...

À minha querida família, meus anjos na terra:
Meus pais, Joana Darc e Luiz Antônio, meu esteio, exemplos de dignidade que me conduziram nessa árdua caminhada;

Minhas lindas irmãs, Letícia e Priscila, e sobrinhos amados, Maria Eduarda, Melissa e Luiz Felipe, pelo incentivo e razão para continuar;

Meus irmãos de coração, meus cunhados Igor, Higor e Fabrício, que sempre acreditaram em mim;

Ao meu eterno amor da minha vida Hugo Henrique
Por essa década espetacular repleta de paixão, alegrias, compreensão e constante auxílio.

Aos animais:
Que dão verdadeiro sentido à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço intensamente à minha admirável orientadora Dra. Denise Saretta Schwartz, médica veterinária espetacular, que foi minha amiga durante esses cinco anos de migração mineira em São Paulo. Obrigada professora de coração, por ter me auxiliado e ter acreditado em mim, depositando sua confiança e concedido essa oportunidade, um aprendizado pessoal e profissional que levarei pela vida, e, sobretudo, por me mostrar o quão é importante acreditarmos e lutarmos pelos nossos ideais.

Aos meus amigos André Martins Gimenes, Matheus Matioli Mantovani, Caio Nogueira Duarte e Poliana Claus Silva, veterinários excepcionais, que agradeço à Deus por ter tido o privilégio de partilhar momentos tão especiais. Vou levá-los para sempre em meu coração.

À toda equipe do projeto IVCM, companheiros de pós-graduação Mariana Yukari Ueda, Lilian Caram Petrus, Bruna Bianchini Real, Letícia Freitas Beccari, Paula Hiromi Itikawa, Orson Nobumitsu Kamakura, pela parceria e por fazerem o projeto ter sido um sucesso. Obrigada pelas risadas.

Ao médico veterinário Guilherme Teixeira Goldfeder pela amizade e por me guiar nas veredas da cardiologia veterinária e me inspirar como modelo exímio de profissionalismo. Obrigada pelos excelentes conhecimentos concedidos e me fazer uma veterinária e pessoa melhor.

À professora Dra. Denise Tabacchi Fantoni, pelos ensejos conferidos e por me despontar o significado do amor à pesquisa e à profissão, sobretudo a incansável estima ao contínuo aprendizado.

O meu agradecimento especial à professora Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson por ter me concedido momentos inesquecíveis no Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, e pela parceria das nossas pesquisas.

À coordenadora do programa de Pós-graduação do Departamento de Clínica Médica (VCM), a professora Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira, querida Macau, que me acolheu nos momentos difíceis e me mostrou que basta acreditarmos que somos capazes, e que alguns momentos na vida requerem calma e reflexão, em busca de soluções.

À Júlia Só Severo, pelo companheirismo nessa árdua caminhada do doutorado, por ter tornado a bancada laboratorial mais prazerosa.

Às professoras doutoras Márcia Mery Kogika e Cristina de Oliveira Massoco de Salles Gomes, as quais foram peças fundamentais em nossa pesquisa, nos guiando e fornecendo ensinamentos grandiosos na metodologia, sempre com muita alegria.

Aos professores das disciplinas de Semiologia e Clínica Médica de pequenos animais pelo aprimoramento do ensino e aprendizagem, em destaque, a Professora Dra. Alice Maria Melville Paiva Della Libera, que com sua forma doce se desdobrou para manter o tripé ensino-pesquisa-extensão, sempre polida e não medindo esforços para formar seres humanos melhores.

Agradecimentos ardorosos para Margareth e Ana do laboratório LEAC® por terem honrado o compromisso, mediante adversidades e às profissionais Camila e Adriana da empresa Sellex® que nos orientaram no processo de importação dos kits.

Agredeço a paciência e auxílio prestados pelas funcionárias Adelaide F. J. Borges, Carolina Alais Aroma, Maria Aparecida de Freitas, Silvana Rossi Guedes, Creide Donizete Costa, em especial à Clara Satsuki Mori e Carmen Silvia Ribeiro pelo apoio em nossa pesquisa, sem vocês nada disso seria possível.

À minhas queridas amigas Débora, Renata, Jaque, Rosa, Aline, Ana Paula e a toda galera top que entenderam minha ausência nesse período de doutoramento.

Aos meus eternos professores de clínica médica de pequenos animais José Eugênio Diniz Bastos, Fernando Antônio Ferreira e Carlos Gomes Ferreira, que me fizeram apaixonar por essa especiliadade veterinária. Aos meus queridos professores Fernando Cristino Barbosa, Anna Monteiro Correia Lima, Antônio Vicente Mundim, Ednaldo Carvalho Guimarães e Frederico Ozanam Carneiro e Silva que me incentivaram nas veredas da pesquisa científica. Sou a profissional que sou por eles.

À Sociedade Brasileira de Cardiologia Veterinária (SBCV) pelo crescimento profissional nesse período tão intenso e pelas amizades, em especial aos meus queridos amigos Luís Felipe Neves Santos, Cristina Torres Amaral, Valéria Marinho Costa de Oliveira, Ariane Marques Mazini e minha companheira de Comissão científica Patrícia Pereira Costa Chamas pelos brilhantes ensinamentos acompanhados por uma constante alegria de viver e por fazerem de São Paulo uma cidade mais leve de se viver.

À médica veterinária Dra Samantha Ive Miyashiro pelos constantes ensinamentos e auxílio na seleção e execução dos kits de ELISA, primordiais para efetivação dessa pesquisa.

Agradeço também às veterinárias do hospital veterinário Khadine Kazue Kanayama, Denise Maria Simões, Andrea Cerqueira Ferreira, Bruna Coelho Silva, Vera Assunta Wirthl, Silvana Maria Unruh, todos os residentes desse período que passaram no Serviço de Cardiologia, especialmente às residentes nível 3 (Cristina Torres Amaral, Priscila Soliani Portelo e Suzana Neves Enumo), estagiários e enfermeiros amigos (Antônio, Carlito, Gilberto e Milton) pela contribuição e convivência ao longo desses anos de pós-graduação.

Agradeço o auxílio prestado pelos funcionários da Biblioteca Virginie Buff D'Ápice - FMVZ/USP nesse doutoramento, em especial à Elza Faquim que com seu conhecimento espetacular e seu carinho contribui de forma essencial para a normalização dessa tese.

A todos os funcionários do VCM e HOVET (FMVZ/USP) pelo constante auxílio.

Obrigada pelo apoio incondicional da minha família, minha família de coração Lima, pessoas íntegras e disponho aqui o grande carinho aos meus sogros Arivam e Bartolomeu, sempre tão presentes. Em peculiar agradeço à minha amiga Carina de Fátima Guimarães, irmã de coração nessa batalha.

E não poderia finalizar sem agradecer aos todos animais e responsáveis que contribuíram e participaram desse estudo clínico.

E a todos que um jeito ou de outro contribuíram com esse feito,

A vocês meu eterno agradecimento!

RESUMO

CASTRO, J. R. **Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães.** [Galectin-3 as biomarker in heart failure secondary to chronic mitral valve degeneration in dogs]. 2016. 156 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

A degeneração valvar crônica mitral (DVCM) é uma cardiopatia de alta prevalência na clínica médica de pequenos animais e acomete principalmente cães idosos de raças de pequeno porte. A fim de se acompanhar a evolução da insuficiência cardíaca (IC), a galectina-3 (Gal-3) vem sendo utilizada como um biomarcador na identificação de doenças cardíacas pré-clínicas, progressão e descompensação em pacientes humanos. O objetivo deste estudo clínico foi estabelecer intervalos de referência da Gal-3 na população canina estudada e determinar a utilidade desse novo biomarcador sérico, isoladamente ou em associação com o pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e a troponina cardíaca I (cTnI), para estimativa de prognóstico em curto prazo em cães com IC decorrente de DVCM. O delineamento fundamentou-se em um estudo clínico observacional transversal prospectivo com braço longitudinal. A amostra foi composta por 139 cães distribuídos em cinco grupos criteriosamente selecionados de acordo com o estadiamento da DVCM (Grupo controle: estágio A- composto por 60 cães hígidos de raças de pequeno porte com predisposição à DVCM, 28 cães em estágio B1, 20 cães em B2, 20 cães em estágio C e 11 cães em estágio D), advindos da rotina do Serviço de Cardiologia do VCM, Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Os grupos B1, B2, C e D foram avaliados em um segundo momento, aos 60 dias. Foram dosados Gal-3 humana e canina, NT-proBNP e cTnI. Os valores de referência mensurados no grupo A para Gal-3 humana foram de 7,548 ng/mL ($P_{25\%-75\%}$=8,933-10,960). A recuperação da concentração de Gal-3 em cães clinicamente saudáveis, obtida com kit canino, foi

significativamente mais baixa, com baixa repetibilidade e reprodutibilidade, em comparação com o kit humano, sugerindo assim menor sensibilidade do kit canino utilizado. Ainda, a magnitude e a variação nas concentrações de Gal-3 humana e canina não permitiram a detecção de diferenças entre os estágios da DVCM e também não foram capazes de identificar pacientes em IC. Conclui-se, portanto, que diferentemente dos demais marcadores avaliados, NT-proBNP e cTnI, já consagrados na IC para a espécie canina, a Gal-3 não se constitui em um biomarcador adequado para avaliar a IC secundária à DVCM em cães.

Palavras-chave: Biomarcadores cardíacos. Endocardiose. Peptídeos natriuréticos. Troponina I cardíaca. Canino.

ABSTRACT

CASTRO, J. R. **Galectin-3 as biomarker in heart failure secondary to chronic mitral valve degeneration in dogs.** [Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães]. 2016. 156 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Chronic mitral valve degeneration (CMVD) is a highly prevalent heart disease in small animal internal medicine seen mainly in older small breed dogs. In order to follow the progression of heart failure (HF), galectin-3 (Gal-3) has been applied as a biomarker to identify pre-clinical cardiac diseases, progression and decompensation in human patients. This study aimed to establish reference intervals for Gal-3 in a canine population, and to determine the utility of this new biomarker, isolated or in association with Type B natriuretic pro-peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I to estimate short term prognosis in dogs with HF caused by CMVD. It was designed as an observational prospective cross-sectional clinical study with a longitudinal arm. One hundred thirty nine dogs were distributed among five groups with rigorous selection criteria, according to ACVIM CMVD staging (Control group: stage A- 60 healthy small breed dogs, predisposed to CMVD; 28 dogs in stage B1, 20 dogs in stage B2, 20 dogs in stage C and 11 dogs in stage D), recruited from the Cardiology Service from the Veterinary Teaching Hospital, School of Veterinary Medicine, University of São Paulo. Groups B1, B2, C and D had a second blood sampling at day 60. Measurements were obtained for human and canine Gal-3, NT-proBNP and cTnI. Reference values obtained for group A for human Gal-3 were 7.548 ng/mL ($P_{25\%-75\%}$=8.933-10.960). Gal-3 concentration recovery for healthy dogs obtained with canine kit was significantly lower, with low repeatability and reproducibility, compared to the human kit, suggesting lower sensitivity of the canine Gal-3 kit used. We concluded that the magnitude and variation observed in human and canine Gal-3 did not allow for detection of differences between stages of CMVD nor were capable of

identifying patients in HF, compared to the other measured biomarkers, NT-proBNP and cTnI, already established for canine HF evaluation.

Keywords: Cardiac biomarkers. Endocardiosis. Natriuretic peptides. Cardiac troponin I. Canine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatologia da liberação de Galectina-3 por macrófagos presentes no miocárdio, em um modelo com insuficiência cardiaca congestiva secundária à degeneração valvar crônica de mitral 38
Figura 2 - Fluxograma dos cães participantes do presente estudo clínico prospectivo 43
Figura 3 - Fluxograma dos cães com DVCM e distribuição amostral entre grupos, de acordo com a ausência ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) 45
Figura 4 - Imagens ecodopplercardiográficas de pacientes com DVCM em estágios B1 (A), B2 (B), C (C) e D (D) no modo bidimensional, corte transverso da base cardíaca, na janela paesternal cranial direita. Visibiliza-se um aumento progressivo da relação AE/Ao conforme agravamento da doença. Vizibilizam-se os fluxos transmitrais obtidos por meio do Doppler pulsado, no corte apical quatro câmaras, na janela paraesternal caudal esquerda, de cães em estágios B1 (padrão diastólico normal), B2 (padrão diastólico de alterção de realxamento), C (padrão diastólico pseudonormal confirmado pela avalição do Doppler tecidual com inversão das ondas E e A) e D (padrão diastólico restritivo). (Vivid i, GE®, Serviço de Cardiologia, VCM, FMVZ, USP, 2013-2015 - São Paulo - 2016) 49
Figura 5 - Radiografia torácica em posições láterolateral esquerdo (A) e ventrodorsal (B) de um paciente em ICC, estágio C da DVCM. Nota-se importante aumento globoso da silhueta cardíaca (*VHS*= 14v) com compressão da luz bronquial esquerda na região hilar e desvio dorsal da traqueia, com aumento atrial esquerdo. Vascularizacao venosa pulmonar apresenta aspecto ingurgitado (seta) sugestivo de quadro de congestão pulmonar. Notau-se também hepatomegalia. Serviço de Diagnóstico por imagem, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 52
Figura 6 - *Kit Snap 4Dx plus test* (IDEXX®) e amostras de soro testadas (A). Resultados negativos com leitura realizada após oito minutos de reação da amostra com o conjugado do kit, nota-se marcação em azul apenas nos poços referentes ao sorocontrole positivo (B). Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 54
Figura 7 - Analisador clínico portátil automático, sistema i-STAT® (A), cartucho para dosagem de troponina I (cTnI) (B) e resultado da dosagem impressa após cerca de 10 minutos da aplicação da

amostra (C), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 56
Figura 8 - Processamento das amostras para a dosagem de Gal-3 canina sendo pipetadas e processadas no Laboratório IgAc® (A). Microplaca de ELISA na fase de repouso com o soro diluído na solução tampão para ser incubado por duas horas minutos à 37ºC (B) e em fase posterior (C) foi adicionado substrato à microplaca para promover reação colorimétrica e incubado por 20 minutos à 37ºC. Entre as fases do ensaio utilizou-se a lavadora de microplacas (D) para a remoção do excesso da amostra tampão. 57
Figura 9 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-P75\%}$; mínimo e máximo) dos valores de frequência cardíaca (A), frequência respiratória (B) pressão arterial sistólica (C) e *VHS* (D), de 79 cães com DVCM, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 66
Figura 10 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 humana e canina, relacionadas ao gênero (A) ou idade (B), de 60 cães pertencentes ao grupo A (controle), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 72
Figura 11 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 humana, relacionadas à presença ou ausência de ICC nos dias zero (A) e 60 (B), e confrome o estágio da DVCM nos dias zero (C) e 60 (D), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 73
Figura 12 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 canina, relacionadas à presença ou ausência de ICC nos dias zero (A) e 60 (B), e confrome o estágio da DVCM nos dias zero (C) e 60 (D), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 74
Figura 13 - Representação box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 humana mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 75
Figura 14 - Representação *box-plot* (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 canina mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 75

Figura 15 - Representações *box-plot* (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações plasmáticas de NT-proBNP, em cães agrupados de acordo com a presença de ICC ao dia 0 (A) e ao dia 60 (B), e entre os estágios da doença valvar crônica de mitral (DVCM), ao dia 0 (C) e ao dia 60 (D), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 76
Figura 16 - Representação *box-plot* (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações plasmáticas de NT-proBNP canino mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 77
Figura 17 - Representações *box-plot* (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Troponina I (cTnI), em cães agrupados de acordo com a presença ou não de ICC ao dia 0 (A) e ao dia 60 (B), e entre os estágios da doença valvar crônica de mitral (DVCM), ao dia 0 (C) e ao dia 60 (D), Serviço de Cardiologia,VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 78
Figura 18 - Representação *box-plot* (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de cTnI canina mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 79
Figura 19 - *Box plot* das concentrações dos biomarcadores NT-proBNP (A), cTnI (B), Gal-3 humana (C) e canina (D) em cães com presença e ausência de tosse ao dia 0, Serviço de Cardiologia, HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 80
Figura 20 - Representações de correlação linear entre as concentrações dos biomarcadores Gal-3 humana e NT-proBNP ao dia 0 (A) e dia 60 (B) e cTnI ao dia 0 (C) e dia 60 (D), por meio do coeficiente de Spearman (P<0,05), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016.....81
Figura 21 - Representações de correlação linear entre as concentrações dos biomarcadores Gal-3 canina e NT-proBNP ao dia 0 (A) e dia 60 (B) e cTnI ao dia 0 (C) e dia 60 (D), por meio do coeficiente de Spearman (P<0,05), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016.....82
Figura 22 - Representações das curvas ROC (*receiver operating characteristic*) de Gal-3 humana (A) e canina (C), NT-proBNP (E) e Troponina I (G) para a predição de ICC em 79 cães com DVCM; e de Gal-3 humana (B) e canina (D) NT-proBNP (F) e Troponina I

cardíaca (H) em 139 cães do estudo, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 85
Figura 23 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para análise de mortalidade durante o período de acompanhamento do estudo, para os marcadores Gal-3 humana (A) e canina (B), NT-proBNP (C) e Troponina I cardíaca (D). 87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e resultados dos achados do histórico, exame físico, pressão arterial sistólica, *VHS* e ECG realizados em 139 cães distribuídos conforme o estágio da degeneração valvar crônica de mitral, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015), São Paulo, 2016 64

Tabela 2 - Valores medianos e percentis ($P_{25\%-75\%}$) das variáveis ecocardiográficas avaliadas em 60 cães hígidos (grupo A) e 79 cães em diferentes estágios da DVCM (B1, B2, C e D), ao primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 69

Tabela 3 - Valores medianos e percentis ($P_{25\%-75\%}$) das variáveis ecocardiográficas avaliadas em 79 cães em diferentes estágios da DVCM (B1, B2, C e D), ao segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 70

Tabela 4 - Correlações lineares entre variáveis ecocardiográficas e concentrações dos biomarcadores Galectina-3 Humana, Galectina-3 Canina, NT-proBNP e Troponina I card(cTnI) por meio do coeficiente de Spearman (P<0,05). 83

Tabela 5 - Análise de área sob a curva ROC (Receiver-Operator Characteristic) e valores de corte das concentrações dos biomarcadores NT-proBNP e Troponina I (cTnI), para a detecção de ICC, em 79 cães com DVCM. 86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da DVCM, segundo o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (*American College of Veterinary Internal Medicine* - ACVIM) 44

Quadro 2 - Validação kit ELISA Gal-3 humana – Coeficientes de Variação Intraensaio e Interensaio, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 58

Quadro 3 - Validação kit ELISA Gal-3 Canina – Coeficientes de Variação Intraensaio e Interensaio, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo- 2016 59

Quadro 4 - Distribuição dos medicamentos administrados no tratamento dos 79 cães incluídos no estudo do biomarcador Galectina-3, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo- 2016.....67

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido 119

APÊNDICE B - Ficha clínica de atendimento 121

APÊNDICE C - Ficha de avaliação em formato eletrônico para análise dos desfechos dos cães inclusos no presente estudo 127

APÊNDICE D - Dados dos cães selecionados para o estudo segundo os dados de identificação: nome, número do prontuário, definição racial, idade, sexo, alocação conforme estágio da DVCM e peso, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 128

APÊNDICE E - Dados dos cães selecionados para o estudo segundo os dados da ausculta cardiopulmonar, pressão arterial sistólica (PAS), *VHS* e ECG, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 132

APÊNDICE F - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas nos modos bidimensional e M, avaliadas ao primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 138

APÊNDICE G - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas nos modos bidimensional e M, avaliadas ao segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016. 142

APÊNDICE H - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas no modo Doppler, avaliadas ao primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 144

APÊNDICE I - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas no modo Doppler, avaliadas ao segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 148

APÊNDICE J - Concentrações séricas dos biomarcadores no primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 151

APÊNDICE K - Concentrações séricas dos biomarcadores no segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016 155

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACVIM	*American College of Veterinary Internal Medicine*
AD	átrio direito
AE	átrio esquerdo
AE/Ao	relação átrio esquerdo aorta
Am_{par}	pico de velocidade diastólica tardio tecidual parietal
Ao	aorta
cTnI	troponina cardíaca I
cTnT	troponina cardíaca T
CV	coeficiente de variação
DIVEd	diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole
DIVEs	diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole
%DIVEd	mudança percentual do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole
DVCM	degenaração valvar crônica de mitral
ECG	eletrocardiograma
ELISA	*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
Em_{par}	pico de velocidade diastólica inicial tecidual parietal
FC	frequência cardíaca
FE%	fração de ejeção
FS%	fração de encurtamento
FR	frequência respiratória
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Gal-3	galectina-3

Gal-3 can	galectina-3 canina
Gal-3 H	galectina-3 humana
HOVET	Hospital Veterinário
IC	insuficiência cardíaca
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IDIVEd	índice do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole
IDIVEs	índice do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole
IVCT	insuficiência valvar crônica de tricúspide
NT-proANP	pro-peptídeo natriurético tipo A
NT-proBNP	pro-peptídeo natriurético tipo B
Onda A	pico de velocidade de enchimento ventricular tardio
Onda E	pico de velocidade de enchimento ventricular inicial
P	valor de significância
$P_{25\%}$	percentil 25
$P_{75\%}$	percentil 75
PAS	pressão arterial sistólica
Par.	Doppler tecidual parietal
RS	ritmo sinusal
ROC	*receiver operating characteristic*
SNS	sistema nervoso simpático
SRD	sem raça definida
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
USP	Universidade de São Paulo
VCM	Departamento de Clínica Médica
VHS	*vertebral heart size*

VE	ventrículo esquerdo
VD	ventrículo direito

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
-	negativo
>	maior
<	menor
…	dado inexistente
g	grama
mg	miligrama
KDa	quilodáltons
kg	quilograma
mL	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
mm/s	milímetros por segundo
m/s	metros por segundo
ng	nanograma
pg	picograma
pmol/L	picomol por litro
s	segundos

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO** 25
2 **REVISÃO DE LITERATURA** 27
2.1 DEGENERAÇÃO VALVAR CRÔNICA DE MITRAL 27
2.2 BIOMARCADORES CARDÍACOS 32
2.2.1 **NT-proBNP** 33
2.2.2 **cTnI** 34
2.2.3 **Galectina-3** 36
3 **HIPÓTESE** 40
4 **OBJETIVOS** 41
4.1 OBJETIVO GERAL 41
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 41
5 **MATERIAL E MÉTODOS** 42
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO 42
5.2 EXAME CLÍNICO 46
5.3 EXAMES CARDIOLÓGICOS COMPLEMENTARES 47
5.3.1 **Pressão arterial sistólica (PAS)** 47
5.3.2 **Exame ecodopplercardiográfico** 47
5.3.3 **Exame eletrocardiográfico** 51
5.3.4 **Exame radiográfico** 51
5.4 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS E EXAMES LABORATORIAIS 52
5.5 MENSURAÇÃO DOS BIOMARCADORES NT-proBNP e cTnI 54
5.5.1 **NT-proBNP** 54
5.5.2 **cTnI** 55
5.6 MENSURAÇÃO DE GALECTINA-3 HUMANA E CANINA 56
5.7 AVALIAÇÃO DE PROGRESSO CLÍNICO E SOBREVIDA 60
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA 61
6 **RESULTADOS** 63
6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS 63
6.2 VARIÁVEIS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICAS 67

6.3 BIOMARCADORES GALECTINAS-3 HUMANA E CANINA.....71
6.4 BIOMARCADORES NT-proBNP E cTnI 75
6.5 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES SEGUNDO PRESENÇA DE TOSSE.....79
6.6 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO.....81
6.7 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE.....84
6.8 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA 86
7 **DISCUSSÃO** 88
8 **LIMITAÇÕES**.....97
9 **CONCLUSÕES** 99
REFERÊNCIAS 100
APÊNDICES.....118

1 INTRODUÇÃO

A degeneração valvar crônica mitral (DVCM) é a cardiopatia adquirida mais frequente na clínica médica de pequenos animais, acometendo principalmente cães idosos de raças de pequeno porte, sendo a principal causa de regurgitação mitral nessa espécie (ATKINS et al., 2009; BONAGURA; SCHOBER, 2009; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). Em cães de pequeno porte, a DVCM progride geralmente de forma lenta, com presença de sopro sistólico decorrente da regurgitação valvar mitral, presente anos antes do início das manifestações clínicas da insuficiência cardíaca (IC) (ATKINS et al., 2009; FOX, 2012).

Os testes diagnósticos complementares para a avaliação do sistema cardiovascular, comumente empregados na rotina clínica cardiológica veterinária, incluem os exames radiográfico de tórax, eletrocardiográfico, ecodopplercardiográfico e mensuração da pressão arterial sistêmica. Existem outros métodos, como a mensuração da pressão venosa central, marcadores bioquímicos, também denominados biomarcadores, angiocardiografia e biopsia endomiocárdica, os quais ainda estão limitados às pesquisas, na avaliação do paciente cardiopata.

No Brasil, em medicina veterinária, a aplicabilidade diagnóstica e prognóstica dos biomarcadores ainda se encontra em geral restrita às pesquisas (YONEZAWA et al., 2010). Vale ressaltar que a dosagem desses biomarcadores deve ser avaliada conjuntamente ao exame clínico detalhado, para adequada interpretação dos resultados.

Em decorrência da regurgitação mitral secundária à DVCM, ocorre sobrecarga de volume, consequente hipertrofia excêntrica, com ativação do sistema neuroendócrino e processo inflamatório, caracterizando a síndrome da IC (BOSWOOD, 2009; BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010). Com isso, diversas substâncias são liberadas, como por exemplo, a Galectina-3 (Gal-3), considerada um biomarcador de remodelamento e fibrose miocárdica (DE BOER et al., 2007; TANG et al., 2011). Dessa forma, diversos biomarcadores destacam-se em pesquisas atuais, em busca de diagnosticar e prognosticar as principais cardiopatias em cães. Na DVCM, ressalta-se o emprego dos peptídeos natriuréticos (Pró-peptídeo natriurético tipo A - NT-proANP e o pró-peptídeo natriurético tipo B - NT-

proBNP) e das troponinas (troponinas cardíacas I - cTnI e T - cTnT) (OYAMA; SISSON, 2004; BOSWOOD et al., 2008; ÁLVAREZ; URIBE; DUARTE, 2012; REYNOLDS et al., 2012; FALK et al., 2013).

A Gal-3 é uma molécula pró-fibrótica e pró-inflamatória, que possui um papel relevante no processo inflamatório, sendo considerada uma mediadora no desenvolvimento e progressão da síndrome da IC na espécie humana (DE BOER et al., 2007). Pesquisas demonstraram que pacientes humanos com IC aguda e crônica em classe funcional avançada, próximos à agudização do quadro, apresentaram elevações séricas de Gal-3 e consideraram este biomarcador como um bom preditor de mortalidade (MILTING et al. 2008; CHRISTENSON et al.; 2010; TANG et al., 2011; DE BOER et al., 2012).

O presente estudo justifica-se para avaliação da Gal-3, um novo biomarcador já utilizado em medicina humana (MILTING et al. 2008; TANG et al., 2008; CHRISTENSON et al., 2010; DE BOER et al., 2012), com o intuito de acrescer informação diagnóstica e prognóstica que compense as limitações de cada método individual utilizado rotineiramente na clínica cardiológica veterinária, na avaliação de cães com IC decorrente da DVCM em cães.

Além disso, a avaliação da Gal-3 foi combinada a avaliação de outros biomarcadores já tradicionais (NT-proBNP e cTnI), atendendo dessa forma uma abordagem com multimarcadores, a qual define uma nova visão no manejo diagnóstico e prognóstico nas doenças cardiovasculares, que tem sido proposto em medicina humana (WANG et al., 2006) e em veterinária (BOSWOOD, 2009).

Mediante as informações dispostas, aventou-se a hipótese de que os cães com IC decorrente da DVCM apresentariam concentrações séricas mais elevadas de Gal-3 perante pacientes saudáveis e à medida que a doença evoluísse. Com isso, objetivou-se determinar a utilidade da Gal-3 como um biomarcador cardíaco na detecção de pacientes caninos em IC decorrente da DVCM.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A necessidade de se estabelecer diagnóstico mais precoce e preciso em pacientes com DVCM, construir uma estratificação de risco, prever prognóstico, bem como, tomar decisões terapêuticas adequadas no acompanhamento desses pacientes, tem suscitado a busca contínua por novos biomarcadores como ferramentas úteis no manejo da ICC (BARTUNEK, 2009; BOSWOOD, 2009).

Desta forma, explanar-se-ão a seguir, características gerais da cardiopatia adquirida mais frequente na clínica de pequenos animais, a DVCM, relacionadas aos biomarcadores NT-proBNP e cTnI, já tradicionais no diagnóstico e prognóstico da ICC secundária a essa afecção (OYAMA; SISSON, 2004; REYNOLDS et al., 2012; FALK et al., 2013), bem como sobre o novo biomarcador Gal-3

2.1 DEGENERAÇÃO VALVAR CRÔNICA DE MITRAL

A doença degenerativa mixomatosa da valva mitral, degeneração valvar crônica mitral (DVCM) ou endocardiose é uma cardiopatia de alta ocorrência na clínica médica de pequenos animais, representando cerca de 75 a 80% das cardiopatias em cães (HÄGGSTRÖM; KVART; PEDERSEN, 2005). Acomete principalmente cães idosos de raças de pequeno porte com peso inferior a 20 kg, sendo aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos do que em fêmeas (ATKINS et al., 2009).

No Brasil, as principais raças de pequeno porte frequentemente acometidas são Poodle, Pinscher, Fox Terrier, Dachshund, Chihuahua, Schnauzer miniatura e Whippet (MUZZI; MUZZI; ARAÚJO, 2000). Estudo em São Paulo (CHAMAS et al., 2011) relatou a seguinte frequência da DVCM de acordo com a definição racial: Poodle (38,0%), cães sem raça definida (SRD) (32,0%), Pinscher (8,0%), Cocker

Spaniel (5,0%), Dachshund (6,0%), Lhasa Apso, Maltês e Pastor Alemão (2,0%, cada), sendo mais acometidas raças de pequeno e médio porte.

Segundo Pedersen; Häggström (2000), a idade tem efeito marcante na prevalência e na gravidade da DVCM nos cães. A prevalência da DVCM aumenta acentuadamente com o avanço da idade. Cerca de 85% dos cães aos 13 anos de idade demonstram alguma evidência de lesão valvar à necropsia (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). Segundo Chamas et al. (2011), a média de idade dos cães acometidos foi de 11,6 anos (± 2,4), variando de 5 a 18 anos de idade, além de maior predisposição dos machos (59%) à DVCM frente às fêmeas (41%).

A DVCM caracteriza-se pela perda de arquitetura normal valvar, espessamento e deformação das cúspides devido à crescente substituição por tecido fibroso mixomatoso, resultando em insuficiência mitral e possível instalação da insuficiência cardíaca (IC) (BONAGURA; SCHOBER, 2009; FOX, 2012). Histologicamente, as lesões apresentam-se com destruição do colágeno e deposição de ácido mucopolissacarídeo nas camadas esponjosa e fibrosa (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). O prolapso valvar mitral é uma complicação comum da degeneração mixomatosa das cúspides valvares e representa uma característica marcante de deformação estrutural progressiva, que impede a coaptação eficaz e provoca regurgitação (OLSEN et al., 1999; HADIAN et al., 2007).

Em cerca de 60% dos casos, apenas a valva mitral encontra-se alterada, em 30% as duas valvas atrioventriculares (mitral e tricúspide) estão acometidas e em apenas 10% dos casos somente a valva tricúspide é afetada. Em cães de raças pequenas a doença progride geralmente de forma lenta, com presença de sopro sistólico decorrente da regurgitação da valva mitral presente anos antes do início das manifestações clínicas da IC (ATKINS et al., 2009; FOX, 2012).

É marcante a presença de sopro holossistólico na DVCM, com maior intensidade na área do ápice esquerdo no foco mitral, decorrente da ausência de coaptação dos folhetos valvares degenerados e regurgitação mitral, o qual pode propagar para os focos aórtico, pulmonar e tricuspídeo, dependendo da intensidade. De acordo com alguns estudos, a intensidade elevada do sopro associou-se aos estágios mais avançados da doença (HÄGGSTRÖM; KVART; HANSSON, 1995; LJUNGVALL et al., 2009).

Embora a ausculta de sopro sistólico no ápice esquerdo seja fortemente sugestiva de DVCM, a confirmação é feita pelo exame ecocardiográfico para se excluir a presença de outras doenças que causam a regurgitação de mitral, como a displasia valvar mitral (BORGARELLI , 2010; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

A patofisiologia da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) envolve a ativação de sistemas neuro-hormonais, como o sistema nervoso simpático (SNS) e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Estes sistemas são ativados na ICC com o objetivo de manutenção do débito cardíaco e da pressão arterial (mecanismos adaptativos frente à disfunção cardiovascular). Porém, sua ativação persistente promove efeitos deletérios que resultam na progressão desta síndrome (BERNAY et al., 2010; SCHULLER et al., 2010) e liberação dos peptídeos nautriuréticos para contrapor o SRAA e o estado hipervolêmico. (HÄGGSTRÖM et al., 1997)

A aldosterona é liberada pela ativação do SRAA, como um dos mecanismos adaptativos na IC, e é responsável pela ativação da cascata inflamatória que resulta em hipertrofia miocárdica, fibrose, remodelamento cardiaco, desequilíbrio autonômico, alterações eletrolíticas, contribuindo para a disfunção do miocárdio, arritmias, e morte súbita cardíaca (STRUTHERS, 2002; WEIR et al., 2011).

Dessa forma, o uso da espironolactona, antagonista da aldosterona, é uma das estratégias associadas à terapia convencional, que apresenta efeito benéfico promovendo redução de até 31% no risco de morte por causas cardíacas em humanos, em estudos consagrados, tais quais *Randomized Aldactone Evaluation Study*-RALES (PITT et al., 1999) e *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*-EPHESUS (PITT et al., 2003) e também em cães (BERNAY et al., 2010; SCHULLER et al., 2010). Um aumento da taxa de sobrevivência estimada após 15 meses foi detectado em cães que receberam espironolactona (84% para os cães que receberam espironolactona contra 66% do grupo controle). Se considerada somente mortalidade relacionada à cardiopatia, a taxa de sobrevivência do grupo espironolactona foi de 92% contra 73% do grupo controle (BERNAY et al., 2010).

A regurgitação valvar aumenta o trabalho cardíaco compensatório, resultando um remodelamento ventricular devido à hipertrofia excêntrica e mudanças na matriz intercelular com disfunção ventricular (FOX, 2012). A cascata de evolução da

síndrome da insuficiência cardíaca é caracterizada por lesão ou perda de cardiomiócitos, seguida por sua substituição por tecido conjuntivo fibroso, remodelamento ventricular, que culmina na insuficiência do órgão que, posteriormente, é acelerada pela sobrecarga hemodinâmica, estresse oxidativo inflamatório e/ou vascularização comprometida (BARTUNEK, 2009).

Os testes diagnósticos complementares para o sistema cardiovascular, comumente empregados na rotina clínica cardiológica, compreendem o exame radiográfico do tórax, eletrocardiografia (ECG) e exame eletrocardiográfico ambulatorial de 24 horas (Holter), ecodopplercardiografia e mensuração da pressão arterial sistêmica (PAS).

A radiografia de tórax é o método mais comumente aplicado para o diagnóstico de ICC, considerado o padrão ouro nestas condições. No entanto, a radiografia é um exame com sensibilidade e especificidade não determinadas e pode sofrer considerável variação interobservador, especialmente na existência de doença pulmonar concomitante à doença cardíaca (SCHOBER, 2010).

Atualmente, a ecocardiografia transtorácica em cães é considerada o método diagnóstico padrão não invasivo de escolha, para detectar o início das lesões valvares e a gravidade da insuficiência mitral, além de avaliar o seu impacto sobre remodelamento cardíaco, função miocárdica, pressão de enchimento do VE, bem como estimar a pressão arterial pulmonar (CHETBOUL; TISSIER, 2012). Apesar de auxiliarem no diagnóstico, os métodos comumente empregados na rotina apresentam limitações quanto à previsão da descompensação e melhor predição de mortalidade.

As alterações ecocardiográficas mais importantes incluem a compreensão da natureza da lesão valvar, a gravidade da regurgitação mitral, o grau de remodelamento cardíaco e a presença de disfunção sistólica e/ou diastólica (BONAGURA; SCHOBER, 2009).

Em cães com DVCM, a gravidade da regurgitação mitral geralmente relaciona-se com o grau de aumento atrial. Cães que apresentam aumento atrial decorrente de regurgitação valvar moderada a importante podem apresentar compressão de brônquio principal esquerdo e desvio dorsal da traqueia, resultando em tosse cardiogênica, a qual pode piorar com aumento progressivo das câmaras cardíacas (GUGLIELMINI et al., 2009). Em alguns estudos, o aumento atrial

esquerdo mostrou-se um importante indicador de risco de óbito, uma vez que se correlaciona diretamente com a gravidade de regurgitação mitral (SERRES et al., 2007; BORGARELLI et al., 2008, HÄGGSTRÖM et al., 2008),

Embora a maior parte dos cães com DVCM permaneça sem manifestações clínicas por anos e até mesmo por toda vida, caracterizando o longo período da doença inaparente (BORGARELLI et al., 2008), complicações graves podem ocorrer, incluindo intolerância ao exercício, tosse e dispneia provocada pelo desenvolvimento de ICC esquerda, além de ascite e/ou derrame pleural como sinais de ICC direita secundária à hipertensão arterial pulmonar. Estas complicações podem resultar em morte ou eutanásia devido ao agravamento das manifestações clínicas (CHETBOUL et al., 2009; BORGARELLI et al., 2012).

O estadiamento dos pacientes que portam DVCM pode ser feito com base nas manifestações clínicas, remodelamento cardíaco e gravidade da doença. A aplicação desta classificação faz-se necessária para orientar decisões terapêuticas e prognósticas, além de constituírem uma base para a estratificação em ensaios clínicos. O principai sistema utilizado na rotina cardiológica para a classificação da DVCM é o *ACVIM Consensus Statement* (ATKINS, 2009). Quando estes pacientes entram em IC, associa-se a classificação da New York Heart Association modificada (NYHA) (ETTINGER; SUTER, 1970) e utiliza-se também, o sistema *Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC)*.

O estágio B2 da DVCM é composto por pacientes que são acometidos pela doença sem manifestações clínicas, conforme a classificação proposta pelo ACVIM, sendo considerado um estágio com atuais divergências no início terapêutico. Caracteriza-se por ser um grupo heterogêneo, constituído por cães desde em estágio inicial da doença (com grau discreto de remodelamento cardíaco) até aqueles que apresentam a afecção em estágio mais avançado (com remodelamento de grau importante) e em risco de desenvolvimento de ICC, mas sem manifestações congestivas. O reconhecimento individual dos pacientes pertencentes a esse grupo heterogêneo é de fundamental importância para a identificação dos cães com DVCM inaparente, mas que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento da ICC, para a adequada tomada de decisão do início terapêutico (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

Aproximadamente 30% dos cães com DVCM eventualmente evoluem para ICC (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010). A sobrevida de cães com DVCM que evoluem para ICC relaciona-se a vários fatores, como adesão dos responsáveis ao tratamento, presença de comorbidades, surgimento de complicações cardiovasculares, como hipertensão pulmonar e/ou ruptura de cordas tendíneas (BORGARELLI et al., 2008).

Idade superior a oito anos, presença de síncope, arritmia ou frequência cardíaca superior a 140bpm, estágio da DVCM, dosagem inicial alta da furosemida, relação átrio equerdo aorta maior que 1,7, pico da onda E maior que 1,2 m/s se correlacionaram negativamente com o tempo de sobrevida (BORGARELLI et al., 2008; DE MADRON et al., 2011).

O tempo médio de sobrevida após o diagnóstico da DVCM em um estudo foi de aproximadamente 588 dias (75 - 1.668) sendo considerada uma doença de evolução lenta (BORGARELLI et al., 2012). Estudos, identificaram que cerca de 70% dos cães com DVCM sobreviveram até o final do estudo, ou morreram por causas não cardíacas durante o período de observação, fato que indica que essa afecção é uma condição relativamente benigna em cães (BORGARELLI et al., 2008; BORGARELLI et al., 2010; THE BENCH, 1999) e em seres humanos (DUREN et al. 1988; ZUPPIROLI et al., 1995).

2.2 BIOMARCADORES CARDÍACOS

Para um biomarcador ter utilidade clínica e ser considerado bom é necessário atender a alguns critérios, como possuir alta sensibilidade e especificidade, ser quantificado facilmente e a baixo custo, além de apresentar boa janela diagnóstica com aumento dos níveis basais de forma precoce e com longa duração (BOSWOOD, 2004).

Os biomarcadores cardíacos são classificados em mediadores neurohormonais (norepinefrina, peptídeos natriuréticos tipo A - ANP e tipo B -BNP, endotelinas, cortisol, aldosterona, leptina e adiponectina), marcadores de lesão ou

necrose do miócito (troponinas cardíacas), marcadores de remodelamento e fibrose (Gal-3, pró-peptídeos de colágeno e fração solúvel ST2) e indicadores de inflamação sistêmica (citocinas pró-inflamatórias, proteína C reativa, fator de diferenciação do crescimento 15- GnR 15, metaloproteinases e moléculas de adesão) (BRAUNWALD, 2008; EMDIN et al., 2009; RICHARDS, 2009; RICHARDS, 2010; PASCUAL-FIGAL et al., 2011).

2.2.1 NT-proBNP

A utilidade dos peptídeos natriuréticos, como ferramenta auxiliar no diagnóstico e prognóstico das cardiopatias, vem sendo comprovada na medicina veterinária (DEFRANCESCO et al., 2007; PROSEK et al., 2007; REYNOLDS et al., 2012; FOX et al., 2015).

Dentre esses, destaca-se o BNP, um hormônio produzido no coração, principalmente nos ventrículos, quando há estiramento dos cardiomiócitos da parede ventricular. Sintetizado na forma de pré-pro-BNP ou também denominado peptídeo natriurético N-terminal tipo B sofre clivagem pelas endopeptidases séricas nas frações BNP (porção ativa com curta duração na circulação) e N-terminal, ou seja, NT-proBNP (porção estável com maior meia vida na circulação e, portanto, a mais utilizada nos testes diagnósticos quando comparada ao BNP). O NT-proBNP é formado numa proporção de 1:1 com BNP, portanto sua dosagem reflete a quantidade biologicamente ativa do peptídeo natriurético tipo B (REYNOLDS; OYAMA, 2008).

A meia vida do BNP em cães é cerca de 90 segundos e a do NT-proBNP vem sendo estudada em cães e acredita-se que, por ser um fragmento maior, seja removido da circulação de forma mais lenta, demandando uma atividade metabólica mais intensa (PROSEK, ETTINGER, 2010), sendo dessa forma, mais utilizado em testes comerciais por sua maior estabilidade. Assim, preconiza-se imediata refrigeração da amostra e rápido processamento após a coleta para não haver consumo *in vitro* (OYAMA et al., 2008; OYAMA et al., 2009).

Ao contrário do peptídeo natriurético tipo A (ANP), conservado entre as espécies de mamíferos, o BNP apresenta considerável espécie-especificidade, sendo necessários testes específicos para dosagem de peptídeo natriurético tipo B, impossibilitando a utilização de kits humanos (REYNOLDS; OYAMA, 2008; BOSWOOD, 2009).

A concentração de BNP apresenta-se elevada em cães em estágios mais avançados das cardiopatias (OYAMA et al., 2008; REYNOLDS et al., 2012). Cães em IC descompensada, secundária à DVCM, apresentaram concentrações mais elevadas de NT-proBNP e menor período (134 dias) livre de eventos (morte ou progressão da doença), comparado ao grupo com concentrações mais baixas deste biomarcador (669 dias) (EBISAWA et al., 2012)

As medidas de tamanho do coração esquerdo e concentração plasmática de NT-proBNP estimam, de forma independente, o risco de aparecimento de IC em cães com DVCM, contribuindo, assim, para direcionar o manejo clínico destes pacientes (REYNOLDS et al., 2012).

O limite superior de referência para o NT-proBNP, sugerido em cães, é de 900pmol/L para identificar tosse ou dispneia de origem cardíaca (OYAMA et al., 2009, ETTINGER et al., 2012).

2.2.2 cTnI

As troponinas cardíacas são componentes regulatórios proteicos do sistema contrátil, formadas por três subunidades, troponina C (TnC), troponina cardíaca I (cTnI) e troponina cardíaca T (cTnT) (COLLINSON et al., 2001; LANGHORN; WILLESEN, 2016). Na ocorrência de lesão de cardiomiócitos, a troponina dissocia-se da actina, extravasa para o espaço extracelular e atinge concentrações detectáveis no sangue, diferindo de pacientes saudáveis, que apresentam pouca ou nenhuma cTnI circulante (FERREIRA, 2012).

A cTnI e cTnT são marcadores específicos de lesão, isquemia e necrose de cardiomiócitos e apresentam concentrações proporcionais à extensão da lesão miocárdica (WELLS; SLEEPER, 2008), sendo a cTnI mais sensível que a cTnT no

diagnóstico de dano miocárdico (SCHOBER et al., 2002). A TnC não possui valor diagnóstico nas doenças cardíacas (SHAW et al., 2004) e a cTnT apresenta um limitado valor diagnóstico (SCHOBER et al., 2002), enquanto que a cTnI demonstra ser um indicador altamente sensível e específico de lesão no músculo cardíaco (OYAMA; SISSON, 2004).

Diferentes condições que resultam em dano nas céluas cardíacas, a troponina apresentou-se elevada, prestando-se como um marcador sensível e específico de lesão em cardiomiócitos, embora apresente um valor limitado na discriminação das possíveis causas da lesão miocárdica (BOSWOOD, 2009; LANGHORN; WILLESEN, 2016).

O sequenciamento completo do gene da cTnI em cães e gatos foi determinado e estabeleceu-se homologia de 95 e 96% entre as espécies canina, felina e humana (RISHNIW et al., 2004). Em função desta homologia entre os mamíferos, é possível determinar a concentração de cTnI em cães utilizando-se ensaios desenvolvidos para humanos (REYNOLDS; OYAMA, 2008).

A cinética de liberação da cTnI é complexa e o tempo para o pico das concentrações dependerá do mecanismo fisiopatológico envolvido. No entanto, após uma lesão cardíaca, um aumento pode ser observado no prazo de duas a três horas e concentração máxima é frequentemente alcançada em 18-24 horas pós lesão (LANGHORN; WILLESEN, 2016).

Em cães, a meia vida da cTnI, determinada experimentalmente, é de 112 minutos (DUNN et al., 2011); no entanto, em processos crônicos, como na IC decorrente da DVCM, haverá liberação constante da cTnI devido às alterações mecânicas permanentes decorrentes da sobrecarga de volume, mecanismos neurohomonais ativados, processo inflamatório, necrose e apoptose de cardiomiócitos, com consequente fibrose miocárdica. Arterioesclerose intramural coronariana também foi relatada em cães com DVCM, agravando, dessa forma, o processo hipoxêmico que o cardiomiócito é submetido nessas condições não adaptadas da IC (FALK et al., 2013).

Assim como ocorre com o BNP, as troponinas também apresentam variabilidade quanto às suas concentrações. Fatores como idade avançada (FALK et al., 2013) e comprometimento da função renal (PORCIELLO et al., 2008), podem

resultar em elevações nas concentrações de troponina, dificultando sua interpretação.

Apesar de ser um biomarcador específico cardíaco, tem sido discutido se a elevação das concentrações na presença de lesão renal seja decorrente de lesão miocárdica ou pela depuração renal reduzida das troponinas (LANGHORN; WILLESEN, 2016). Variações séricas de cTnI também foram relacionadas às diferentes raças caninas. Cães galgos apresentam concentrações de cTnI maiores do que as observadas em outras raças, o que pode ser, em parte, resultado da maior relação entre massa cardíaca e corporal, bem como pelo fato desses cães apresentarem parede livre do VE mais espessa (ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2011).

A troponina tem demonstrado ser um biomarcador de gravidade na DVCM (OYAMA; SISSON, 2004; FONFARA et al., 2010; FALK et al., 2013; OYAMA, 2015). A normalização das concentrações de troponina pode estar associada a melhores desfechos, sendo que, dosagens seriadas de troponinas podem ser úteis na intervenção terapêutica, adotando-se um tratamento mais intenso para cães com evidência de lesão miocárdica mais extensa (HEZZELL et al. 2012; LANGHORN; WILLESEN, 2016).

2.2.3 Galectina-3

As galectinas fazem parte de uma família de lecitinas que se ligam aos carboidratos e são expressadas em vertebrados (peixes, mamíferos, anfíbios e aves), invertebrados (insetos e vermes), e em alguns organismos inferiores na escala evolutiva, tais como fungos e esponjas (BARONDES et al., 1994; YANG; RABINOVICH; LIU, 2008). Sua expressão em diversos níveis evolutivos sugere um importante papel biológico (DE BOER et al., 2010; GUPTA, et al., 2012).

Atualmente, são descritos 15 membros da família das galectinas nos veterbrados (YANG; RABINOVICH; LIU, 2008; DE BOER et al., 2010; GUPTA, et al., 2012). Todas as galectinas possuem uma porção conservada de sua estrutura, denominada domínio reconhecedor de carboidratos, composta por cerca de 130 aminoácidos que são responsáveis pelo sítio de ligação dos carboidratos.

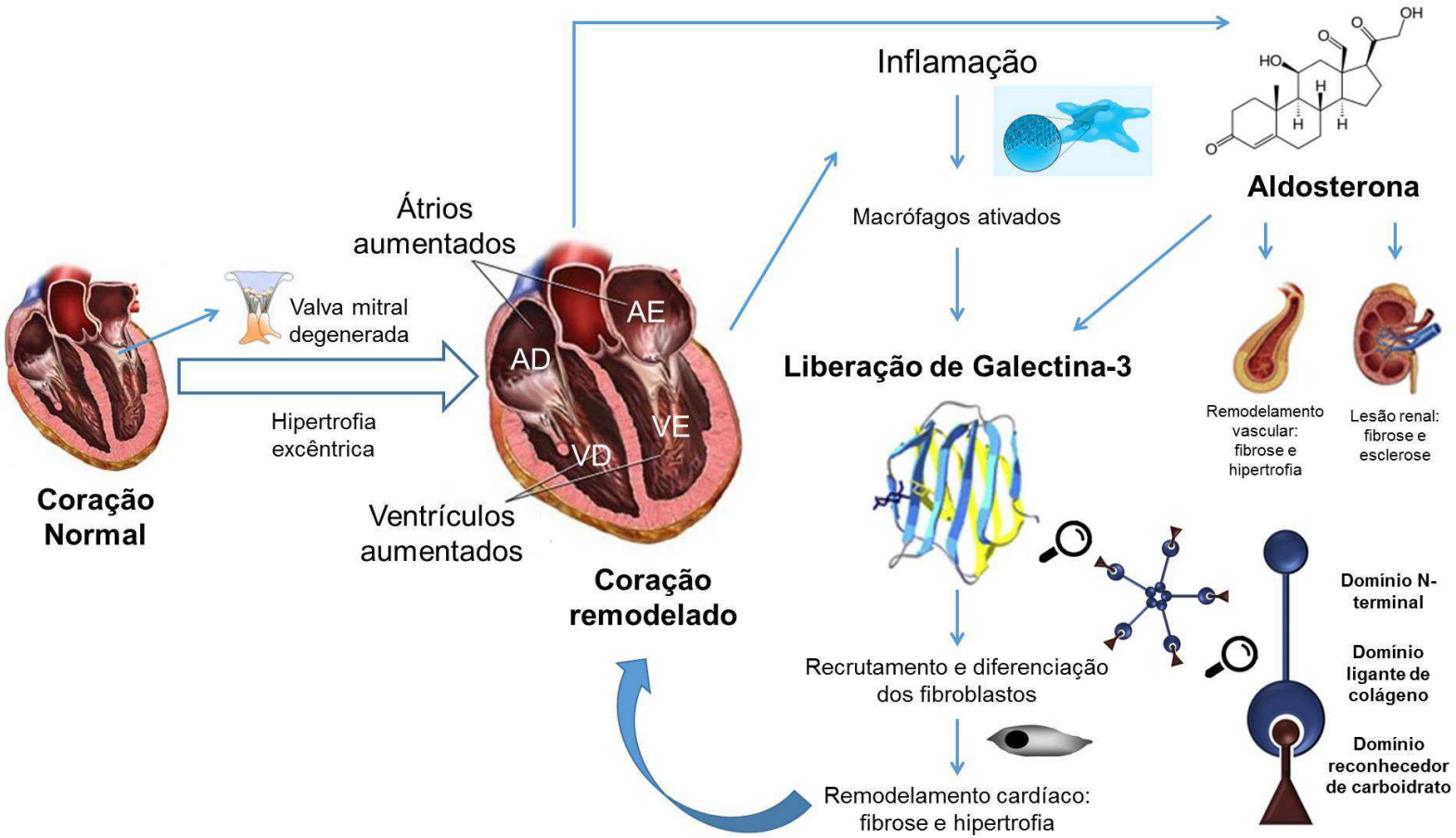
Fenotipicamente, as galectinas possuem apenas um domínio (Galectinas 1,2,5,7,10,11,13,14 e 15) ou dois domínios homólogos separados por uma cadeia de 70 aminoácidos (Galectinas 4,6,8,9 e 12); entretanto, a Gal-3, considerada uma quimera, é composta por uma porção N-terminal não lecitínica (aproximadamente 120 aminoácidos) conectada ao domínio e se diferenciando das demais galectinas (YANG; RABINOVICH; LIU, 2008; BOER et. al, 2010; DÈSBENE, C.; GAILLARD, 2014; FILIPE et al., 2015).

O domínio consiste em uma repetição de sete a 10 aminoácidos, e o número de repetições dessa sequência e o peso da proteína variam conforme a espécie, como no caso da Gal-3 que varia de 26,2 kDa em humanos e 30,3 kDa em cães. A homologia gênica existente entre a espécie canina e humana corresponde à cerca de 85% (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene) (HERRMANN et al., 1993).

As galectinas ligam-se à superfície celular e regulam uma variedade de processos. Podem ser detectadas no núcleo e citoplasma e interagem por vias de sinalização intracelular, por meio de interações proteicas. Pesquisas recentes indicam que as galectinas desempenham papel importante em diversos processos fisiológicos e patológicos, incluindo resposta inflamatória e imunológica, progressão e desenvolvimento de tumores, degeneração neuronal, diabetes, insuficiências cardíaca e renal (YANG; RABINOVICH; LIU, 2008).

A Gal-3, proteína que se liga aos β-galactosídeos, é abundantemente expressa principalmente por monócitos e macrófagos, durante a fagocitose. Inúmeras evidências sugerem que a Gal-3 aja como molécula reguladora da resposta inflamatória, sob a ativação de macrófagos atuando na indução, proliferação e ativação de fibroblastos, elevando a produção de colágeno tipo I e deposição no miocárdio, caracterizando-se como um biomarcador proteico de fibrose na ICC (DE BOER et al., 2007, GUPTA, 2012; TANG et al., 2011; AGOSTON-COLDEA et al., 2015; FILIPE et al., 2015) (Figura 1).

Figura 1 - Fisiopatologia da liberação de Galectina-3 por macrófagos presentes no miocárdio, em um modelo com insuficiência cardiaca congestiva secundária à degeneração valvar crônica de mitral



Adaptado de: GUPTA, 2012; DE BOER et al., 2014; DÈSBENE; GAILLARD, 2014; FILIPE et al., 2015.

A Gal-3 é mais abundante nos pulmões, baço, estômago, cólon, glândulas adrenais, útero e ovários, mas também se expressa no cérebro, pâncreas, fígado, rins e coração (BARONDES et al., 1994; KIN et al., 2007). Dessa forma, vários estudos em seres humanos foram realizados e comprovaram a utilização da Gal-3 como proteína sinalizadora de remodelamento cardiaco, além de ser um preditor de IC em medicina humana (SHARMA, et al., 2004; PEREIRA; FALCÃO, 2015; VERGARO et al., 2015). Ademais, outro estudo sugeriu a inibição da Gal-3 como alvo terapêutico, na tentativa de reduzir a inflamação e a fibrose presentes no remodelamento cardíaco (LIU et al., 2009).

A Gal-3 tem sido associada a outros hormônios pró-fibróticos, tais como a aldosterona, integrante do SRAA, a qual pode conferir seus efeitos, em parte, por meio da maior expressão de Gal-3 (Figura 1) (DE BOER et al., 2014; FILIPE et al., 2015).

Além desse já consagrado papel da Gal-3 como fator preditor de insuficiência cardíaca, outros estudos sugerem que esta proteína esteja envolvida como sinalizador de malignidade em neoplasias (SANT’ANA et al., 2011) e que possa vir a atuar como biomarcador para diabetes (YLMAS et al., 2015) em humanos e, em cães, apontada como um possível marcador de neoplasias (DE OLIVEIRA et al., 2014).

3 HIPÓTESE

Aventou-se a hipótese de que os cães com IC decorrente da DVCM apresentariam concentrações séricas mais elevadas de galectina-3 perante pacientes saudáveis, com maior magnitude à medida que ocorra a progressão da doença.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar se a galectina-3 pode ser utilizada como um biomarcador cardíaco para detectar pacientes caninos em IC decorrente da DVCM.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Estabelecer intervalo de referência da Gal-3 em cães clinicamente saudáveis na população estudada.
2) Avaliar se há variação biológica da Gal-3 conforme as variáveis gênero e idade.
3) Comparar os kits canino e humano para a dosagem de Gal-3 na espécie canina.
4) Elucidar se existe correlação entre a concentração do biomarcador Gal-3 com os marcadores NT-proBNP, cTnI e as variáveis ecodopplercardiográficas.
5) Determinar a utilidade do novo biomarcador sérico Gal-3, isoladamente ou em associação com o NT-proBNP e a cTnI, para diagnosticar e estimar o prognóstico em cães na síndrome da IC decorrente da DVCM.

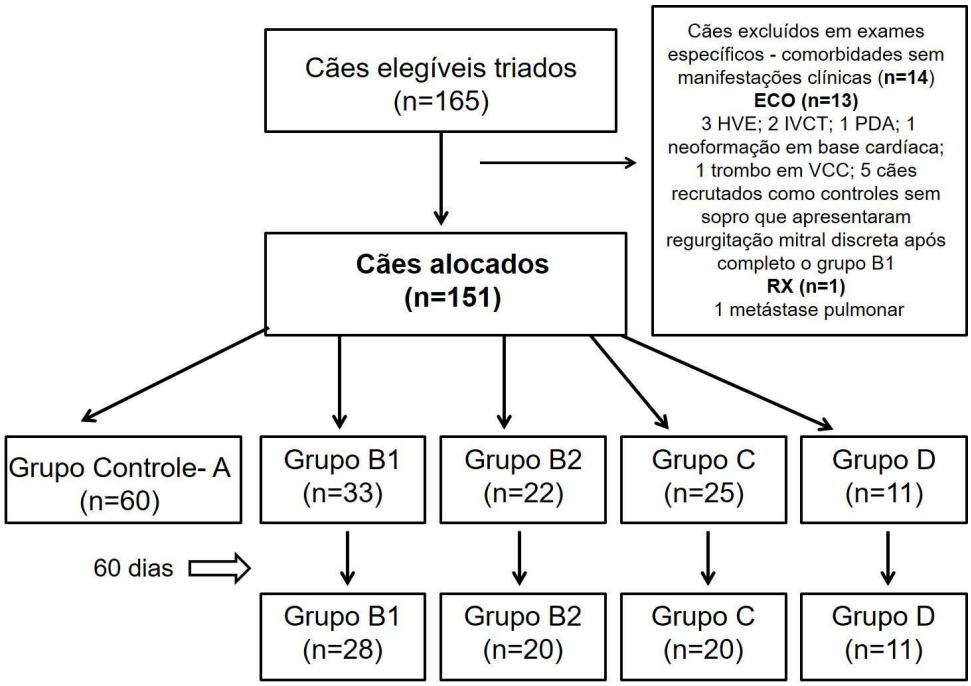
5 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido conforme os princípios éticos de experimentação animal e mediante aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, FMVZ- USP (Protocolo: 2543/2012), e após prévia autorização dos responsáveis dos cães incluídos na pesquisa, conforme o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido disponibilizado e firmado (Apêndice A).

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Realizou-se estudo clínico observacional transversal prospectivo com braço longitudinal, no período de outubro de 2013 a julho de 2015, no qual foram selecionados 139 cães da rotina do Serviço de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica (VCM) do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, FMVZ-USP, sendo estes alocados conforme o fluxograma a seguir (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma dos cães participantes do presente estudo clínico prospectivo



Nota: Grupo controle A- cães saudáveis predispostos a degeneração valvar crônica de mitral (DVCM); Grupo B1- cães com DVCM e sem remodelamento cardíaco; Grupo B2- cães com DVCM e remodelamento cárdico, mas sem manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo C- cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC; Grupo D- cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC refratários ao tratamento; ECO: exame ecodopplercardiográfico; HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo; IVCT: insuficiência valvar crônica de tricúspide apenas sem DVCM; PDA: persistência do ducto arterioso; VCC: veia cava caudal; RX: exame radiográfico.

Os critérios de inclusão estabelecidos para o presente estudo foram adultos com idade maior ou igual a cinco anos, pequeno e médio portes, independente do padrão racial, peso inferior a 20 kg, predispostos ou acometidos pela DVCM associadas ou não à insuficiência valvar crônica de tricúspide (IVCT), fêmeas ou machos. Foram excluídos animais que apresentaram outras cardiopatias que não a DVCM e comorbidades graves, como doenças renal, hepática, endócrina e/ou neoplasia e que se apresentassem reagentes ao exame *Snap 4Dx plus test* (IDEXX®, USA).

Por se tratar de um estudo com delineamento transversal com braço longitudinal (correspondente à avaliação aos 60 dias), após alocados os 151 cães (Figura 1) ocorreram 12 perdas mediante à descontinuidade no acompanhamento destes.

As perdas justificaram-se por condições inerentes às questões particulares dos responsáveis, como indisponibilidade de retorno ou por insucesso no contato

telefônico (6), jejum inadequado resultando em amostras lipêmicas repetidamente (2), doença (1) ou óbito do responsável (1), desautorização da coleta de sangue (1) e confirmação tardia de comorbidade do paciente previamente selecionado (1). Os cães que não compareceram para a segunda avaliação, foram considerados como "perda", e por não possuírem medidas no segundo momento da avaliação, foram excluídos da análise.

Desta forma, a amostra composta por 139 cães foi dividida em cinco grupos (Grupo controle: A; Grupos DVCM: B1, B2, C e D) criteriosamente selecionados de acordo com as diretrizes atuais de estadiamento da DVCM em cães proposta por Atkins et al. (2009), apresentado no quadro 1.

Quadro 1 - Classificação da DVCM, segundo o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (*American College of Veterinary Internal Medicine* - ACVIM)

Estágio	Classificação
A	Animais com predisposição à DVCM, mas sem alteração cardíaca estrutural identificável.
B1	Animais sem manifestações clínicas. Animais com alteração estrutural de doença cardíaca (presença de sopro cardíaco de valva mitral), sem evidências radiográficas e/ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco.
B2	Animais sem manifestações clínicas. Animais com alteração estrutural de doença cardíaca (presença de sopro cardíaco de valva mitral), com evidências radiográficas e/ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco.
C	Animais com manifestações clínicas de insuficiência cardíaca associada à doença estrutural cardíaca e submetidos à terapia medicamentosa.
D	Doença cardíaca presente com manifestações de insuficiência cardíaca avançada. Manifestações clínicas manifestadas em repouso. Animais refratários à terapia padrão. Necessária hospitalização e tratamento intensivo.

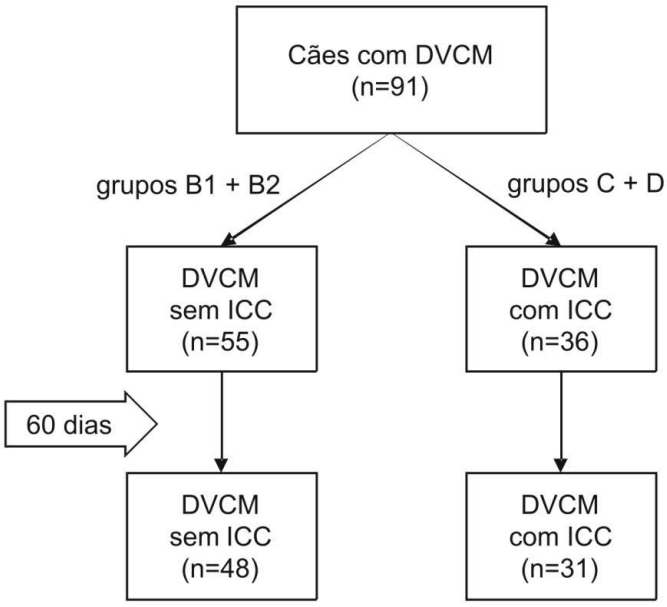
Fonte: (ATKINS et al., 2009). *Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease.*

O tamanho amostral foi calculado com base nos resultados de pesquisas em que se realizou a dosagem sérica de Gal-3 em pacientes humanos hígidos doadores de sangue e pacientes com IC (MILTING et al., 2008), porque não havia estudo em cães que avaliasse as concentrações desse marcador no período do delineamento do presente estudo. No trabalho supracitado, a concentração média para os pacientes humanos saudáveis foi de 4,07 ± 1,28 ng/mL e para os indivíduos com IC avançada foi de 13,4 ± 3,6 ng/mL. Considerando o maior desvio padrão com

diferença estimada igual a este, obteve-se um tamanho amostral de 25 cães. Desvios-padrão entre 1,5 e 3,5 resultaram em um tamanho amostral de 7 a 19 animais em cada grupo. Estimou-se, então, que 20 cães por grupo fossem suficientes para a detecção de diferença significativa com α=0,05 e poder do teste de 0,8. O dimensionamento amostral foi executado no software estatístico SigmaStat® (Windows, versão 3.5.1, Chicago, IL, USA).

Para algumas análises estatísticas, os cães com DVCM foram agrupados quanto à ausência de ICC (estágios B1 e B2) ou presença (estágios C e D). Foram consideradas manifestações clínicas, exame radiográfico de tórax (aumento atrial esquerdo, congestão venosa pulmonar ou infiltrados pulmonares compatíveis com edema pulmonar cardiogênico) e avaliação ecodopplercardiográfica, pelos índices que representam elevada pressão de enchimento ventricular (pico de velocidade máxima da onda E, E/TRIV e E/Em_{par}) para a determinação de ICC (SCHOBER et al., 2010). A distribuição amostral de acordo com a presença ou ausência de ICC está representada na figura 3.

Figura 3 - Fluxograma dos cães com DVCM e distribuição amostral entre grupos, de acordo com a ausência ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)



5.2 EXAME CLÍNICO

Os animais selecionados foram submetidos ao exame clínico detalhado, de acordo com Feitosa (2004).

Na anamnese foi inquirido ao responsável se manifestações clínicas estavam presentes como: tosse, cansaço fácil, dispneia, intolerância a exercícios, cianose de mucosas, apatia, sonolência, pré-síncope, síncope, ascite e edema de membros e se existiam fatores de risco para dirofilariose. Foram avaliados apetite, ingestão hídrica, aspectos das fezes e urina, presença de êmese, manejo nutricional, histórico de antecedentes móbidos, evolução e tratamento prévio, manejo ambiental, histórico familiar, presença de contactantes e detalhes do histórico vacinal e do uso de antiparasitários (contra ectoparasitas e endoparasitas).

Ao exame físico foram aferidos parâmetros vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura retal), inspeção da coloração das mucosas, se havia presença de secreções, atitude e comportamento do animal frente aos estímulos externos, grau de hidratação pela elasticidade cutânea e tempo de preenchimento capilar, estado nutricional (avaliado pelo peso, escore de condição corpórea e escore de massa muscular). Os linfonodos mandibulares, cervicais superficiais e poplíteos foram palpados e avaliados quanto ao tamanho, mobilidade, consistência, formato, regularidade da superfície e temperatura.

O exame do tórax foi realizado por meio de inspeção, palpação, percussão dígitodigital e auscultação cardiopulmonar indireta. A cavidade abdominal foi inspecionada por palpação e percussão. O pulso arterial femoral foi examinado em relação às características relativas (frequência e ritmo) e absolutas (celeridade, dureza, plenitude e amplitude) e classificado como normocinético, hipercinético ou hipocinético. A ficha clínica encontra-se detalhada no Apêndice B.

5.3 EXAMES CARDIOLÓGICOS COMPLEMENTARES

Após exame físico os cães foram submetidos à aferição da pressão arterial sistólica (PAS), seguida pelos exames ecodopplercardiográfico, eletrocardiográfico e radiográfico de tórax, descritos a seguir.

5.3.1 Pressão arterial sistólica (PAS)

A aferição da PAS foi realizada pelo método não invasivo Doppler ultrassonográfico (modelo 811-B, *Parks Medical Electronics*®, Aloha, Oregon, USA) com seleção dos manguitos do tipo neonatal (Dixtal®) correspondentes a 40% da circunferência do membro torácico esquerdo, no terço médio da região radioulnar.

O pulso foi localizado com o transdutor posicionado sobre a artéria palmar entre os coxins carpianos e metacarpianos com auxílio de gel condutor. Realizaram-se cinco mensurações da PAS a intervalos de 30 segundos, e calculada a média, após estabilização das medidas. O procedimento de aferição da PAS seguiu o protocolo descrito nas diretrizes do consenso declarado pelo *American College of Veterinary Internal* - ACVIM (BROWN et al., 2007).

5.3.2 Exame ecodopplercardiográfico

Os cães foram posicionados em decúbito lateral por meio de contenção manual, sem sedação ou anestesia para a realização do exame ecodopplercardiográfico, conforme recomendações da *Echocardiography Commitee of the Specialty of Cardiology - American College of Veterinary Internal Medicine* (THOMAS et al., 1993) e da *American Society of Echocardiography* com modificações sugeridas por Boon (2011) e Chetboul (2002). Utilizou-se o equipamento GE® modelo Vivid I, nos modos bidimensional, M e Doppler (pulsado,

contínuo e colorido) e Doppler tecidual, com registro simultâneo do ECG. O exame ecodopplercardiográfico transtorácico foi realizado por dois operadores experientes[1,2].

Realizou-se a mensuração dos diâmetros internos do VE, diastólico (DIVEd) e sistólico (DIVEs), além das mensurações das frações de ejeção (FE%) e de encurtamento (FS%) com o método de Teichholz, pelo modo M, no corte transversal ao nível dos músculos papilares, na janela paraesternal direita tranversal, pelo modo bidimensional. Nesta mesma janela, ao nível da base cardíaca, avaliaram-se as dimensões do átrio esquerdo (AE) e da aorta (Ao), para posteriormente determinar-se a relação AE/Ao (HANSSON et al., 2002).

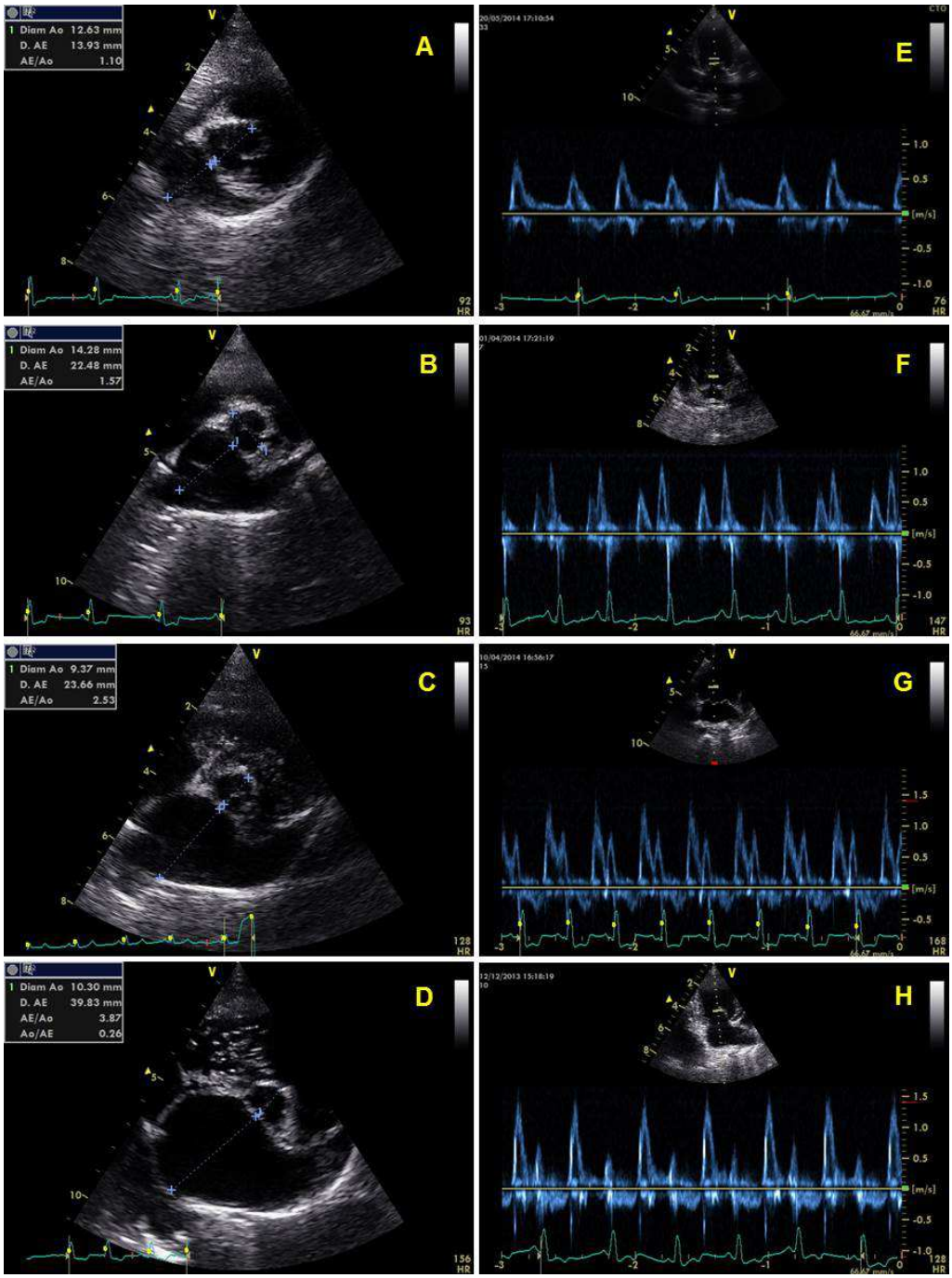
Considerou-se o valor normal para a relação AE/Ao igual ou inferior a 1,5 (AE/Ao≤1,5), no corte transverso da base cardíaca, na janela paesternal cranial direita, conforme proposto na literatura (OLSEN et al., 2010; WESSELOWSKI et al., 2014). Dessa forma, cães sem remodelamento atrial esquerdo (estágios B1) apresentaram relação AE/Ao ≤1,5 e pacientes com remodelamento (estágios B2, C e D) apresentaram relações AE/Ao >1,5 (Figura 4).

---

[1] Lilian Caran Petrus

[2] Matheus Matioli Mantovani

Figura 4 - Imagens ecodopplercardiográficas de pacientes com DVCM em estágios B1 (A), B2 (B), C (C) e D (D) no modo bidimensional, corte transverso da base cardíaca, na janela paesternal cranial direita. Visibiliza-se um aumento progressivo da relação AE/Ao conforme agravamento da doença. Vizibiliza-se os fluxos transmitrais obtidos por meio do Doppler pulsado, no corte apical quatro câmaras, na janela paraesternal caudal esquerda, de cães em estágios B1 (padrão diastólico normal), B2 (padrão diastólico de alterção de realxamento), C (padrão diastólico pseudonormal confirmado pela avalição do Doppler tecidual com inversão das ondas E e A) e D (padrão diastólico restritivo). (Vivid i, GE®, Serviço de Cardiologia, VCM, FMVZ, USP, 2013-2015 - São Paulo - 2016)



As mudanças percentuais dos diâmetros internos do VE, diastólico e sistólico (%DIVEd e %DIVEs), foram determinados pela fórmula: 100 x (diâmetro observado - diâmetro esperado) / diâmetro esperado. Os valores dos diâmetros esperados foram calculados pelo seguinte método: diâmetro diastólico do VE esperado = 1,53 x (peso corpóreo)^{0,294}; diâmetro sistólico do VE esperado = 0,95 x (peso corpóreo)^{0,315} (CORNELL et al., 2004).

Os índices do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole (IDIVEd) e na sístole (IDIVEs) foram calculados pela relação do DIVE indexado à superfície corporal [Área de superfície corpórea= 10,1 x (Peso em gramas)$^{2/3}$ x 10^{-4}] (BOON, 2011).

Avaliou-se a função diastólica do VE com base nos padrões do fluxo transmitral, nos modos *Doppler* pulsado convencional e tecidual, utilizando-se as relações E/A e E/Em_{par}, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e relação E/TRIV, parâmetros avaliados no corte apical quatro câmaras (SCHOBER et al., 2010). Neste mesmo corte, avaliou-se o jato regurgitante mitral, utilizando-se o *Doppler* contínuo, com o feixe de ultrassom alinhado de forma paralela ao jato para a determinação subjetiva da magnitude da regurgitação.

As ondas de velocidades Em_{par} (enchimento ventricular inicial) e Am_{par} (enchimento ventricular tardio) derivadas da movimentação miocárdica foram adquiridas pelo Doppler tecidual pulsado, por meio do corte apical quatro câmaras, com o volume de amostra posicionado na parede livre do VE próximo ao anel mitral (parietal). As relações entre os picos de velocidades das ondas E do fluxo transmitral e Em_{par} tecidual (E/Em) foram calculadas (CHETBOUL, 2002; SCHOBER et al., 2010).

Os exames ecodopplercardiográficos foram gravados para posterior análise. Todas as medidas foram feitas por um pesquisador treinado[2] sem acesso às informações relacionadas à identificação dos cães, manifestações clínicas, radiografias torácicas e/ou estado hemodinâmico do paciente avaliado. A fim de maior precisão, todas as variáveis ecodopplercardiográficas foram mensuradas três vezes, utilizando-se o valor médio resultante.

[2]Matheus Matioli Mantovani

5.3.3 Exame eletrocardiográfico

Os exames eletrocardiográficos (ECG) foram conduzidos em equipamento analógico portátil monocanal (modelo ECG-6, Ecafix®, São Paulo, SP, Brasil) com registro em papel termossensível, sendo os cães posicionados em decúbito lateral direito com o registro das derivações unipolares (DI, DII, DIII), bipolares aumentadas (aVR, aVL, aVF) e pré-cordiais (CV5RL, CV6LL, CV6LU e V10), conforme Tilley; Goodwin (2002).

5.3.4 Exame radiográfico

Para avaliar a silhueta cardíaca e os campos pulmonares, os cães foram submetidos ao exame radiográfico e posicionados sob conteção física em decúbito lateral direito (projeção láterolateral direita), decúbito lateral esquerdo (projeção láterolateral esquerda) e decúbito dorsal (projeção ventrodorsal). As radiografias torácicas foram avaliadas subjetivamente e pelo método VHS (*Vertebral Heart Size*), propostas por Buchanan; Bücheler (1995).

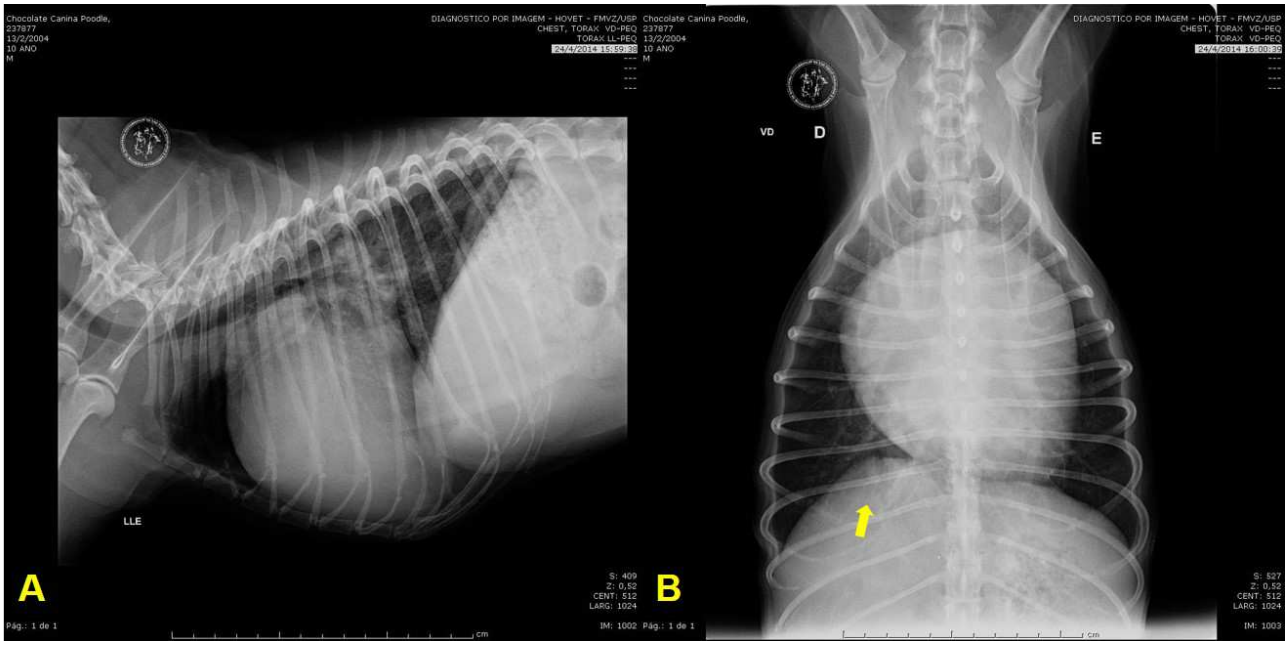
Os exames radiográficos foram realizados pelo Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia/HOVET– FMVZ/USP.

Radiografias computadorizadas foram adquiridas com a utilização do sistema Fuji® com leitor de placas de fósforo FCR cápsula X e cassetes com placas de fósforo como detector de raios X. Uma estação de trabalho Synapse com servidor Dell Power Edge 840 para identificação e controle de qualidade e um monitor LCD de 21 polegadas colorido compõe esse equipamento. O armazenamento e o gerenciamento das imagens foram realizados com o sistema PACS que permitiu análise qualitativa e quantitativa posterior. Foram utilizados dois equipamentos radiológicos (RAY-TEC®, 500 mA e 125 kV, modelo RT 500/125 e Tecno Designer®, alta frequência, TD 500 HF).

A avaliação radiográfica do tórax foi fundamental para a determinação da presença de ICC nos pacientes; desta forma, considerou-se o aumento atrial esquerdo associado a congestão venosa pulmonar (Figura 5) ou infiltrados

pulmonares compatíveis com edema pulmonar cardiogênico, de acordo com critérios utlizados em estudo (SCHOBER, et al., 2010), conjuntamente a outras variáveis ecodopplercardiográficas previamente descritas no item 5.3.2.

Figura 5 -- Radiografia torácica em posições láterolateral esquerdo (A) e ventrodorsal (B) de um paciente em ICC, estágio C da DVCM. Nota-se importante aumento globoso da silhueta cardíaca (*VHS*= 14v) com compressão da luz bronquial esquerda na região hilar e desvio dorsal da traqueia, com aumento atrial esquerdo. Vascularizacao venosa pulmonar apresenta aspecto ingurgitado (seta) sugestivo de quadro de congestão pulmonar. Nota-se também hepatomegalia. Serviço de Diagnóstico por imagem, HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



5.4 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS E EXAMES LABORATORIAIS

Foram coletados 10 mL de sangue por meio da venopunção da jugular após antissepsia prévia com álcool. O sangue foi separado em quatro alíquotas diferentes, em tubos previamente identificados, sendo dois tubos com anticoagulante EDTA com 2mL de sangue cada (um destinado para realização do hemograma e outro para obtenção do plasma para a dosagem do NT-proBNP) e outros dois tubos, com 3mL cada, sem anticoagulante com gel separador para obtenção de soro (um

enviado para as análises bioquímicas e outro para a dosagem sérica dos biomarcadores).

No momento da coleta, o sangue remanescente na agulha foi utilizado para a formação de gota para a dosagem glicêmica aferida por meio de glicosímetro (ACCU-CHECK®, Advantage Roche Diagnóstica Brasil, São Paulo, Brasil).

O hemograma e as provas bioquímicas foram realizados em equipamentos automatizados (HORIBA ABX®, modelo ABC VET e LABMAX®, respectivamente) imediatamente após a obtenção da amostra, de acordo com as técnicas rotineiras estabelecidas e empregadas no Serviço de Laboratório Clínico do departamento de Clínica Médica, VCM, HOVET-FMVZ/USP. Foram realizados hemograma (eritograma e leucograma), contagem de plaquetas, dosagens séricas de creatinina, ureia, proteínas totais, albumina, enzimas alaninoaminotransferase (ALT) e fostase alcalina (FA) e dosagem de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e fósforo) de todos os cães selecionados, os quais apresentaram resultados dentro do intervalo de normalidade para a espécie, conforme intervalo estabelecido.

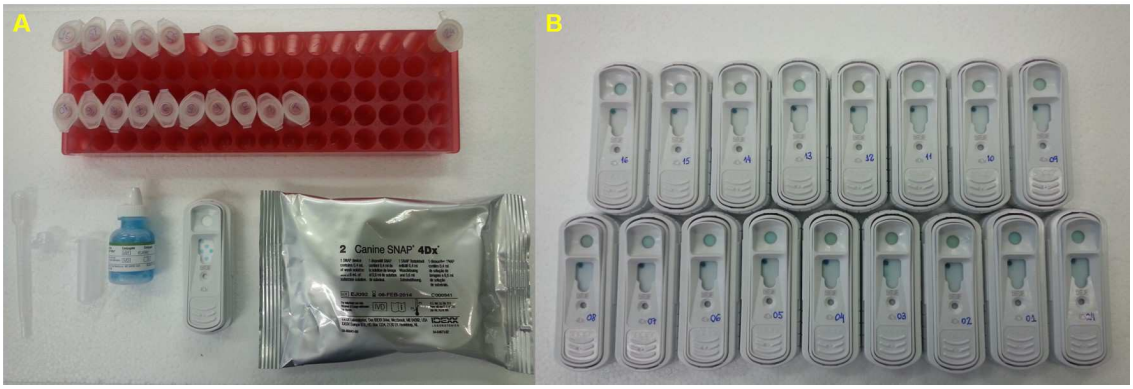
Fatores pré-analíticos podem interferir na dosagem dos biomarcadores, como por exemplo, em estudo em humanos (CHRISTENSON et al., 2010) que avaliou a concentração sérica de Gal-3 associada aos fatores lipemia, hemólise, icterícia, forma de armazenamento (fora da faixa de -20° a -80°C ou vários ciclos de congelamento e descongelamento) e 22 medicamentos. Nesse estudo, os fatores hemólise e condições inadequadas de armazenamento interferiram na dosagem de Gal-3. Amostras hemolisadas e lipêmicas adquiridas no presente estudo foram descartadas e coletadas novamente sob condições adequadas

Desta forma, todas as amostras foram cuidadosamente refrigeradas imediatamente após a coleta em caixa isotérmica com gelo reciclável e encaminhadas ao laboratório, centrifugadas por 10 minutos a 1500g em centrifuga refrigerada a 4°C, aliquotadas em tubos de Eppendorf e armazenadas a -80˚C até o processamento, de forma que todos os marcadores foram dosados em amostras ao primeiro degelo.

Todas as amostras foram sequencialmente numeradas conforme inclusão no projeto com blindagem da identificação dos pacientes. Realizou-se o teste (Figura 6) para dirofilariose (*Dirofilaria immitis*), erliquiose (*Ehrlichia canis* e *Ehrlichia ewingii*), anaplasmose (*Anaplasma platys* e *Anaplasma phagocytophilum*) e borreliose

(*Borrelia burgdorferi*) por meio do *Snap 4Dx plus test* (IDEXX®, USA), considerando que pode haver aumento da cTnI na erliquiose (DINIZ et. al., 2008) e na dirofilariose (CARRETÓN et. al., 2011).

Figura 6 - *Kit Snap 4Dx plus test* (IDEXX®) e amostras de soro testadas (A). Resultados negativos com leitura realizada após oito minutos de reação da amostra com o conjugado do kit. Nota-se marcação em azul apenas nos poços referentes ao sorocontrole positivo (B). Serviço de Cardiologia, HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



5.5 MENSURAÇÃO DOS BIOMARCADORES NT-PROBNP E CTNI

Pesquisas prévias em cães com DVCM demostraram que os biomarcadores NT-proBNP (OYAMA et al., 2008; TARNOW et al., 2009; COLLINS et al., 2010; REYNOLDS et al., 2012) e cTnI (OYAMA; SISSON, 2004; FALK et al., 2013) possuem relevante valor diagnóstico e prognóstico nessa afecção. Dessa forma, ambos foram dosados por já serem consagrados no diagnóstico da ICC decorrente da DVCM.

5.5.1 NT-proBNP

A determinação da concentração plasmática do NT-proBNP foi realizado pelo kit Cardiopet®, um kit específico canino do laboratório IDEXX®, previamente validado para o uso em cães (BOSWOOD et al., 2008; ETTINGER et al., 2012), que utiliza

anticorpos específicos para NT-proBNP canino pelo método ELISA, uma vez que, sua estrutura primária varia consideravelmente entre espécies (TURK, 2000). A faixa de decção desse kit encontra-se entre 42,0 pmol/L e 10.000 pmol/L (BOSWOOD et al., 2008; ETTINGER et al., 2012).

Com o propósito de evitar a degradação in vitro e minimizar variáveis pré-analíticas nas dosagens de NT-proBNP, as amostras foram mantidas sob refrigeração durante todo o processo de separação do plasma, armazenadas em tubos especiais com antiproteinase (aditivo inibidor de protease para melhorar a estabilidade plasmática do NT-proBNP), fornecidos pelo laboratório IDEXX® e congeladas a -80 °C até posterior envio ao exterior.

O envio das amostras biológicas ao exterior seguiu rigorosamente os critérios de sanidade estabelecidos pelos órgãos fiscais, com o acondicionamento das amostras em caixas de isopor com gelo seco.

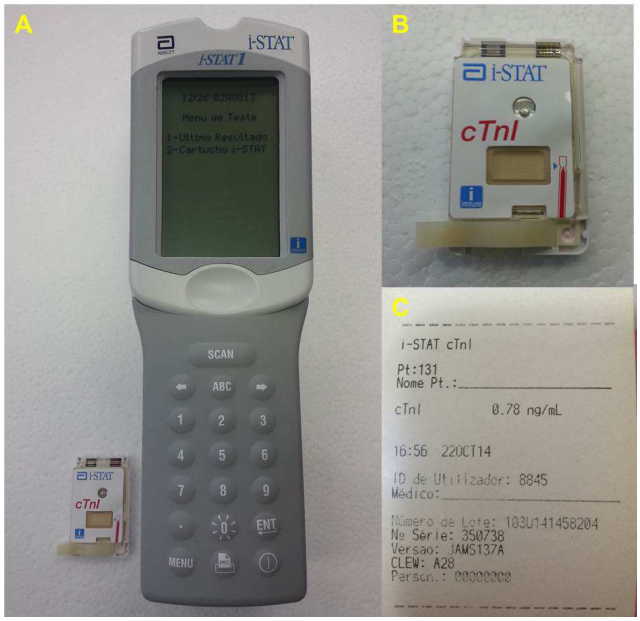
A faixa de referência utilizada foi a preconizada pelo laboratório que estabeleceu os seguintes intervalos para a espécie canina conforme a presença de ICC: <900pmol/L: cães sem ICC; 900-1800pmol/L: suspeitos de ICC e >1800 pmol/L: cães com ICC.

5.5.2 cTnI

A relevante homologia das isoformas cardíacas entre mamíferos permite a determinação das concentrações de cTnT e cTnI caninas utilizando técnicas desenvolvidas para humanos (OYAMA; SISSON, 2004; RISHNIW et al., 2004; REYNOLDS; OYAMA, 2008; SLEEPER, 2008).

A dosagem de cTnI foi realizada imediatamente após a obtenção do soro, por meio de aparelho portátil automático humano (iStat-1, *Handheld Clinical Analyzer®- Abbott Laboratories. Abbott Park, Illinois, USA*), com aplicação de 10 µL de soro em um cartucho específico (i-Stat, *Cardiac troponin I -cTnI test - Abbott Laboratories. Abbott Park, Illinois, USA)*, conforme instruções do fabricante (Figura 7). A faixa de detecção reportada do i-Stat® é de 0 a 50ng/mL (TECHNICAL BRIEF, 2007).

Figura 7 - Analisador clínico portátil automático, sistema i-STAT® (A), cartucho para dosagem de troponina I (cTnI) (B) e resultado da dosagem impressa após cerca de 10 minutos da aplicação da amostra (C), Serviço de Cardiologia, HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



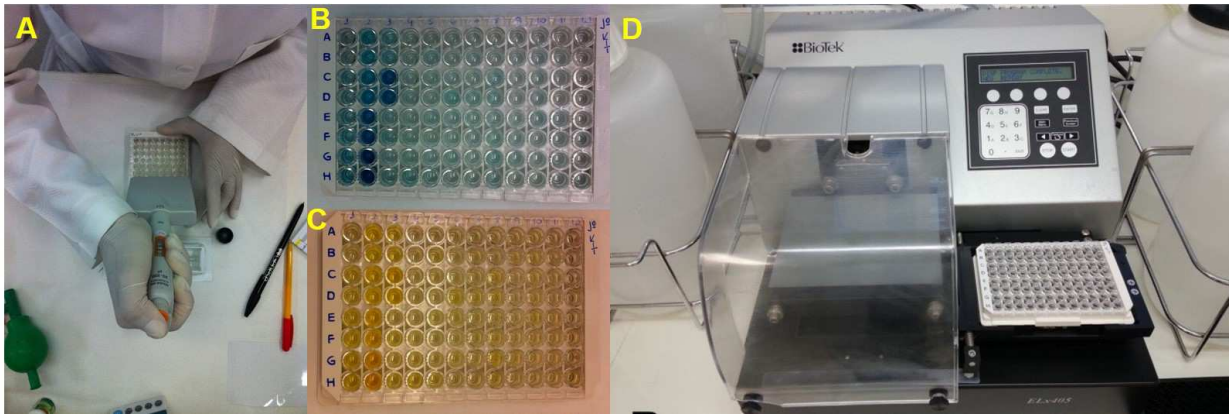
5.6 MENSURAÇÃO DE GALECTINA-3 HUMANA E CANINA

A proposta inovadora da determinação das concentrações séricas de Gal-3 fundamentou-se na padronização e validação da metodologia a fim de se estabelecerem valores normais para a população estudada, considerando a homologia gênica existente entre as espécies canina e humana (cerca de 85% http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene). Para verificar a possibilidade de se utilizar kits humanos (U$ 518.00), uma vez que, esses equivalem, na atualidade, à metade do preço ao ser comparado com o específico canino (U$1080.00).

A dosagem da Gal-3 pode ser realizada no soro ou no plasma pelo ensaio imunoenzimático direto *Enzyne Linked Imuno Sorbent Assay* (ELISA) (DE BOER et al. 2007; CHRISTENSON et al., 2010). A dosagem de Gal-3 foi realizada a partir do soro, em duplicata, em laboratório terceirizado (IgAc®) (Figura 8), pelo método ELISA, com o uso de kits comerciais canino (dog Galectina-3, EIAab®, Wuhan EIAAB Science, China) e humano (KitRD#DGAL30, Quantikine ELISA, Fenix, USA).

O limite mínimo de detecção do kit humano corresponde à 0,016 ng/mL, enquanto que o kit canino detecta valores a partir de 0 até 5.000 pg/mL.

Figura 8 - Processamento das amostras para a dosagem de Gal-3 canina sendo pipetadas e processadas no Laboratório IgAc (A). Microplaca de ELISA na fase de repouso com o soro diluído na solução tampão para ser incubado por duas horas à 37ºC (B) e em fase posterior (C) foi adicionado substrato à microplaca para promover reação colorimétrica e incubado por 20 minutos à 37ºC. Entre as fases do ensaio utilizou-se a lavadora de microplacas (D) para a remoção do excesso da amostra tampão.



A escolha do kit humano foi conforme proposto em pesquisa de Novak; Dabelic; Dumic (2012); no entanto, o kit canino foi adquirido de acordo com a disponibilidade no mercado, não havendo pesquisas prévias que norteassem essa escolha. A padronização e calibração do teste foram realizadas de acordo com o protocolo do fabricante.

Três amostras controles com concentrações de Gal-3 baixa (grupo controle), intermediária (estágio B2) e alta (estágio D), dosadas pelos kits humano e canino foram selecionadas para a validação dos kits na presente população estudada, em busca da avaliação da acurácia e precisão dos resultados (FOX et al., 2015). As amostras foram analisadas e mensuradas em duplicata por três ensaios para a Gal-3 humana e canina, realizados em diferentes dias, totalizando seis replicatas por paciente. Os coeficientes de variação intraensaio (repetibilidade) e os coeficientes interensaio (reprodutibilidade) estão descritos nos quadros 2 e 3.

Quadro 2 - Validação kit ELISA Gal-3 humana – Coeficientes de Variação Intraensaio e Interensaio, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

Validação kit ELISA Gal-3 Humana						
Placa 1						
	Animal A		Animal B2		Animal D	
	Poço 1	Poço 2	Poço 1	Poço 2	Poço 1	Poço 2
Gal-3 H (ng/mL)	6,801	7,066	9,417	10,163	7,620	7,798
Média - placa 1	6,934		9,790		7,709	
DP	0,18		0,52		0,12	
CV (%)	2,7		5,4		1,6	
Placa 2						
	Animal A		Animal B2		Animal D	
	Poço 1	Poço 2	Poço 1	Poço 2	Poço 1	Poço 2
Gal-3 H (ng/mL)	8,839	8,916	9,638	9,648	8,195	8,378
Média - placa 2	8,877		9,634		8,287	
DP	0,54		0,70		1,29	
CV (%)	0,6		0,1		1,6	
Placa 3						
	Animal A		Animal B2		Animal D	
	Poço 1	Poço 2	Poço 1	Poço 2	Poço 1	Poço 2
Gal-3 H (ng/mL)	8,699	8,068	10,966	10,888	9,752	9,292
Média - placa 3	8,384		10,927		9,522	
DP	0,44		0,05		0,32	
CV (%)	5,3		0,5		3,4	
Coeficientes de Variação Intraensaio e Interensaio						
Média entre placas	8,065		10,117		8,512	
CV médio Intra (%)	2,86		2,0		2,2	
CV médio Inter (%)	12,51		6,91		11,09	

Quadro 3 - Validação kit ELISA Gal-3 Canina – Coeficientes de Variação Intraensaio e Interensaio, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo- 2016

Validação kit ELISA Gal-3 Canina						
Placa 1						
	Animal A		Animal B2		Animal D	
Gal-3 Can (pg/mL)	Poço 1 82,67	Poço 2 82,67	Poço 1 128,82	Poço 2 128,82	Poço 1 75,11	Poço 2 64,63
Média - placa 1	82,67		128,82		69,87	
DP	0		0		7,41	
CV (%)	0		0		10,6	
Placa 2						
	Animal A		Animal B2		Animal D	
Gal-3 Can (pg/mL)	Poço 1 159,52	Poço 2 157,13	Poço 1 219,21	Poço 2 168,99	Poço 1 157,13	Poço 2 142,60
Média - placa 2	158,32		194,10		149,86	
DP	1,68		35,51		10,27	
CV (%)	1,1		18,3		6,9	
Placa 3						
	Animal A		Animal B2		Animal D	
Gal-3 Can (pg/mL)	Poço 1 103,79	Poço 2 83,59	Poço 1 164,91	Poço 2 162,63	Poço 1 227,89	Poço 2 205,38
Média - placa 3	93,69		163,63		216,63	
DP	14,28		1,61		15,91	
CV (%)	15,2		1,1		7,3	
Coeficientes de Variação Intraensaio e Interensaio						
Média entre placas	111,56		162,18		144,45	
CV médio Intra (%)	5,4		6,4		8,2	
CV médio Inter (%)	36,63		20,14		50,51	

O processo de validação do kit de Gal-3 humana encontra-se em conformidade com o nível de aceitação da comunidade científica, que preconiza que os coeficientes de variação de ensaios laboratoriais devem apresentar-se abaixo de 15% (BANSAL; DESTEFANO, 2007; GEDDES et al.; 2013).

Já a validação do kit canino (Quadro 3) apresentou resultados inadmissíveis de CVs, diferententemente do kit humano, o que invalida o desempenho do kit, pois são aceitos para utilização clínica kits comerciais com CV Interensaio de até 20% (FERREIRA, 2012).

5.7 AVALIAÇÃO DE PROGRESSO CLÍNICO E SOBREVIDA

A evolução clínica de cada cão foi verificada 60 dias após inclusão do paciente no estudo. Nesse momento foram realizados os exames clínico (item 5.2) e ecodopplercardiográfico (item 5.3.2), aferição da PAS (item 5.3.1), mensuração dos biomarcadores NT-proBNP (5.5.1) e cTnI (item 5.5.2) e Gal-3 humana e canina (item 5.6).

Em um segundo momento após a finalização do estudo, o desfecho clínico de cada cão foi verificado por meio de entrevista telefônica com o responsável. As entrevistas foram realizadas especificamente por alunas treinadas do último ano[3,4], e os resultados foram registrados em um questionário em formato eletrônico.

O questionário foi composto de perguntas com um número definido de respostas possíveis, mais comumente sim / não (Apêndice C). O responsável foi inquerido se o cão estava vivo ou morto, e caso tivesse ido a óbito, foi questionado de forma detalhada se o animal apresentou morte espontânea ou se foi eutanasiado.

Na ocorrência de morte natural, as possíveis causas, incluindo a morte súbita relacionada à causa cardíaca, episódios de síncope, ou progressão da IC foram investigadas. Nesse estudo, a morte súbita foi definida como morte durante o sono ou atividade (como exemplos, correr e brincar), ou dentro de duas horas imediatamente após o cão demonstrar manifestações súbitas de IC (como por exemplo, dispneia aguda) mediante a exclusão de possíveis outras causas não cardíacas relacionadas ao evento. A análise de sobrevida foi realizada em todas as causas de morte, cardíacas ou não, sendo consideradas censuradas as causas não cardíacas. Essa avaliação do progresso clínico e sobrevida foi baseada no estudo realizado por Borgarelli et al. (2008).

Considerou-se morte relacionada à causa cardíaca quando decorrente da progressão das manifestações clínicas de ICC. Os cães eutanasiados devido à refratariedade ao tratamento da ICC, também foram considerados óbitos por desfecho primário. Desta forma, foram considerados desfechos primários morte ou eutanásia em função de causa cardíaca.

---

[3] Bruna Bianchini Real'

[4] Letícia Freitas Beccari

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se análise estatística descritiva com medidas de posição e dispersão, de acordo com o estágio da DVCM. Foram determinadas frequências para variáveis categóricas, mediana, moda e percentis 25 ($P_{25\%}$) e 75 ($P_{75\%}$) para variáveis contínuas (SANTOS, 2010).

Todas as variáveis foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk e análise dos histogramas para verificar se apresentavam distribuição paramétrica. Para variáveis não paramétricas, a comparação entre três ou mais grupos foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, enquanto que, comparação entre dois grupos foi analisada pelo teste de Mann-Whitney para variáveis não pareadas ou Wilcoxon (amostras pareadas). Caso detectada diferença significativa ($p<0,05$) foi utilizado o pós-teste de Dunn. Para a análise das variáveis paramétricas foi utilizada ANOVA com pós-teste de Bonferroni. Aplicou-se teste t para comparação entre dois grupos de distribuição gaussiana.

Determinaram-se correlações lineares entre as concentrações dos biomarcadores e as variáveis ecodopplercardiográficas, DIVEs, DIVEd, %DIVEs, %DIVEd, frações de ejeção (FE) e encurtamento (FS), relação do diâmetro do átrio esquerdo pelo diâmetro da aorta (AE/Ao), pico máximo de velocidade da onda E (E), relação do pico máximo de velocidade da onda E pela onda A (E/A), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), relação do pico máximo de velocidade da onda E pelo TRIV (E/TRIV), relação da onda E do Doppler convencional pela onda E do Doppler tecidual (E/E´), por meio do coeficiente de Spearman ($p<0,05$). A magnitude da correlação foi classificada como muito fraca ($r <0,30$), fraca ($0,30 \leq r < 0,50$), moderada ($0,50 \leq r < 0,70$), forte ($0,70 \leq r < 0,90$) e muito forte ($0,90 \leq r < 1,00$), conforme Hinkle; Wiersma; Jurs, 2003.

Com a finalidade de determinar o papel da Gal-3 na sobrevida dos cães com DVCM do presente estudo foram determinadas as estimativas das probabilidades de sobrevivência em função do tempo de observação pelas curvas de Kaplan-Meyer

($p<0,05$), seguida do teste de Log-rank (Mantel-Cox), conforme Colosimo; Giolo (2006).

Além disso, confeccionou-se curva ROC (*receiver operating characteristic*) a fim de determinar qual valor de corte dos biomarcadores avaliados no estabelecimento do diagnóstico de ICC em cães com DVCM.

O programa utilizado para a análise estatística e confecção dos gráficos foi o Graphpad versão 5.0 para Windows (San Diego, California, USA).

A significância estatística foi avaliada por um teste bicaudal, com um $P<0,05$, considerado como significativo.

6 RESULTADOS

Dos 165 cães inicialmente recrutados para o presente estudo, 14 animais foram excluídos por apresentarem comorbidades inaparentes, as quais foram detectadas em exames complementares de imagem, permanecendo 151 cães. Por se tratar de um estudo com um segmento longitudinal, 12 cães não compareceram na segunda avaliação e foram excluídos da pesquisa com devidas justificativas da falha de segmento desses pacientes no item 5.1, totalizando 139 animais, os quais concluíram o estudo (Figura 2).

6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

Os dados demográficos e resultados dos achados do histórico, exame físico, aferição da pressão arterial, *VHS* e ECG dos cães estudados encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e resultados dos achados do histórico, exame físico, pressão arterial sistólica, *VHS* e ECG realizados em 139 cães distribuídos conforme o estágio da degeneração valvar crônica de mitral, Serviço de Cardiologia, HOVET/FMVZ-USP (2013-2015), São Paulo, 2016

	Grupo A (n=60)	**Grupo B1** (n=28)	**Grupo B2** (n=20)	**Grupo C** (n=20)	**Grupo D** (n=20)
N° de diferentes raças	16	11	7	8	6
Definição racial predominante	SRD (46,7%); Poodle (10%); Lhasa Apso e Yorkshire (8,3%); Dachshund (5%)	Poodle (25%); SRD (14,3%); Yorkshire Pinscher e Shih Tzu (10,7%); Lhasa Apso e Maltês (7,1%)	Poodle (50%); SRD (25%); Dachshund, Lulu da Pomerania, Terrier brasileiro, Maltês e Pinscher (5%)	Poodle (35%); SRD (30%); Shih Tzu (10%); Dachshund, Lhasa Apso, Pequinês e Whippet (5%)	Dachshund (27,3%); Maltes, Poodle e SRD (18,2%); Terrier brasileiro e Shih Tzu (9,1%)
Idade (anos)	6^{a} (5,2-8)	10^{b} (9-11,0)	11^{b} (8-13)	$11,5^{b}$ (10-12,7)	12^{b} (11-14)
Peso (kg)	8,8 (5,0-13,4)	6,6 (4,2-10,6)	6,0 (4,0-8,6)	6,6 (4,0-9,2)	5,4 (3,9-10,3)
Gênero (F:M)	38:22	14:14	8:12	5:15	1:10
FC (mpm)	130^{ab} (±26)	123^{a} (±22)	133^{abc} (±21)	147^{bc} (±16)	153^{c} (±29)
FR (bpm)	28^{a} (24-41)	32^{ab}(25-40)	40^{b} (32-70)	45^{b} (35-65)	36^{ab} (31-47)
Intolerância ao exercício (%)	5 (3/60)	17,8 (5/28)	50 (10/20)	65 (13/20)	63,6 (7/11)
Tosse (%)	11,6 (7/60)	21,42 (6/28)	60 (12/20)	85 (17/20)	72,7 (8/11)
Taquipneia ou dispneia (%)	3,3 (2/60)	10,7 (3/28)	0 (0/20)	40 (8/20)	63,6 (7/11)
Sopro sistólico, foco mitral (%)	10 (6/60)	75 (21/28)	100 (20/20)	100 (20/20)	100 (11/11)
Intensidade do sopro* (0-VI/VI)	0 (0-III)	III (I-IV)	IV (II-IV)	IV (III-V)	V (IV-VI)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	144^{a} (±25)	147^{a} (±20)	137^{ab} (±26)	120^{b} (±20)	122^{b} (±22)
VHS (v)	$9,8^{a}$ (9,5-10,3)	$10,2^{ab}$ (9,5-10,5)	$10,9^{bc}$ (10,1-11,2)	$11,9^{c}$ (11,5-12,9)	$12,2^{c}$ (11,5-13)
Ritmo predominante ao ECG*	RS (31/60)	RS (17/28)	RS (13/20)	RS (16/20)	RS (6/11)

Nota: Grupo A: cães com predisposição à degeneração valvar crônica mitral (DVCM) mas sem alteração cardíaca estrutural identificável; Grupo B1, cães com DVCM e sem remodelamento cardíaco; Grupo B2, cães com DVCM e remodelamento cardíaco, mas sem manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo C, cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC; Grupo D, cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC refratários ao tratamento. n, número de animais por grupo. Medianas ($P_{25-75\%}$) para dados de distribuição não paramétrica, médias (±DP) para dados de distribuição paramétrica e número (n) ou porcentagem (%) para os dados de frequência. Letras sobrescritas distintas na mesma linha idicam diferença pelo pós-teste de Dunn para variáveis não paramétricas ou pós-teste de Bonferroni para variáveis paramétricas (P<0,05). SRD: sem raça definida; *moda; RS: Ritmo sinusal.

Houve maior heterogeneidade quanto ao perfil racial no grupo A. O perfil predominante de definição racial na DVCM foi: Poodle, SRD, Dachshund, Shih Tzu, Maltês, Yorkshire, Lhasa Apso, Terrier Brasileiro e Pinscher, conforme as frequências relativas apresentadas na Tabela 1.

Apesar de todos os cães incluídos na pesquisa serem adultos, notou-se que os cães do grupo A possuíam idade mediana significativamente inferior (P<0,0001), quando comparados aos cães acometidos por DVCM (Tabela 1).

Quanto à variável gênero (Tabela 1), os machos foram mais predispostos à DVCM que as fêmeas, sendo que, conforme evolução da doença notou-se maior proporção de machos doentes (Estágios da DVCM: proporção de fêmeas/ machos = B1:1F/1M; B2: 1F/1,5M; C: 1F/3M; D 1F/10M).

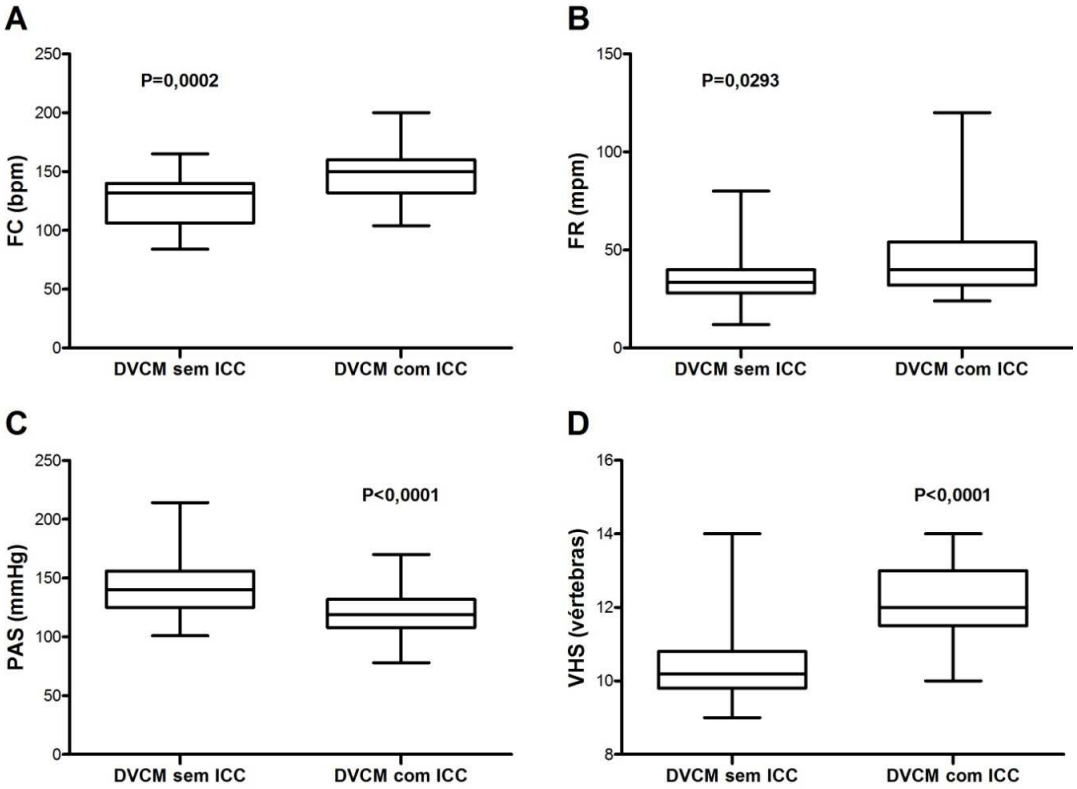
As frequências respiratória (FR) e cardíaca (FC) diferiram entre os grupos avaliados. A FR foi maior nos estágios B2 e C em relação ao grupo controle (P=0,0006), entretanto o grupo D não demonstrou diferenças dos demais grupos neste parâmetro. Os valores de FC do grupo D foram significativamente maiores em comparação aos observados nos grupos A e B1 (P=0,0008), embora não tenham sido diferentes dos grupos B2 e C (Tabela 1).

Os cães pertencentes aos grupos A e B1 apresentaram valores de pressão arterial sistólica superiores em comparação aos grupos C e D (P<0,0001), enquanto os animais do grupo B2 demonstraram valores intermediários, não diferindo dos demais grupos estudados (Tabela 1).

Pacientes com cardiomegalia (estágios B2, C e D) apresentaram valores de *VHS* elevados frente à pacientes dos grupos A e B1 (P<0,0001) (Tabela 1).

Para uma avaliação mais fidedigna das variáveis FC, FR, PAS e VHS na DVCM, apenas os cães que portavam DVCM (79) foram avaliados quanto à presença de ICC. A FC (P=0,0002), a FR (P=0,0293) e o *VHS* (P<0,0001) (Figura 9) demostram-se marcadamente mais elevados em cães em ICC, enquanto que a PAS (P<0,0001) apresentou menores valores em cães com ICC.

Figura 9 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-P75\%}$; mínimo e máximo) dos valores de frequência cardíaca (A), frequência respiratória (B) pressão arterial sistólica (C) e *VHS* (D), de 79 cães com DVCM, Serviço de Cardiologia, HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Nota: Para análise utilizou-se teste Mann-Whitney (FC, FR e *VHS*) ou teste t não pareado (PAS) ($p<0,05$).

Pacientes com DVCM e na presença de ICC apresentaram intensificação das manifestações clínicas conforme a evolução da doença, apresentando maior percentual de manifestações clínicas, como intolerância ao exercício, tosse, taquipneia e/ou dispneia (Tabela 1).

A presença e intensidade do sopro holossistólico em foco mitral, identificado à auscultação cardíaca, foram relacionadas ao agravamento da DVCM, e constatando-se que os pacientes em estágio D apresentavam sopro mais intenso (grau V/VI) que os cães dos demais estágios (B1, B2 e C) (Tabela 1).

Houve predomínio do ritmo sinusal no ECG em todos os estágios avaliados (Tabela 1). A arritmia sinusal e taquicardia sinusal também forma registradas em alguns pacientes (Apêndice E) e um paciente apresentou complexos atriais prematuros isolados e outro paciente, fibrilação atrial aos 60 dias.

A terapia dos cães inclusos no presente estudo encontra-se detalhada no quadro 4, conforme cada estágio da DVCM.

Quadro 4 - Distribuição dos medicamentos administrados no tratamento dos 79 cães incluídos no estudo do biomarcador Galectina-3, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) – São Paulo – 2016

COMBINAÇÕES TERAPÊUTICAS	N	%
ESTÁGIO B1(n=28)		
Sem medicação	27	96
IECA + Espiro*	1	4
ESTÁGIO B2 (n=20)		
Sem medicação	13	65
IECA	6	30
IECA+ Furo + Hidra	1	5
ESTÁGIO C (n=20)		
Sem medicação	4	20
IECA	1	5
Furo	1	5
IECA + Espiro	2	10
IECA + Furo	2	10
IECA + Furo + Espiro	6	30
IECA + Furo + Espiro + Hidra	2	10
IECA + Furo + Espiro + Digo	1	5
IECA + Furo + Espiro + Pimo+ Anlo	1	5
ESTÁGIO D (n=11)		
Sem medicação	0	0
IECA + Furo + Espiro + Pimo	1	9
IECA + Furo + Espiro + Anlo	2	18
IECA + Furo + Espiro + Silde	1	9
IECA + Furo + Espiro + Pimo + Hidro	2	18
IECA + Furo + Espiro + Pimo + Anlo	2	18
IECA + Furo + Espiro + Anlo + Hidro	1	9
IECA + Furo + Espiro + Pimo + Digo + Hidra	2	18

Nota: IECA: inibidores da enzima conversora de Angiotensina (Enalapril, Benazepril e Lisinopril); Furo: furosemida; Espiro: espironolactona; Digo: digoxina, Pimo: pimobendana; Anlo: anlodipino; Hidra: hidralazina, Hidro: hidroclortiazina, Silde: Sildenafil.

*Um paciente do grupo B1 na primeira avaliação recebia, cerca de quatro anos, uma combinação terapêutica de enalapril e espironolactona que foi devidamente suspensa.

6.2 VARIÁVEIS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICAS

Os resultados das variáveis ecodopplercardiográficas estão dispostos nas tabelas 2 (valores basais) e 3 (aos 60 dias).

Na avaliação longitudinal, os cães não foram reagrupados no segundo momento de seguimento (aos 60 dias), mesmo aqueles que apresentaram evolução

de estágio da DVCM durante esse segmento. Portanto, a análise estatística do dia 60 foi realizada respeitando-se a composição original de cada grupo estudado.

Nesse período de dois meses de segmento, seis cães progrediram para um estágio mais avançado do que quando recrutados, sendo que três pacientes progrediram do estágio B2 para C, dois cães de B1 para B2 e um cão que foi recrutado em estágio C evoluiu para D e tornou-se refratário à terapia otimizada.

Tabela 2 - Valores medianos e percentis ($P_{25\%-75\%}$) das variáveis ecocardiográficas avaliadas em 60 cães hígidos (grupo A) e 79 cães em diferentes estágios da DVCM (B1, B2, C e D), ao primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

Variável	**Grupo A** (n=60)	**Grupo B1** (n=28)	**Grupo B2** (n=20)	**Grupo C** (n=20)	**Grupo D** (n=20)	**P**
AE/Ao	1,18 (1,10–1,32)[a]	1,27 (1,19–1,34)[a]	1,83 (1,61–2,10)[b]	2,31 (2,11–2,97)[b]	2,38 (1,81–2,75)[b]	<0,0001
DIVEd (mm)	25,29 (21,76–31,32)[a]	24,31 (20,31–29,41)[a]	28,28 (24,73–35,97)[b]	35,08 (31,62–44,44)[c]	36,21 (27,54–42,59)[bc]	<0,0001
%DIVEd	-6,95 (-14,72– -0,63)[a]	-5,91 (-13,16– -0,02)[a]	18,08 (2,33–27,42)[b]	43,32 (27,02–61,30)[b]	38,25 (20,64–59,11)[b]	<0,0001
IDVEd	62,85 (54,37–75,76)[a]	73,42 (58,39–83,63)[a]	87,67 (78,88–102,50)[b]	103,70 (92,18–125,90)[b]	106,30 (92,46–115,80)[b]	<0,0001
DIVEs (mm)	14,74 (11,56–19,67)[a]	13,99 (11,65–16,46)[a]	14,36 (10,96–19,43)[ab]	18,81 (14,88–23,99)[b]	21,34 (18,06–23,53)[b]	0,0012
IDVEs	37,60 (30,71–44,21)[a]	41,18 (34,61–48,69)[ab]	45,88 (38,87–52,58)[bc]	52,75 (44,03–70,32)[c]	58,09 (49,34–73,24)[c]	<0,0001
FE%	76 (69–83)[a]	75 (70–82)[a]	82 (78–90)[b]	81 (74–85)[ab]	77 (75–79)[ab]	0,0062
FS%	42 (37–49)[a]	43 (38–48)[ab]	48 (44–55)[b]	46 (41–53)[ab]	45 (42–47)[ab]	0,0067
Onda E (m/s)	0,72 (0,60–0,81)[a]	0,69 (0,54–0,77)[a]	0,97 (0,80–1,12)[b]	1,24 (1,10–1,47)[b]	1,24 (1,08–1,46)[b]	<0,0001
Onda A (m/s)	0,60 (0,51–0,69)[a]	0,61 (0,49–0,72)[ac]	0,84 (0,70–1,06)[b]	0,73 (0,57–0,83)[ab]	0,85 (0,61–0,93)[bc]	<0,0001
E/A	1,21 (1,07–1,41)[ab]	1,08 (0,88–1,34)[a]	1,15 (0,81–1,45)[ab]	1,66 (1,33–2,54)[c]	1,73 (1,39–2,02)[bc]	<0,0001
TRIV (ms)	61 (50–67)[a]	55 (46–67)[a]	50 (44–61)[ab]	41 (34–55)[b]	37 (30–44)[b]	<0,0001
E/TRIV	1,14 (1,04–1,44)[a]	1,18 (0,93–1,43)[a]	1,98 (1,58–2,42)[b]	2,92 (1,96–4,48)[b]	3,76 (3,46–4,42)[b]	<0,0001
Em_{par} (m/s)	0,10 (0,08–0,11)	0,09 (0,07–0,11)	0,11 (0,08–0,13)	0,11 (0,09–0,13)	0,10 (0,07–0,11)	0,2436
Am_{par} (m/s)	0,09 (0,08–0,11)	0,10 (0,09–0,13)	0,10 (0,09–0,12)	0,11 (0,09–0,12)	0,09 (0,07–0,14)	0,2578
Mitral E/Em_{par}	7,20 (5,81–9,23)[a]	7,77 (6,00–8,90)[ab]	9,46 (8,18–12,00)[bc]	12,34 (9,68–14,47)[c]	14,05 (11,64–17,99)[c]	<0,0001

Nota: Grupo A: cães com predisposição à degeneração valvar crônica mitral (DVCM) mas sem alteração cardíaca estrutural identificável; Grupo B1, cães com DVCM e sem remodelamento cardíaco; Grupo B2, cães com DVCM e remodelamento cardíaco, mas sem manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo C, cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC; Grupo D, cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC refratários ao tratamento. n, número de animais por grupo; AE/Ao, relação átrio esquerdo aorta; DIVEd, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; %DIVEd, mudança percentual do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; IDIVEd, índice do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; DIVEs, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole; IDIVEs, índice do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole; FE%, fração de ejeção; FS%, fração de encurtamento; Onda E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; Onda A, pico de velocidade de enchimento ventricular tardio; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; Em_{par}, pico de velocidade diastólica inicial tecidual parietal; Am_{par}, pico de velocidade diastólica tardio tecidual parietal; letras sobrescritas distintas na mesma linha se diferem pelo Teste de Dunn (P<0,05).

Tabela 3 - Valores medianos e percentis ($P_{25\%-75\%}$) das variáveis ecocardiográficas avaliadas em 79 cães em diferentes estágios da DVCM (B1, B2, C e D), ao segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

Variável	**Grupo B1** (n=28)	**Grupo B2** (n=19)	**Grupo C** (n=17)	**Grupo D** (n=10)	**P**
AE/Ao	1,31 (1,14–1,45)[a]	1,87 (1,50–2,21)[b]	2,17 (1,95–3,06)[b]	2,72 (2,47–3,02)[b]	<0,0001
DIVEd (mm)	24,83 (20,72–27,57)[a]	30,06 (24,83–37,07)[ab]	34,48 (29,77–43,06)[b]	38,34 (31,68–42,99)[b]	<0,0001
%DIVEd	-6,76 (-13,13–0,63)[a]	25,47 (1,10–33,23)[b]	35,76 (26,18–47,77)[b]	44,36 (31,56–59,14)[b]	<0,0001
IDVEd	73,51 (56,45–83,14)[a]	96,71 (82,79–113,30)[b]	100,30 (93,15–124,30)[b]	103,80 (92,80–133,20)[b]	<0,0001
DIVEs (mm)	14,42 (11,93–17,36)[a]	13,79 (11,38–19,40)[ab]	18,28 (15,20–22,05)[bc]	21,22 (16,21–23,37)[c]	0,0019
IDVEs	39,77 (34,25–50,61)[ab]	44,58 (42,23–56,22)[bc]	56,28 (45,48–62,51)[c]	66,94 (47,04–82,45)[c]	0,0002
FE%	75 (69–81)	79 (75–88)	81 (77–83)	70 (62–85)	0,0510
FS%	42 (37–48)	48 (41–57)	49 (43–52)	44 (36–55)	0,1159
Onda E (m/s)	0,71 (0,53–0,78)[a]	0,93 (0,81–1,18)[b]	1,25 (1,14–1,42)[b]	1,22 (1,09–1,62)[b]	<0,0001
Onda A (m/s)	0,68 (0,56–0,77)[a]	0,85 (0,70–1,08)[b]	0,81 (0,61–0,97)[ab]	0,70 (0,57–1,01)[ab]	0,0268
E/A	1,02 (0,69–1,39)[a]	1,16 (0,81–1,56)[ab]	1,46 (1,23–2,06)[b]	1,82 (1,40–2,21)[b]	0,0003
TRIV (ms)	52 (44–65)[a]	50 (41–55)[ab]	39 (29–51)[b]	48 (42–55)[ab]	0,0359
E/TRIV	1,26 (0,94–1,63)[a]	1,76 (1,54–2,78)[b]	2,97 (1,54–4,67)[b]	3,00 (2,09–3,43)[b]	<0,0001
Em_{par} (m/s)	0,09 (0,07–0,11)[a]	0,10 (0,09–0,12)[ab]	0,11 (0,09–0,13)[b]	0,10 (0,07–0,11)[ab]	0,0468
Am_{par} (m/s)	0,10 (0,08–0,12)	0,10 (0,08–0,13)	0,08 (0,07–0,13)	0,08 (0,05–0,12)	0,3803
Mitral E/Em_{par}	8,04 (6,45–9,19)[a]	9,50 (6,87–11,80)[ab]	11,08 (8,90–14,84)[b]	12,60 (10,63–20,31)[b]	0,0003

Nota: Os cães não foram reagrupados após o segundo exame ecodopplercardiográfico (dia 60), sendo avaliados nos grupos originais em que foram alocados ao dia 0. Grupo B1, cães com degeneração valvar crônica mitral (DVCM) e sem remodelamento cardíaco; Grupo B2, cães com DVCM e remodelamento cardíaco, mas sem manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo C, cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC; Grupo D, cães com DVCM e manifestações clínicas de ICC refratários ao tratamento. n, número de animais por grupo; AE/Ao, relação átrio esquerdo aorta; DIVEd, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; %DIVEd, mudança percentual do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; IDIVEd, índice do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; DIVEs, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole; IDIVEs, índice do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole; FE%, fração de ejeção; FS%, fração de encurtamento; Onda E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; Onda A, pico de velocidade de enchimento ventricular tardio; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; Empar, pico de velocidade diastólica inicial tecidual parietal; Ampar, pico de velocidade diastólica tardio tecidual parietal; letras sobrescritas distintas na mesma linha se diferem pelo Teste de Dunn (P<0,05).

Conforme a evolução da DVCM, as variáveis ecodopplercardiográficas AE/Ao, DIVEd, %DIVEd e IDVEd apresentaram diferenças crescentes e significativas entre os grupos avaliados (P<0,0001). Os cães dos grupos B2, C e D apresentaram valores maiores destas variáveis quando comparados aos grupos sem remodelamento cardíaco (A e B1), tanto ao primeiro dia de avaliação (dia zero), quanto aos 60 dias, em relação ao grupo B1 (Tabelas 2 e 3). As mensurações dos diâmetros sistólico (DIVEs) e diastólico (DIVEd) do VE também foram superiores nos estágios mais avançados da doença, nos grupos C e D, em relação aos grupos A e B1, nos dois momentos de avaliação.

Na avaliação do VE pelo método de Teichholz, a FE% (P=0,0062) e a FS% (P= 0,0067) foram maiores no grupo B2, em comparação aos pacientes saudáveis (grupo A) apenas na primeira avaliação (Tabela 2), não apresentando diferença entre os demais grupos com ICC (C e D) ou no dia 60 (Tabela 3).

De acordo com a progressão dos estágios da DVCM e aumento da pressão de enchimento ventricular, notou-se uma elevação nas medidas de onda E, TRIV, E/TRIV e E/Em_{par} (P< 0,0001), com maiores valores detectados nos grupos C e D em relação aos grupos A e B1 (Tabela 2). Para essas variáveis analisadas, o grupo B2 apresentou onda E e E/TRIV maiores que os grupos A e B1 (P< 0,0001) e semelhante aos grupos C e D, no entanto, quando avaliado E/Em_{par}, o grupo B2 diferiu apenas do grupo A (P< 0,0001) e em relação ao TRIV foi semelhante aos demais grupos.

No segundo momento de avaliação (dia 60), os valores de onda E e E/TRIV (P< 0,0001) também se elevaram conforme a progressão do estágio, apresentando-se maiores nos grupos B2, C e D em comparação ao grupo B1 (Tabela 3). Em relação ao E/Em_{par} o B2 foi semelhante aos outros grupos, havendo diferença entre os grupos C e D em detrimento ao B1 (P=0,0003).

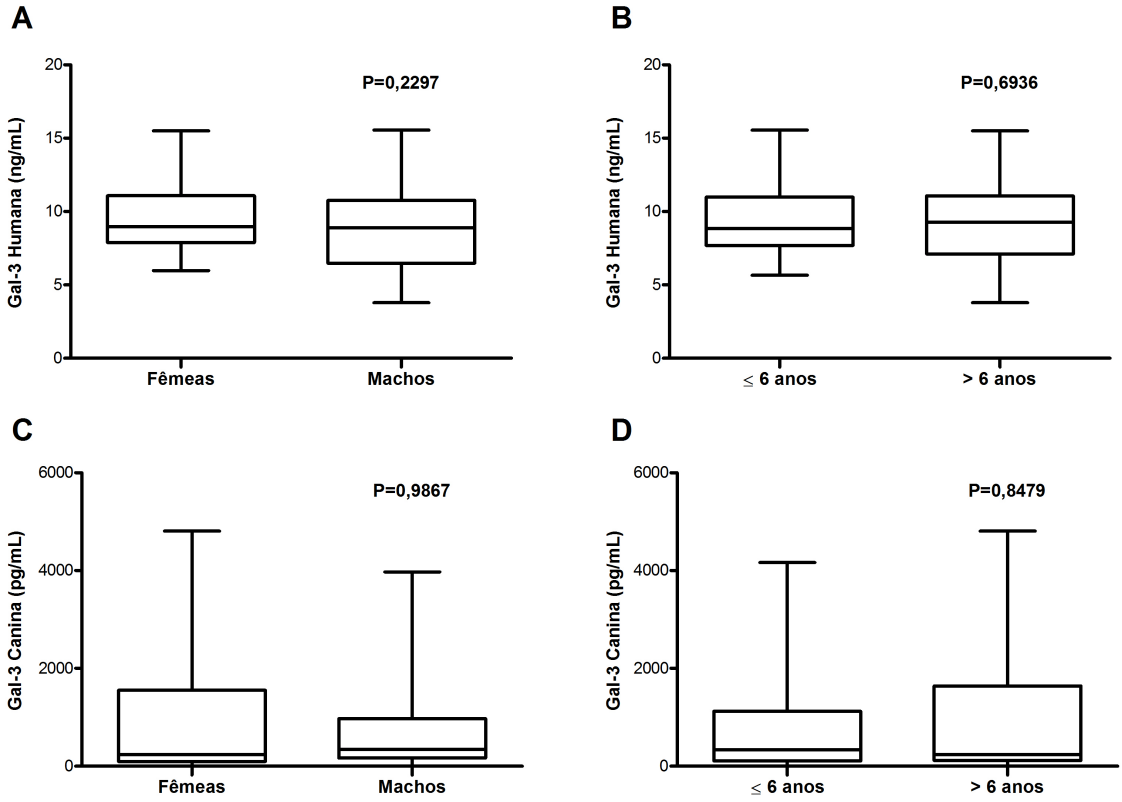
6.3 BIOMARCADORES GALECTINAS-3 HUMANA E CANINA

O intervalo de referência da Gal-3 foi estabelecido em cães clinicamente saudáveis (estágio A) na população estudada, com valores medianos de 7,54 ng/mL

($P_{25-75\%}$=8,93-10,96) utilizando o kit humano. A dosagem da Gal-3 com o kit canino apresentou qualidade insuficiente para tal determinação.

A avaliação da variação biológica desse biomarcador em relação às variáveis gênero e idade foi estudada, pois até o presente momento não existem pesquisas nessa espécie que elucidem a variabilidade deste biomarcador. Gênero e idade (cães agrupados com idade ≤ 6 anos e >6 anos) não influenciaram as concentrações séricas do biomarcador Gal-3, humana e canina (Figura 10).

Figura 10 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 humana e canina, relacionadas ao gênero (A e C) ou idade (B e D), de 60 cães pertencentes ao grupo A (controle), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

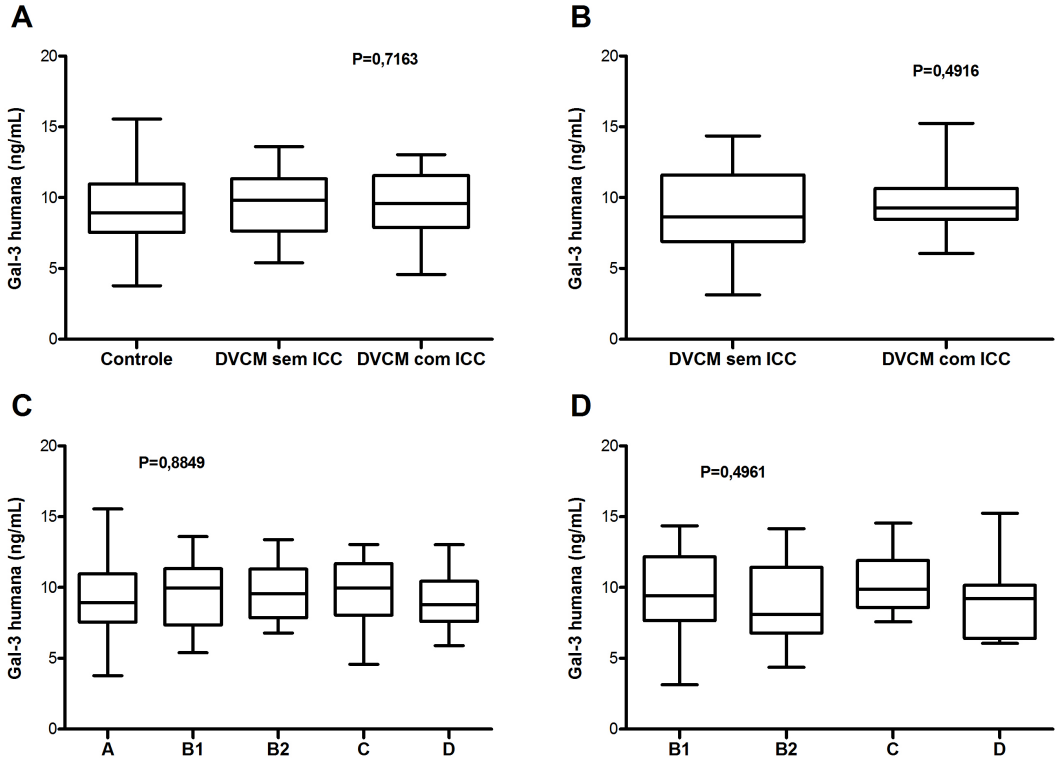


Nota: Para análise utilizou-se teste t não pareado (p<0,05)

A Gal-3, humana (Figuras 11 A e 11B) e canina (Figuras 12A e 12B), não foi capaz de identificar cães em ICC nos dois momentos avaliados. Não foram detectadas diferenças ao se comparar o grupo controle (Gal-3 can: 251,7 pg/mL, $P_{25-75\%}$=117,8-1269,0; Gal-3 H: 8,93ng/mL, $P_{25-75\%}$=7,54-10,96), cães com DVCM sem ICC (Gal-3 can: 462,2 pg/mL, $P_{25-75\%}$=125,1-1482,0; Gal-3 H: 9,81 ng/mL, P_{25-}

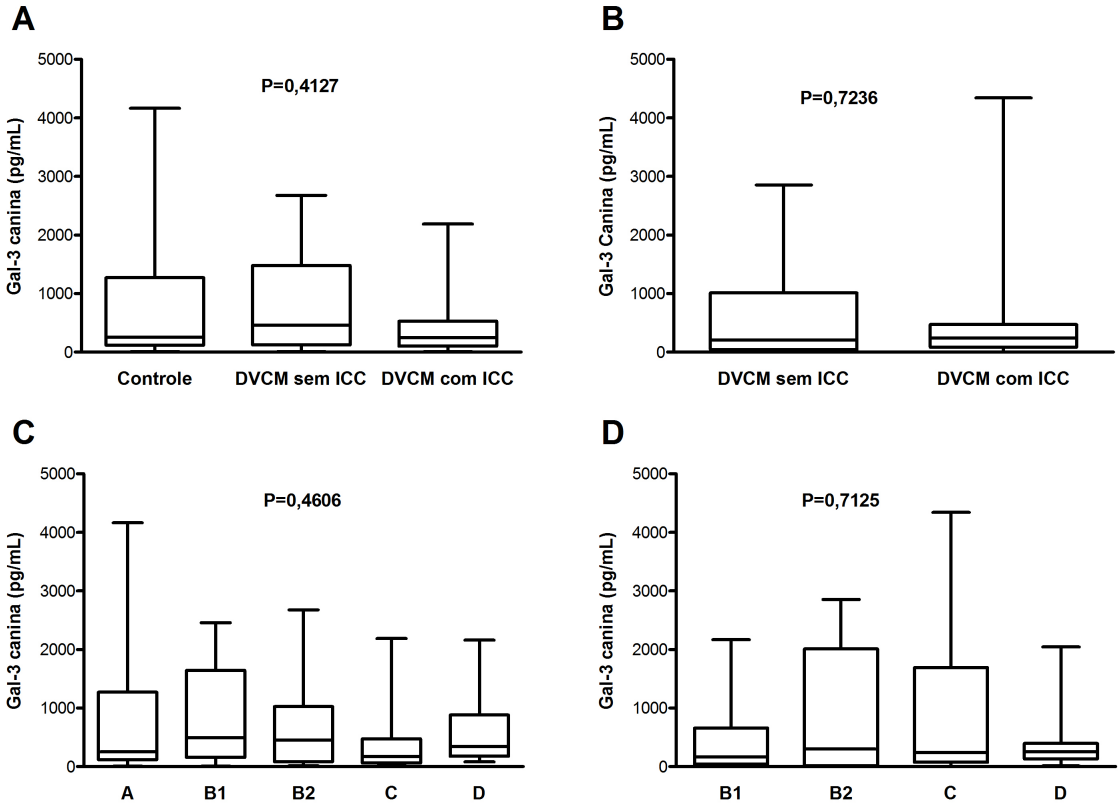
$_{75\%}$=7,65-11,34) e com ICC (Gal-3 can: 245,2 pg/mL, $P_{25-75\%}$=102,2-528,5; Gal-3 H: 9,59 ng/mL, $P_{25-75\%}$=7,89-11,56). Ao se estratificar os cães conforme o estágio da DVCM, as concentrações séricas de Gal-3 humana (Figuras 11C e 11D) e canina (Figuras12C e 12D) foram semelhantes, independente do estágio da doença.

Figura 11 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 humana, relacionadas à presença ou ausência de ICC nos dias zero (A) e 60 (B), e confrome o estágio da DVCM nos dias zero (C) e 60 (D), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Nota: Para análise utilizou-se teste de Kruskal-Wallis entre três ou mais grupos ou teste de Mann-Whitney entre dois grupos (P<0,05).

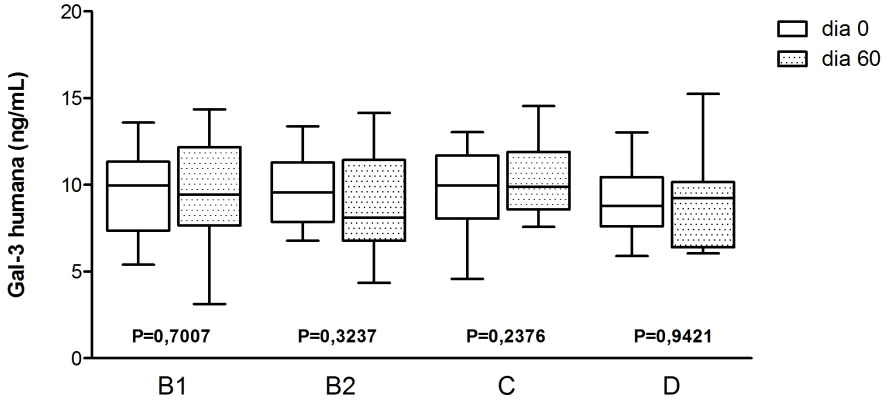
Figura 12 - Representações box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 canina, relacionadas à presença ou ausência de ICC nos dias zero (A) e 60 (B), e confrome o estágio da DVCM nos dias zero (C) e 60 (D), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Nota: Para análise utilizou-se teste de Kruskal-Wallis entre três ou mais grupos ou teste de Mann-Whitney entre dois grupos (P<0,05).

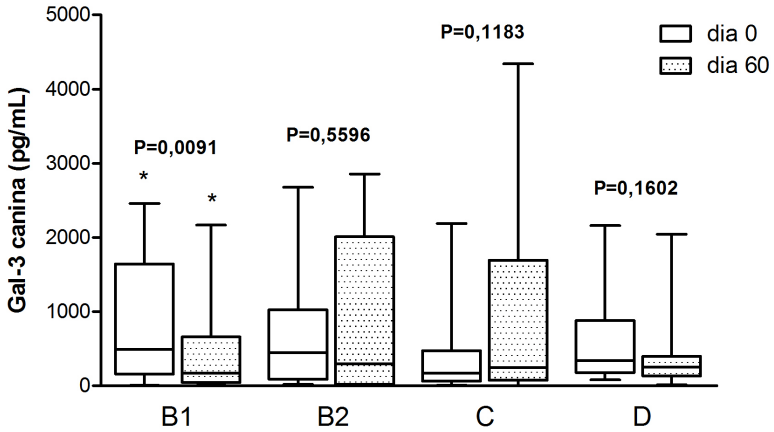
Não foram detectadas diferenças entre as concentrações séricas de Gal-3 humana e canina, ao se comparar as dosagens desses biomarcadores dos dias 0 (Figura 13) e 60 (Figura 14), exceto o grupo B1 que apresentou menores concentrações de Gal-3 canina aos 60 dias (P=0,0091). Para esta análise, como a distribuição dos valores de Gal-3 humana e canina em cada grupo foi não paramétrica, com tamanho amostral distinto entre os grupos, foi realizado teste de Wilcoxon (teste pareado) na comparação entre os momentos dentro de cada grupo, considerando-se o valor de P corrigido pelo ajuste de Bonferroni (P<0,0125)

Figura 13 - Representação box-plot (mediana; $P_{25-75\%}$; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 humana mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Nota: Para a análise, foi utilizado teste de Wilcoxon, com correção do valor de P pelo ajuste de Bonferroni (P<0,0125).

Figura 14 - Representação *box-plot* (mediana; P_{25}, P_{75}; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Gal-3 canina mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Nota: Para a análise, foi utilizado teste de Wilcoxon, com correção do valor de P pelo ajuste de Bonferroni (P<0,0125).

6.4 BIOMARCADORES NT-proBNP E cTnI

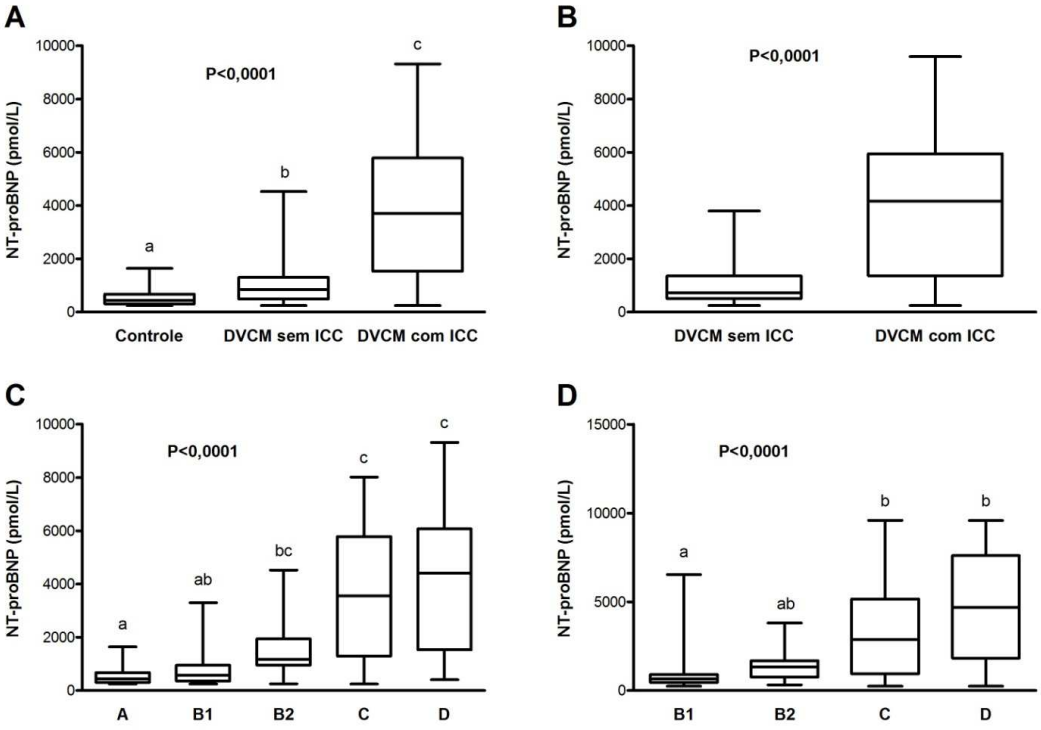
As concentrações plasmáticas basais de NT-proBNP (Figura 15A) apresentaram-se maiores no grupo DVCM com ICC (3701 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$1535-5786) ao ser comparado aos grupos controle (438 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$306-687) e DVCM sem ICC (847 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$484-1309) (P<0,0001). Aos 60 dias (Figura 15B), cães

com ICC (4163 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$1364-5950) apresentaram maiores concentrações de NT-proBNP (P<0,0001) em relação ao grupo sem ICC (727 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$513-1356).

Houve aumento na concentração do NT-proBNP basal (dia 0) conforme a progressão dos estágios da DVCM. O grupo A (438 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$306-687) não demonstrou diferença do grupo B1 (572 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$361-955), porém foi menor comparado aos demais. Da mesma forma, o grupo B1 não se diferenciou de B2 (1175 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$953-1943), entretanto foi inferior aos grupos C (3563 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$1300-5783) e D (4409 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$1535-6076) (P<0,0001). Não houve diferença significativa entre os grupos B2, C e D (Figura 15C).

Aos 60 dias, os grupos C (2872 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$948-5157) e D (4680 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$1831-7606), não diferiram do grupo B2 (1343 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$762-1689), porém apresentaram maiores concentrações em relação ao grupo B1 (651 pmol/L, P_{25}-$P_{75=}$455-905) (P<0,0001) (Figura 15D).

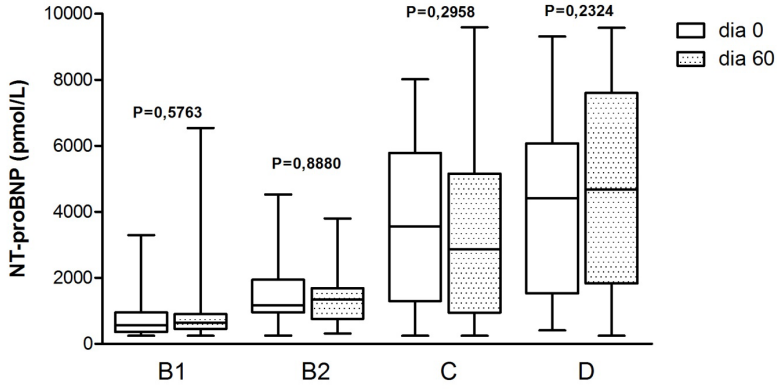
Figura 15 - Representações *box-plot* (mediana; P_{25}, P_{75}; mínimo e máximo) das concentrações plasmáticas de NT-proBNP, em cães agrupados de acordo com a presença de ICC ao dia 0 (A) e ao dia 60 (B), e entre os estágios da doença valvar crônica de mitral (DVCM), ao dia 0 (C) e ao dia 60 (D), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Nota: Para análise utilizou-se teste de Kruskal-Wallis entre três ou mais grupos, com pós teste de Dunn, ou teste de Mann-Whitney entre dois grupos (P<0,05). Letras distintas entre grupos diferiram pelo teste de Dunn.

Ao acompanhar os pacientes em uma segunda avaliação correspondente aos 60 dias, não foram observadas diferenças significativas para as concentrações plasmáticas de NT-proBNP entre o momento basal (dia 0) e dia 60 de avaliação, nos estágios B1, B2, C e D (Figura 16).

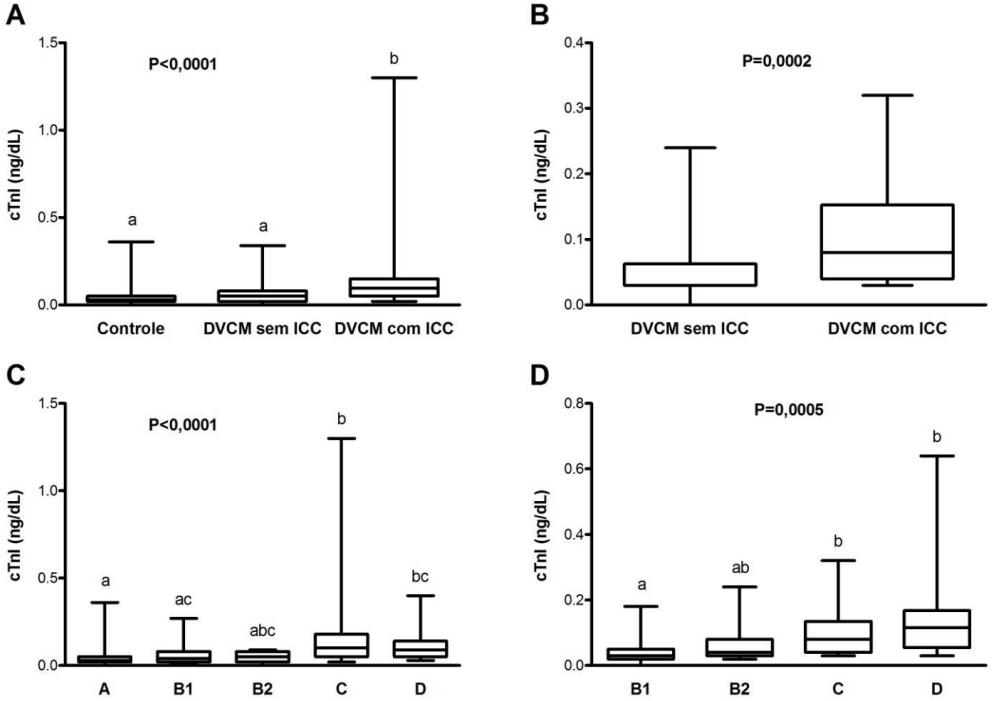
Figura 16 - Representação *box-plot* (mediana; P_{25}, P_{75}; mínimo e máximo) das concentrações plasmáticas de NT-proBNP canino mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Nota: Para a análise, foi utilizado teste de Wilcoxon, com correção do valor de P pelo ajuste de Bonferroni (P<0,0125).

Quanto à avaliação do biomarcador cTnI, as concentrações séricas de cTnI, no dia zero (Figura 17A), foram superiores nos cães com ICC (0,09 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,05-0,15), em relação aos grupos controle (0,03 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,02-0,05) e ao grupo DVCM sem ICC (0,05 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,02-0,08) (P<0,0001) (Figura 17B). Na avaliação do dia 60, o grupo com ICC manteve-se com concentrações elevadas (0,08 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,04-0,15), frente ao grupo sem ICC (0,03 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,03-0,06) (P=0,0002).

Figura 17 - Representações *box-plot* (mediana; P_{25}, P_{75}; mínimo e máximo) das concentrações séricas de Troponina I (cTnI), em cães agrupados de acordo com a presença ou não de ICC ao dia 0 (A) e ao dia 60 (B), e entre os estágios da doença valvar crônica de mitral (DVCM), ao dia 0 (C) e ao dia 60 (D), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



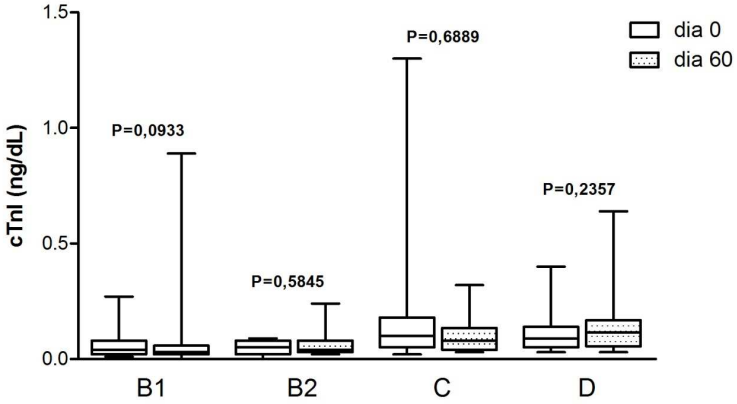
Nota: Para análise utilizou-se teste de Kruskal-Wallis entre três ou mais grupos, com pós teste de Dunn, ou teste de Mann-Whitney entre dois grupos (P<0,05). Letras distintas entre grupos diferiram pelo teste de Dunn.

Entre os estágios da DVCM (Figura 17C), no momento basal (dia 0), o grupo C (0,10 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,05-0,18) apresentou concentrações de cTnI mais altas comparadas aos grupos A (0,03 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,02-0,05) e B1 (0,04 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,02-0,08), enquanto o grupo D (0,09 ng/dL, P25-P75=0,05-0,14) apresentou concentrações superiores apenas em relação ao grupo A (P<0,0001).

Conforme a avaliação do dia 60 (Figura 17D), os grupos C (0,08 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,04-0,13) e D (0,11 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,05-0,17) demonstraram maiores concentrações de cTnI em relação ao B1 (0,03 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,02-0,05), não se diferenciando do grupo B2 (0,04 ng/dL, P_{25}-$P_{75=}$0,03-0,08) (P=0,0005).

Não foi observada diferença significativa nas concentrações séricas de cTnI entre os dois momentos avaliados, nos estágios B1, B2, C e D (Figura 18).

Figura 18 - Representação *box-plot* (mediana; P_{25}, P_{75}; mínimo e máximo) das concentrações séricas de cTnI canina mensuradas em dois momentos com intervalo de 60 dias (dia 0 e dia 60) em cães com DVCM, nos estágios B1, B2, C e D, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

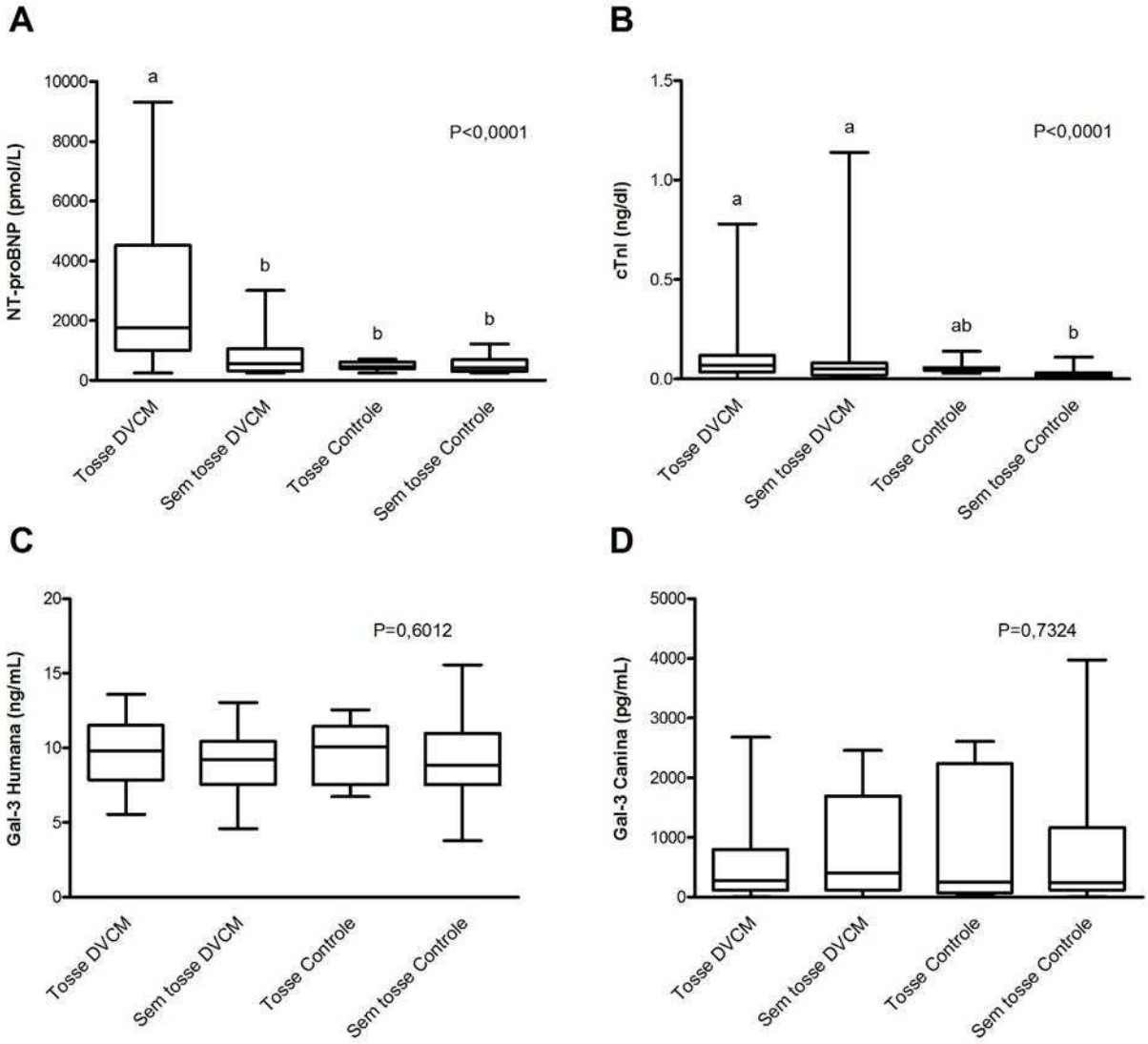


Nota: Para a análise, foi utilizado teste de Wilcoxon, com correção do valor de P pelo ajuste de Bonferroni (P<0,0125).

6.5 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES SEGUNDO PRESENÇA DE TOSSE

Considerando que a tosse é uma manifestação clínica comum em cães com DVCM, estratificaram-se os pacientes quanto à presença de tosse, para avaliar o desempenho dos biomarcadores na detecção da tosse em cães com e sem DVCM (Figura 19).

Figura 19 - *Box plot* das concentrações dos biomarcadores NT-proBNP (A), cTnI (B), Gal-3 humana (C) e canina (D) em cães com presença e ausência de tosse ao dia 0, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Grupo	DVCM (n=79)		Controle (sem DVCM) (n=60)	
Tosse	Presente	Ausente	Presente	Ausente
N de cães	50	29	9	51

Apenas o NT-proBNP distinguiu tosse associada à DVCM. A concentração plasmática de NT-proBNP foi significantemente maior (P<0,0001) nos cães com

DVCM e manifestação clínica de tosse em comparação àqueles com tosse, mas sem DVCM, ou mesmo cães com DVCM sem tosse.

6.6 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO

Realizou-se análise de correlação entre os biomarcadores estudados (Figuras 20 e 21), observando-se correlação significante positiva fraca da Gal-3 humana com a cTnI (Figuras 20C e 20D) nos dois momentos avaliados, dias 0 (r=0,314; P=0,0051) e 60 (r=0,3415; P=0,0033), enquanto o mesmo não ocorreu com a Gal-3 canina (Figuras 21C e 21D). Não houve correlação significante entre o NT-proBNP e o biomarcador Gal-3 (Figuras 20A, 20B, 21A e 21B).

Figura 20 - Representações de correlação linear entre as concentrações dos biomarcadores Gal-3 humana e NT-proBNP ao dia 0 (A) e dia 60 (B) e cTnI ao dia 0 (C) e dia 60 (D), por meio do coeficiente de Spearman (P<0,05), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

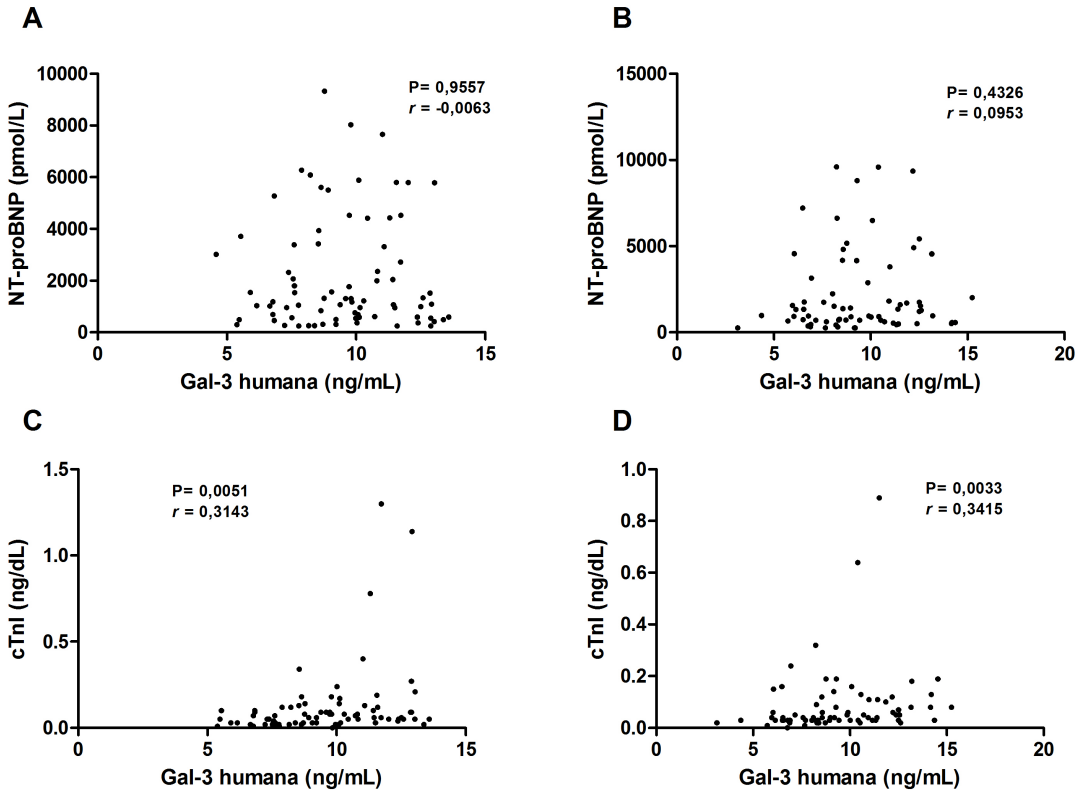
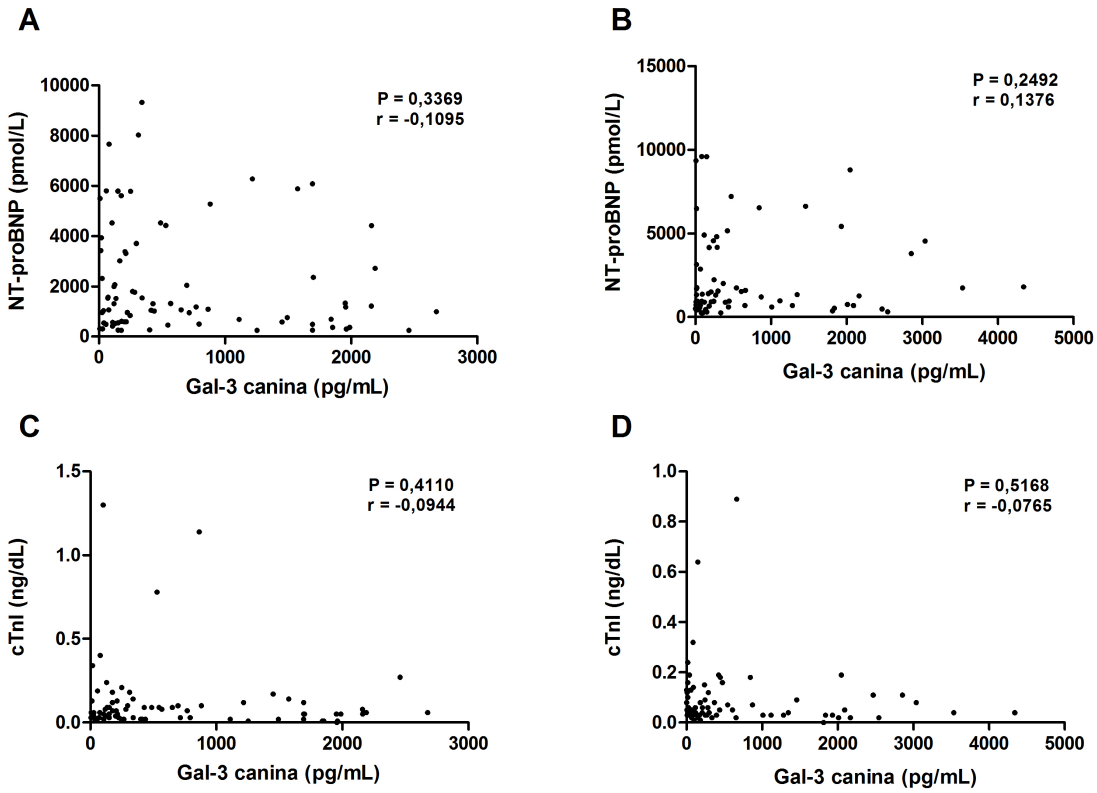


Figura 21 - Representações de correlação linear entre as concentrações dos biomarcadores Gal-3 canina e NT-proBNP ao dia 0 (A) e dia 60 (B) e cTnI ao dia 0 (C) e dia 60 (D), por meio do coeficiente de Spearman (P<0,05), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



A associação entre biomarcadores e variáveis ecodopplercardiográficas também foi avaliada (Tabela 4), na qual, a Gal-3 canina demonstrou correlação negativa, considerada muito fraca (HINKLE; WIERSMA; JURS, 2003), com a onda A (r= -0,2445, P= 0,0321).

Tabela 4 - Correlações lineares entre variáveis ecocardiográficas e concentrações dos biomarcadores Galectina-3 Humana, Galectina-3 Canina, NT-proBNP e Troponina I cardíaca (cTnI) por meio do coeficiente de Spearman (P<0,05).

Variáveis	**Gal-3 Humana**		**Gal-3 Canina**		**NT-proBNP**		**cTnI**	
ECO	**Spearman** ***R***	***P***	**Spearman** ***R***	***P***	**Spearman** ***R***	***P***	**Spearman** ***r***	***P***
%DIVEd	0,0040	0,9721	-0,1722	0,1317	0,6227	<0,0001	0,3835	0,0006
AE/Ao	-0,0210	0,8548	-0,1129	0,3252	0,6518	<0,0001	0,2821	0,0129
Onda E	-0,0110	0,9231	0,1273	0,2636	-0,0161	0,8876	0,0885	0,4408
Onda A	-0,1651	0,1513	-0,2445	0,0321	0,0994	0,3830	0,0213	0,8531
TRIV	0,0816	0,4771	0,0059	0,9590	-0,3716	0,0008	-0,3292	0,0035
E/TRIV	-0,1001	0,3832	-0,1567	0,1705	0,5691	<0,0001	0,3386	0,0026
E/Em_{par}	0,0397	0,7316	-0,0031	0,9785	0,5633	<0,0001	0,3553	0,0016

Nota: %DIVEd, aumento percentual do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, em relação ao diâmetro esperado; AE/Ao, relação átrio esquerdo aorta; Onda E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; Onda A, pico de velocidade de enchimento ventricular tardio; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; Em_{par}, pico de velocidade diastólica inicial tecidual parietal.

O NT-proBNP apresentou correlação positiva de grau moderado com as variáveis %DIVEd (r=0,6227; P<0,001), AE/Ao (r=0,6518; P<0,001), E/TRIV (r=0,5691; P<0,001) e E/Em_{par} (r=0,5633; P<0,001), além de fraca correlação negativa com TRIV (r= -0,3716, P= 0,0008).

Com resultados semelhantes ao NT-proBNP, a troponina I cardíaca demonstrou correlação positiva com %DIVEd (r=0,3835; P=0,0006), AE/Ao (r=0,2821; P=0,0129), E/TRIV (r=0,3386; P=0,0026) e E/Em_{par} (r=0,3553; P=0,0016), entretanto estas foram consideradas de fraca magnitude. Observou-se também fraca correlação negativa da cTnI com TRIV (r= -0,3292, P= 0,0035).

Não houve associação entre as concentrações de Gal-3 humana e canina, NT-proBNP e cTnI com as demais variáveis ecodopplercardiográficas avaliadas.

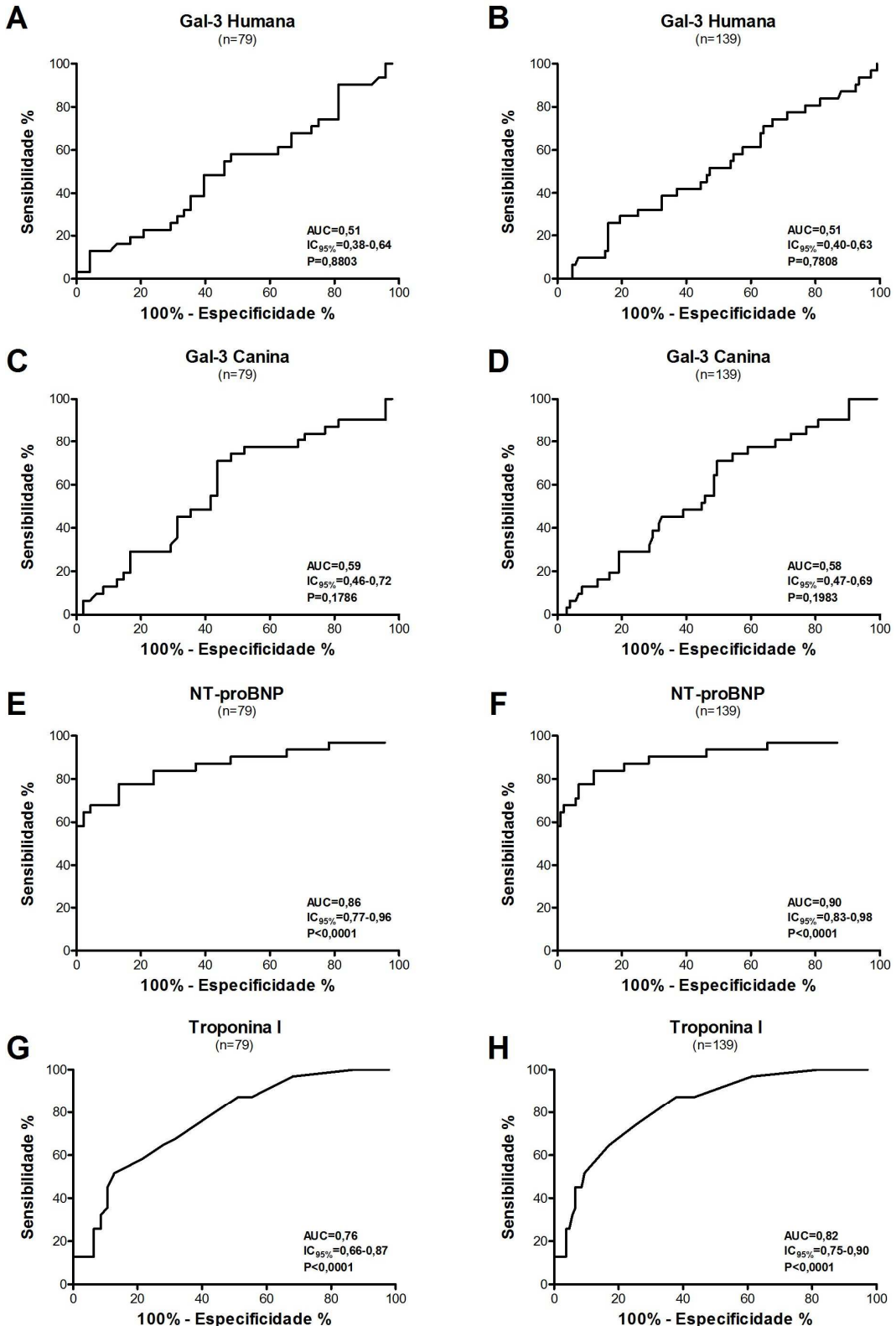
6.7 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

A fim de se identificarem valores de corte de Galectina 3, NT-proBNP e cTnI para a predição de ICC na população de cães estudada, foram avaliadas sensibilidade e especificidade de cada biomarcador, por meio de análise de curva ROC (*receiver operating characteristic*), considerando somente cães com DVCM (79 cães) e, posteriormente, todos os animais, incluindo o grupo controle (139 cães).

As Gal-3 humana (Figuras 22A e 22B) e canina (Figuras 22C e 22D) apresentaram baixa sensibilidade e especificidade neste estudo (AUC< 0,60), e baixa acurácia na detecção de cães com ICC. Pelo fato do biomarcador Gal-3 não ter sido capaz de identificar os cães em ICC, não foi possível determinar valores de corte para esta finalidade.

Na análise realizada com os 79 cães em diferentes estágios da DVCM, os valores da área sob a curva (AUC) foram de 0,86 para o NT-proBNP (Figura 22E) e 0,76 para a cTnI (Figura 22G). Considerando os 139 animais, os valores de AUC foram: 0,90 para NT-proBNP (Figura 22F) e 0,82 para cTnI (Figura 22H).

Figura 22 - Representações das curvas ROC (*receiver operating characteristic*) de Gal-3 humana (A) e canina (C), NT-proBNP (E) e Troponina I cardíaca (G) para a predição de ICC em 79 cães com DVCM; e de Gal-3 humana (B) e canina (D) NT-proBNP (F) e Troponina I (H) em 139 cães do estudo, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ - USP (2013-2015) - São Paulo - 2016



Diferente do biomarcador Gal-3, os marcadores tradicionais NT-proBNP e cTnI demostraram superioridade na detecção da ICC em cães com DVCM. Com isso, os melhores valores de corte de NT-proBNP, para o diagnóstico de ICC, foram 1200 pmol/L (sensibilidade: 84%; especificidade:76%) e 1500 pmol/L (sensibilidade: 77%; especificidade: 85%) e para a troponina I (cTnI), o valor de 0,07 ng/dL apresentou melhor combinação de sensibilidade (65%) e especificidade (72%), como apresentado na tabela 5.

Tabela 5 - Análise de área sob a curva ROC (*Receiver-Operator Characteristic*) e valores de corte das concentrações dos biomarcadores NT-proBNP e Troponina I (cTnI), para a detecção de ICC, em 79 cães com DVCM.

Biomarcador	Valor de Corte	Sensibilidade	Especificidade
NT-proBNP	> 900 pmol/L	87,0 %	53,0 %
AUC = 0,86	> 1200 pmol/L	84,0 %	76,0 %
$IC_{95\%}$ = 0,77-0,96	> 1500 pmol/L	77,0 %	85,0 %
P < 0,0001			
CTnI	> 0,03 ng/dL	87,0 %	44,0 %
AUC = 0,76	> 0,07 ng/dL	65,0 %	72,0 %
$IC_{95\%}$ = 0,66-0,87	> 0,11 ng/dL	45,0 %	89,0 %
P < 0,0001			

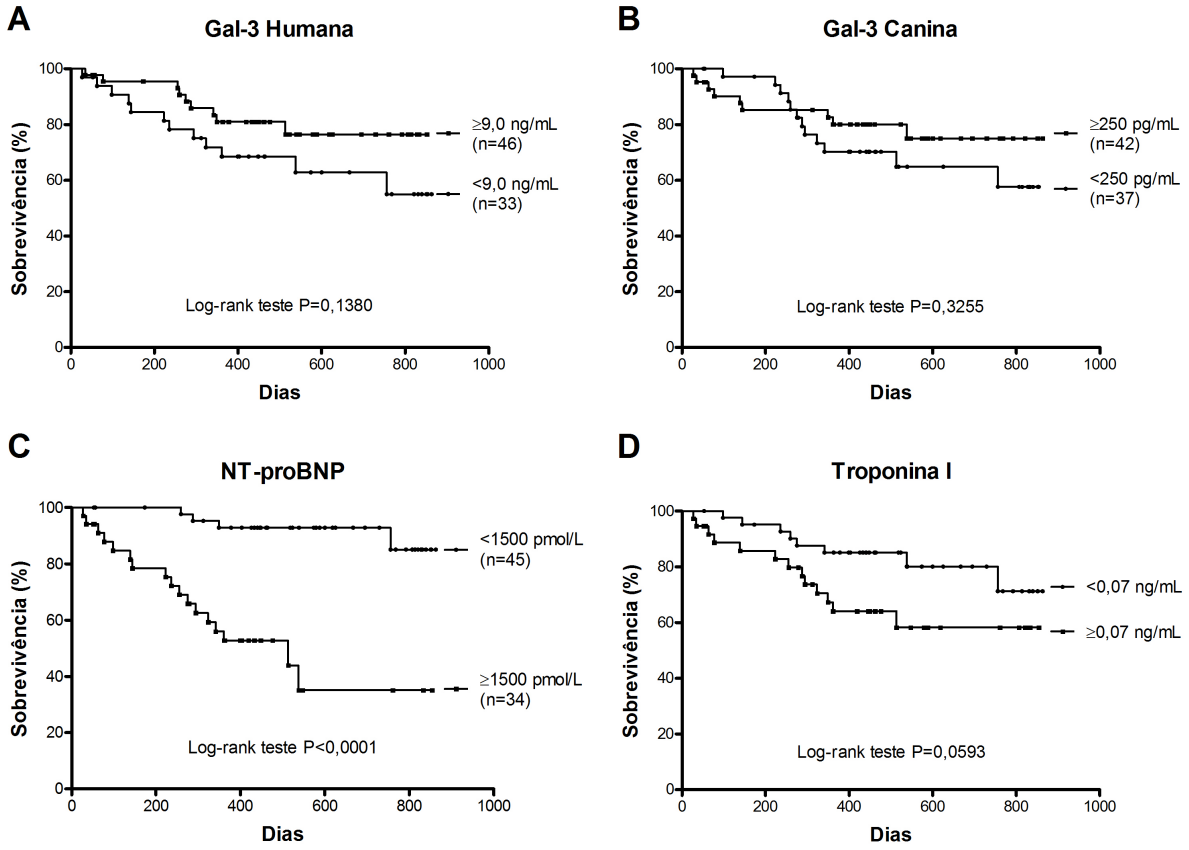
Nota: AUC, área sob a curva; $IC_{95\%}$, intervalo de confiança de 95%.

6.8 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Foram escolhidos pontos de corte aleatórios de 9 ng/mL e 250pg/mL, acima dos valores medianos obtidos para a população de cães saudáveis, para as Gal-3 humana e canina, respectivamente, para a comparação das curvas de sobrevida. Não houve diferença significativa na análise das curvas de sobrevivência (Figuras 23A e 23B), para cães com concentrações de Gal-3 humana e canina, acima e abaixo dos valores dos pontos de corte empregados.

Em relação às concentrações séricas de troponina I (cTnI), não houve diferença significativa na análise de sobrevivência, utilizando-se como valor de corte 0,07 ng/mL (P=0,0593) ou 0,11 ng/mL (P=0,2579) (Figura 23D), sendo esse último, valor referência utilizado rotineiramente para o método (0,00-0,11 ng/mL; i-Stat 1, TECHNICAL BRIEF, 2007).

Figura 23 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para análise de mortalidade durante o período de acompanhamento do estudo, para os marcadores Gal-3 humana (A) e canina (B), NT-proBNP (C) e Troponina I cardíaca(D).



Diferente dos marcadores Gal-3 (humana P=0,1380; canina P=0,3255) e cTnI (P=0,2579), o NT-proBNP demostrou ser um bom biomarcador para prognóstico desfecho (Figura 23C). Considerando o valor de corte de NT-proBNP de 1500 pmol/L, o tempo mediano de sobrevida foi de 513 dias para cães com concentrações plasmáticas >1500 pmol/L. Neste mesmo período, o grupo de cães com concentrações inferiores a 1500 pmol/L demonstrou taxa de sobrevivência de 93% ao término do período de observação (P<0,0001).

7 DISCUSSÃO

A Galectina-3 não foi capaz de detectar pacientes caninos em IC decorrente da DVCM, diferindo dos estudos em medicina humana, que comprovam a utilização da Gal-3 como proteína sinalizadora de remodelamento cardíaco e como biomarcador diagnóstico e preditor de IC (SHARMA, et al., 2004; MILTING et al., 2008; TANG et al., 2011; FILIPE et al. 2015; PEREIRA, FALCÃO, 2015, VERGARO et al., 2015).

Em medicina veterinária, são escassos os estudos que avaliem o potencial da Gal-3 como biomarcador na IC. Recentemente, foi realizado um estudo (SAKARIN; RUNGSIPIPAT; SURACHETPONG, 2016) que mensurou a concentração da Gal-3 na DVCM em cães necropsiados, e comprovou a associação de fibrose cardíaca com a expressão de Gal-3. A área subendocárdica papilar foi a mais afetada por fibrose nos cães com DVCM naturalmente adquirida. Entretanto, não se podem estabelecer comparações entre os estudos, uma vez que diferem quanto à metodologia empregada, com utilização de diferentes amostras biológicas (soro *versus* plasma e tecido miocádico), além da utilização de kits distintos.

Os achados corroboram com estudo prévio que avaliou a Gal-3 como biomarcador cardíaco em cães (OYAMA et al., 2012), conjuntamente a outros cinco biomarcadores: cromogranina-A, endoglina, NT-proBNP, ST2, e osteopontina. Esses biomarcadores não foram capazes de identificar cães com ICC, exceto o NT-proBNP, fato também observado na presente pesquisa. Nesse estudo (OYAMA et al., 2012) tal fato foi relacionado ao reduzido número de cães em doença avançada e limitação da amostra de sangue devido a abordagem com multimarcadores, além da utilização de kit comercial não específico para cães (ELISA R&D, Minneapolis MN #DY1197).

Meta-análises foram realizadas para avaliar a capacidade da Gal-3 no estabelecimento do prognóstico em pacientes humanos com IC (CHEN et al., 2015; CHEN et al., 2016), e apontaram valores de Gal-3 entre 6,0 e 13,8 ng/mL, para identificar pacientes com IC. Pacientes clinicamente estáveis apresentaram Gal-3 menor que 11,0 ng/mL e pacientes com concentrações séricas acima de 17,8 ng/mL apresentaram risco de rehospitalização por IC (MCCULLOUGH, 2014; CHEN et al.,

2015; CHEN et al., 2016). Resultados combinados de estudos selecionados para essa meta-análise (CHEN et al., 2015) revelaram que, para cada 1% de aumento nas concentrações da galectina-3, o risco de mortalidade de origem cardíaca aumentou em 58% (1,59 ng/mL, $IC_{95\ \%}$=1,04-2,42).

Quando o assunto é medicina baseada em evidências, essas categorias de estudos (meta-análises e revisões sistemáticas) apresentam elevado grau de evidência científica, ocupando o topo da pirâmide de níveis de evidência, que se fundamenta em um processo sistemático de seleção, análise e aplicação dos resultados válidos de publicações científicas, a partir de uma pergunta específica, como base na tomada de decisão clínica (CASTIEL; PÓVOA, 2002; ATALLAH, 2004; SCHMIDT, 2007). No entanto, essa força é drasticamente reduzida quando se utilizam esses resultados para confrontarem o presente estudo, por se tratar de diferentes espécies.

A Gal-3 demostrou maior eficiência na predição de mortalidade em pacientes humanos com IC crônica frente a pacientes com IC aguda; no entanto, níveis elevados de Gal-3 estão associados à mortalidade em pacientes de ambas categorias (CHEN et. al, 2016). A evidência atual não suporta o uso exclusivo de Gal-3 para avaliação do prognóstico de pacientes com IC, sendo considerado um marcador com maior capacidade diagnóstica do que prognóstica, quando comparado aos demais marcadores de fibrose, como a fração solúvel do ST2, um receptor da interleucina 33 (GUPTA, S.; DRAZNER; DE LEMOS, 2009; JANUZZI et al., 2013; FERMANN et al., 2012). Dessa forma, pesquisadores recomendam, cada vez mais, a abordagem com o uso de multimarcadores na avaliação e prognóstico de qualquer paciente (LANGHORN; WILLESEN, 2016).

No presente estudo, a Gal-3 não foi hábil na deteção de IC ($P>0,05$) secundária à DVCM; à vista disso, não há legitimidade científica em se estabelecer ponto de corte para esse biomarcador, diferentemente dos biomarcadores cTnI e NT-proBNP, que apresentaram pontos de corte para a detecção de IC de 1.200 pmol/L (sensibilidade de 84%; especificidade de 76%) e 0,07 ng/dL (sensibilidade de 65% e especificidade de 72%), respectivamente, sendo esses biomarcadores validados e já integrados à prática clínica em outros países (SERRES et al., 2009; LJUNGVALL et al. 2010; FALK et al., 2013).

Uma explicação viável para tal fato relaciona-se ao emprego de antagonistas do receptor de aldosterona, como a espironolactona, que poderia reduzir a magnitude das concentrações de Gal-3, pelo efeito antifibrótico, como observado em estudos prévios em humanos (WEIR et al., 2011; DE BOER et al., 2014; FILIPE et al., 2015).

De fato, por se tratar de um estudo observacional, a terapia dos cães incluídos não foi padronizada, sendo que, cerca de 74% (23/31) dos cães com DVCM em estágios C e D, recebiam espironolactona na dose de 2mg/Kg a cada 24horas, considerada antifibrótica (BERNAY et al., 2010) (Quadro 4). Todos pacientes do grupo D recebiam espironolactona; no entanto, oito cães (26%: 8/31) pertencentes ao grupo C não recebiam essa medicação e apresentaram concentração mediana de Gal-3 de 10,17 ng/mL ($P_{25-75\%}$=8,54-11,55 ng/mL). Observou-se que 75% desses cães (6/8) apresentaram concentrações superiores à concentração sérica mediana do grupo controle proposta como referência no presente estudo (Gal-3 H: 7,54 ng/mL, $P_{25-75\%}$=8,93-10,96 ng/mL).

Pacientes humanos com alta hospitalar de episódio de IC aguda que receberam espironolactona durante a internação apresentaram significativamente menor mortalidade e reinternações, em um período de 30 dias em estudo coordenado para avaliar desfechos com a adoção de acessoria e aconselhamento em insuficiência cardíaca (COACH - Co-ordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) (MAISEL et al., 2014). Nesse estudo, a Gal-3 apresentou concentração superior em pacientes que não receberam terapia com antagonista da aldosterona, e concentrações de Gal-3 inferiores e melhores desfechos foram observados em pacientes que receberam espironolactona.

Além disso, a IC instalada em decorrência de valvopatia adquirida, comparada a outras causas, como o infarto agudo do miocárdio, causa mais frequente de IC em seres humanos, ou outras cardiomiopatias, envolvem mecanismos fisiopatológicos diferentes, podendo, assim, resultar em distintas magnitudes de expressão dos biomarcadores.

Estudos sobre biomarcadores nas doenças valvares em humanos consideram a dosagem dos peptídeos natriuréticos relevante para complementar a avaliação clínica em pacientes com janela ecocardiográfica limitada, ou quando há dúvida sobre a etiologia das manifestações clínicas. Concentrações baixas dos

peptídeos natriuréticos sugerem melhor evolução em pacientes assintomáticos, caracterizando a capacidade diagnóstica desse marcador (EXPERT GROUP ON BIOMARKERS, 2015). Com isso, levanta-se a possibilidade da Gal-3 possuir melhor desempenho diagnóstico e prognóstico nas cardiomiopatias, doenças nas quais ocorre maior expressão fibrótica do miocárdio, sendo necessária a condução de estudos longitudinais que incluam pacientes caninos acometidos por doeças miocárdicas para analisar essa hipótese.

O intervalo de referência do biomarcador Gal-3 humana foi de $P_{25\text{-}75\%}$=8,93-10,96 ng/mL, com valor mediano de 7,54 ng/mL. Já os resultados do kit canino demostraram-se insatisfatórios, com CVs inadmissíveis (Quadro 3) para aplicação clínica, pois, preconiza-se um CV interensaio de no máximo 20% (FERREIRA, 2012).

Fatores pré-analíticos relacionados à coleta e armazenamento poderiam ser colocados à prova devido à ineficiência do kit de Gal-3 canina, todavia, a pesquisa encontra-se respaldada pelos resultados dos biomarcadores já consagrados na DVCM, cTnI (SPRATT et al., 2005; LJUNGVALL et al. 2010; FALK et al., 2013) e NT-proBNP (HÄGGSTRÖM et al. 2000; OYAMA et al., 2008; CHETBOUL et al., 2009; SERRES et al., 2009; ETTINGER et al., 2012), que apresentaram elevação na IC decorrente da DVCM, corroborando com a literatura. Desse modo, afirma-se que o kit de Gal-3 humana utilizado nessa pesquisa demostrou desempenho superior ao kit canino utilizado.

As variáveis gênero e idade (cães agrupados com idade ≤ 6 anos e >6 anos) não influenciaram as concentrações séricas do biomarcador Gal-3, humana e canina, divergindo de estudos em humanos que detectaram concentrações de Gal- 3 superiores em mulheres e pacientes mais idosos (DE BOER et al., 2011; LOK et al., 2010; HO et al., 2012), fato observado também em outros marcadores cardíacos de fibrose miocárdica (SHAH; JANUZZI, 2014).

A variabilidade biológica do NT-proBNP e da Troponina I sugere que, após estabelecido o diagnóstico, esses testes possuem maior utilidade em avaliações seriadas, para determinação do comportamento destes biomarcadores no individuo ao longo do tempo, ao invés de comparação única e com um intervalo de referência de base populacional (RUAUX et al., 2015). Estudo em pacientes humanos demostrou uma mínima variabilidade biológica intraindividual da Gal-3 adicionando o

seu potencial uso como biomaracador cardíaco (WU et al., 2013; SCHINDLER et al., 2016).

Embora estudos revelem que níveis elevados de Gal-3 em pacientes humanos com IC crônica predizem mortalidade (DE BOER et al., 2011), o presente estudo não identificou essa relação em cães com DVCM, tendo apenas o biomarcador o NT-proBNP um bom desempenho prognóstico, corroborando com a literatura (SERRES et al., 2009; OYAMA et al., 2008; CHETBOUL et al., 2009).

Cães com ICC e em estágio mais avançado da DVCM apresentaram concentrações séricas de cTnI maiores, comparados aos cães sem ICC e em estágio A e B1, o que pode estar relacionado à gravidade da DVCM e, consequentemente, a um pior prognóstico. No entanto, quando avaliado o desempenho prognóstico desse biomarcador, na presente pequisa não houve diferença utilizando o ponto de corte de 0,11ng/dL (P=0,2579) (TECHNICAL BRIEF, 2007), nem mesmo o ponto de corte 0,07ng/dL (P=0,0059). No entanto, notou-se uma melhora na probabilidade de a cTnI nortear desfecho.

Mediante esses resultados, aventa-se a possibilidade do ponto de corte da cTnI para o prognóstico de óbito por ICC na população estudada, estar dentro do valor de referência (0,00-0,11 ng/mL; i-Stat 1, TECHNICAL BRIEF, 2007) para a espécie. Para transpor esse impasse, estudos recentes já utilizam ensaios de alta sensibilidade para detecção de mínimas concentrações de cTnI, observando que mesmo valores mais baixos podem estar relacionados a pior prognóstico (HEZZELL et al., 2012); desta forma, justifica-se a consideração de valores menores na avaliação de cães com DVCM.

Estudos detectaram relação inversa entre concentrações de cTnI e tempo de sobrevida, nas cardiopatias adquiridas (OYAMA, SISSON, 2004; FONFARA et al., 2010). Cães com níveis de cTnI >0,15 ng/mL apresentaram doença cardíaca grave e tempo de sobrevida significantemente reduzido, ao serem comparados aos cães com cTnI≤ 0,15 ng/mL, geralmente mais jovens.

A idade dos pacientes avaliados não diferiu no grupo DVCM, apenas os cães do grupo controle eram mais jovens, considerando ser uma doença degenerativa de alta frequência em cães idosos de pequeno porte (HÄGGSTRÖM; KVART; PEDERSEN, 2005; ATKINS et al., 2009).

Notou-se elevação da FC (p=0,0002) em cães com ICC, em estágios C e D conforme esperado, apesar de dentro dos padrões de normalidade para a espécie. Pacientes com DVCM descompensada apresentam taquicardia por mecanismos compensatórios ativados, como o sistema nervoso simpático (GUYTON; HALL, 2011).

A taquipneia observada nos pacientes com DVCM pode ser preditivo de ICC, conforme estudo realizado por Schober et al. (2010) que determinaram um ponto de corte de 41mpm para o diagnóstico de ICC na DVCM. Houve um predomínio de cães com dispneia e taquipneia em cães em estágio C (40%) e D (63,6%) em IC.

Notou-se que todos os pacientes em ICC (estágios C e D) apresentavam sopro sistólico em foco mitral, com intensificação conforme a progressão da doença, sendo que o sopro predominante nos cães com DVCM em estágio D foi V/VI. Uma característica marcante na DVCM é a insuficiência valvar mitral que se manifesta clínicamente pelo sopro holossistólico apical esquerdo, que pode apresentar intensidades diferentes, conforme a gravidade da doença (PEDERSEN; HÄGGSTRÖM, 2000; SOARES et al., 2004), sendo um bom indicador da presença da DVCM (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

O NT-proBNP demonstrou um desempenho superior aos demais biomarcadores avaliados na identificação de pacientes com tosse decorrente da DVCM. As concentrações plasmáticas foram significantemente maiores (P<0,0001) nos cães com DVCM e manifestação clínica de tosse em comparação àqueles com tosse, mas sem DVCM, ou mesmo cães com DVCM sem tosse. O mesmo foi observado em outros estudos que afirmaram que esse biomarcador pode ser uma útil ferramenta para o estadiamento da doença cardíaca e identificar tosse ou dispneia de origem cardíaca na espécie canina (OYAMA et al., 2009; ETTINGER et al., 2012).

O remodelamento cardíaco instalou-se progressivamente conforme evolução da DVCM, observado pelo *VHS* e variáveis ecocardiográficas. Como era o esperado, pacientes com DVCM apresentaram intensificação das manifestações clínicas conforme a evolução da doença. Os pacientes com ICC apresentaram maior percentual de intolerância ao exercício, tosse, taquipneia ou dispneia.

Nesse estudo, os cães com DVCM dos grupos B2, C e D apresentaram aumento significativo da relação AE/Ao (ATKINS et al., 2009), índice do diâmetro

interno do ventrículo esquerdo na diástole (IDIVEd) e índice do diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole (IDIVEs), semelhante ao observado em outros estudos (TIDHOLM et al., 2009; SUZUKI et al., 2013) e relacionado à fisiopatologia da doença (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010). A regurgitação crônica de mitral induz ao remodelamento cardíaco caracterizado por dilatação do átrio e ventrículo esquerdos, hipertrofia excêntrica do miocárdio e alterações na matriz intercelular, ocasionado pelo aumento do volume regurgitante para dentro do AE e consequente sobrecarga de volume (BONAGURA; SCHOBER, 2009).

Entre os índices ecocardiográficos convencionais que foram utilizados para identificar disfunção sistólica, a FE% (P=0,0062) e a FS% (P= 0,0067) foram maiores no grupo B2, em comparação aos pacientes saudáveis (grupo A) apenas na primeira avaliação, não apresentando diferença entre os demais grupos com ICC (C e D) ou no dia 60 (Tabela 3), o que é consistente com estudos anteriores que mostram que estas variáveis são indicadores menos sensíveis de função sistólica na DVCM (CHETBOUL et al. 2004, TIDHOLM et al. 2009).

Valores normais ou aumentados de FE% e FS% na DVCM estão associados com o estado hiperdinâmico do VE, o que resulta em maior amplitude de movimento do septo interventricular e da parede livre do VE. Este estado hiperdinâmico ocorre com a progressão da DVCM devido à sobrecarga de volume, combinado ao aumento do tônus simpático (CHETBOUL; TISSIER 2012).

As velocidades das ondas E e A do fluxo transmitral e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) são índices utilizados para a avaliação da função diastólica (BONAGURA; SCHOBER, 2009, BOON, 2011). Observou-se um aumento significativo (P<0,0001) na velocidade da onda E e redução do TRIV, dos cães com DVCM dos grupos B2, C e D, como era o esperado. O aumento da onda E é compatível com o aumento da regurgitação, contribuindo para o aumento da pressão de enchimento ventricular.

Ao avaliar a relação E/TRIV dos cães dos grupos B2, C e D, foi observado aumento significativo quando comparado com os demais grupos (P<0,0001). Isso era esperado, pois essa relação pode ser utilizada para detectar alta pressão de enchimento ventricular e ICC em cães com DVCM (SCHOBER et al., 2010). Agrupando-se os cães conforme o ponto de corte 2,5 da relação E/TRIV para predizer ICC na DVCM (SCHOBER et al., 2010) identificou-se que 82,73% (115/139)

dos pacientes desse estudo apresentaram E/TRIV <2,5 e 17,27% (24/139) dos cães com E/TRIV ≥2,5, sendo que destes 87,5% (21/24) estavam em estágios mais avançados (C e D) da DVCM e em ICC.

Cães com ICC em estágio avançado da DVCM apresentaram concentrações plasmáticas do NT-proBNP elevadas frente aos cães em estágios inicias da doença corroborando com a literatura (MACDONALD et al., 2003; OYAMA et al., 2008; REYNOLDS et al., 2012). As concentrações de NT-proBNP na DVCM correlacionam-se com a gravidade da doença em cães sem manifestações clínicas, em estágio B2 (OYAMA et al., 2008; COLLINS et al., 2010). Observou-se que 55% (11/20) dos cães em estágio B2 apresentaram relação AE/Ao >1,8 e concentração mediana de NT-proBNP de 1529 pmol/L ($P_{25-75\%=}$1065 - 2352 pmol/L).

Durante a avaliação individual dos pacientes do grupo B2 e considerando a heterogeneidade natural deste grupo (ATKINS, 2009), apesar de não apresentarem manifestações clinicas aparentes, em 35% (7/20) dos animais foi inciada a terapia com iECA e espironolactona, com base na abordagem ecodoplercardiográfica, considerando fatores de risco para o desenvolvimento da ICC (E/Em_{par}>11,0; relação E/TRIV>2,5; velocidade máxima da onda E>1,2 e/ou padrão de disfunção diastólica pseudonormal ou restritivo) (BORGARELLI et al., 2010; SCHOBER et al., 2010).

Observaram-se correlações lineares entre os biomarcadores NTproBNP e cTnI e as variáveis ecodopplercardiográficas %DIVEd, AE/Ao, E/TRIV e E/Em_{par}, corroborando com estudos prévios (OYAMA; SISSON, 2004; SCHOBER et al., 2010; ETTINGER et al., 2012). No entanto, o biomarcador Gal-3 não apresentou correlação significativa com as variáveis ecodopplercardiográficas avaliadas no estudo.

O ritmo sinusal predominou, independente do estágio de remodelamento da DVCM, na qual podem estar presentes arritmias devido à presença de substrato decorrente da fibrose miocárdica e ao importante remodelamento atrial. Um dos casos acompanhados neste estudo merece comentário, em função de fatos ocorridos e sua possível relação com os resultados de Gal-3 encontrados. Tratava-se de uma paciente em estágio C que apresentava ritmo sinusal no momento basal, e que, aos 60 dias de avaliação, notou-se ritmo irregular na ausculta cardiaca. Apesar de não ser protocolo do estudo realizar ECG no segundo momento de

avaliação, devido à apresentação clínica dessa paciente, foi registrado ECG por dois minutos e notou-se presença de fibrilação atrial com frequência de 220bpm.

Foi solicitado o exame eletrocardiográfico ambulatorial de acompanhamento de 24 horas e prescrita digoxina na dose de 0,005mg/Kg, a cada 12 horas, por se tratar de paciente com histórico de fibrilação atrial responsiva à amiodarona que havia sido suspensa por alterações hepáticas, possivelmente associadas à terapia, cerca de seis meses antes do recrutamento. Registrou-se uma elevação dos biomarcadores dessa paciente (cTnI= 0,12 para 0,32ng/dL; Gal-3 humana= 7,89 para 8,23 ng/mL; NT-proBNP= 6271 para 9591 pmol/L; relação AE/Ao= 2,35 para 3,59) no período do estudo, sugerindo prognóstico desfavorável pela abordagem de biomarcadores, que foi confirmado pelo óbito por causa cardíaca (morte súbita) aos 62 dias de acompanhamento.

A elevação da Gal-3 nessa paciente, mesmo que discreta, pode estar relacionada ao remodelamento atrial importante que ocorreu no período de 60 dias de observação. Estudos na espécie humana destacam a associação entre fibrilação atrial e a fibrose intersticial, decorrente do remodelamento atrial (FRUSTACI et al., 1997). Pacientes humanos em IC apresentaram maiores concentrações de Gal-3 na presença de fibrilação atrial (HO et al., 2014; GURSES et. al. 2015) e piores desfechos na IC (LOK et al., 2010).

Em um estudo clínico, o desfecho é o verdadeiro impacto da doença na vida do paciente; portanto, a decisão clínica deve ser baseada principalmente em desfechos primários clinicamente relevantes e não em desfechos substitutos (BERWANGER et al., 2006). Dessa forma, considerou-se o óbito ou eutanásia em função da IC como desfecho primário deste estudo. Apesar de relevantes, a descompensação e/ou evolução de estágio da DVCM foram avaliadas, porém não foram consideradas como desfechos primários, porque esta observação não foi incluída inicialmente no projeto, sendo obtida por contato telefônico, e, portanto, suscetível a falhas de informação acerca da cronologia e ocorrência dos eventos relatados pelo responsável.

8 LIMITAÇÕES

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o tamanho amostral, apesar de criteriosamente calculado foi baseado em um estudo na espécie humana, estimando uma amostragem potencialmente reduzida em relação à variação real observada na dosagem da Gal-3. Tal fato pode ter limitado a determinação de um ponto de corte para cães com IC decorrente da DVCM, pela indiferenciação desses pacientes, correlações entre a Gal-3 e variáveis ecodopplercardiográficas, bem como, associações com os outros biomarcadores e desfechos.

Em segundo lugar, embora a ficha de avaliação de desfecho ter sido cuidadosamente desenhada de forma objetiva, não é possível excluir que algumas mortes consideradas de origem cardíaca podem ter sido por outras causas, uma vez que não foi realizada necropsia do pacientes que foram a óbito durante o estudo e a informação foi obtida por telefone, ao final do estudo. Esta análise foi exploratória, pois não havia sido planejada inicialmente como avaliação de mortalidade ou ICC após os 60 dias.

Em terceiro lugar, é possível que a terapia tenha influenciado o desfecho. Por se tratar de um estudo clínico observacional, combinações diferenciadas de fármacos foram utilizadas, não havendo padronização. Dessa forma, não foi possível realizar uma análise adequada dos efeitos da terapia sobre a sobrevida e concentração sérica dos biomarcadores.

Por fim, destaca-se o desbalanceamento entre os gupos DVCM, em virtude da aplicação dos mesmos critérios rígidos dos demais grupos ao grupo D. Em virtude deste fato, houve dificuldade em recrutar pacientes em estágio D, uma vez que, cães em estágio avançado da doença, geralmente portam outras comorbidades, como doença renal crônica, neoplasia e doença periodontal grave. Estas afecções poderiam interferir na concentração dos biomarcadores. No entanto, ressalta-se que para que este grupo pudesse ter sido constituído de forma realista, caberia considerar cães com essas comorbidades, pois aumentaria a validade externa dos resultados a expensas de comprometimento da validade interna neste grupo, especificamente.

Dada essas limitações, espera-se que o presente estudo sirva como base geradora de hipótese para estudos futuros, para elucidar os resultados encontrados.

9 CONCLUSÕES

Conclui-se que a magnitude e a associação das alterações de concentrações de Gal-3 humana e canina não detectaram diferenças nos estágios da DVCM e não foram capazes de identificar pacientes em IC, além de não se correlacionaram com as variáveis ecodopplercardiográficas avaliadas, diferentemente dos demais marcadores avaliados, NT-proBNP e cTnI, tradicionais para a detecção de IC em cães. A concentração de Gal-3 em cães clinicamente saudáveis obtida com kit canino foi significativamente mais baixa em comparação com o kit humano, sugerindo menor sensibilidade do kit canino.

REFERÊNCIAS

AGOSTON-COLDEA, L.; LUPU, S.; PETROVAI, D.; MOCAN, T.; MOUSSEAUX, E. Correlations between echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction and Galectin-3 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. **Medical Ultrasonography Journal**, v, 17, n. 4, p. 487-495, 2015. Disponível em: <http://www.medultrason.ro/assets/Magazines/Medultrason-2015-vol17-no4/articole-doi/11-Agoston.pdf > Acesso em: 15 de jan. 2016.

ATALLAH, A. N. A incerteza, a ciência e a evidência. **Diagnóstico e tratamento**, v. 9, n. 1, p. 27-28, 2004. Disponível em: <http://www.centrocochranedobrasil.org.br/ cms/apl/artigos/artigo_442.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2013.

ATKINS, C. E.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x/full>. Acesso em: 29 jun. 2012.

ÁLVAREZ, I.; URIBE, A.; DUARTE, S. Heart failure biomarkers in small animals. **Revista de Medicina Veterinaria**, n. 24, p. 59-70, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmv/n24/n24a06.pdf>. Acesso em: 23 set. 2014.

BANSAL, S.; DESTEFANO, A. Key Elements of bioanalytical method validation for small molecules. **The AAPS Journal**, v. 9 n. 1, p. E109-114, 2007. Disponível em: < http://link.springer.com/article/10.1208/aapsj0901011>. Acesso em: 18 jan. 2013.

BARONDES, S. H.; COOPER, D. N.; GITT, M. A.; LEFFLER, H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins**. The Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 33, p. 20807-20810, 1994. Disponível em: <http://www.jbc.org /content/269/33/20807.full.pdf+html> Acesso em: 24 mar. 2012.

BARTUNEK, J. Biomarkers: old-new, cardiac-noncardiac, all paving the way for better stratification in heart failure. **Biomarkers in Medicine**, v.3, n.5, p.435-437, 2009. Acesso em: <http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/bmm.09.64>. Acesso em: 30 mar. 2013.

BENCH (BENAZEPRIL IN CANINE HEART DISEASE). The effect of benazepril on survival time and clinical signs of dogs with congestive heart failure. Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long-term clinical trial. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.1, n.1, p.7-18, 1999. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S176027340670025X>. Acesso em: 10 jun. 2014.

BERNAY, F.; BLAND, J. M.; HÄGGSTRÖM, J.; BADUEL, L.; COMBES, B.; LOPEZ, A.; KALTSATOS, V. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 2, p. 331-341, 2010. Disponível em:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0467.x/full>. Acesso em: 15 set. 2012.

BERWANGER, O.; GUIMARÃES, H. P. G.; AVEZUM, A.; PIEGAS, L. S. Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado – princípios para avaliação crítica da literatura médica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 65-70, 2006. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/13-1/16-dez-mandamentos.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2013.

BONAGURA, J. D.; SCHOBER, K. E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? **The Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 1, p. 12-24, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary. wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2009.00803.x/epdf>. Acesso em: 03 nov. 2013.

BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: _____. **Veterinary echocardiography**. 2nd ed. New Jersey: J. Willey, 2011. p. 151-260.

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M.; BELLINO, C.; LA ROSA, G.; ZANATTA, R.; HÄGGSTRÖM, J.; TARDUCCI, A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 120-128, 2008. Disponível em < http://onlinelibrary .wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x/full>. Acesso em: 10 out. 2013.

BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 4, p. 651- 663, 2010. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561610000367>. Acesso em: 07 jun. 2013.

BORGARELLI, M; BUCHANAN, J. W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 93-101, 2012. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/ science/article/pii/S1760273412000239>. Acesso em: 17 set. 2014.

BORGARELLI, M.; CROSARA, S.; LAMB, K.; SAVARINO, P.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; HAGGSTROM, J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 26, n. 1, p. 69-75, 2012. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2011.00860.x/pdf>. Acesso em: 15 ago 2014.

BOSWOOD, A. Editorial: The rise and fall of the cardiac biomarker. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 797-799, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02624.x/epdf>. Acesso em: 13 ago. 2014.

BOSWOOD, A.; DUKES-MCEWAN, J.; LOUREIRO, J.; JAMES, R. A.; MARTIN, M.; STAFFORD-JOHNSON, M.; SMITH, P.; LITTLE, C.; ATTREE, S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac

disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 1, p. 26-32, 2008. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2007.00510.x/full>. Acesso em: 23 jan 2013.

BOSWOOD, A. Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, n. SUPPL. 1, p. S23-S32, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S1760273409000125>. Acesso em: 15 set. 2015.

BOSWOOD, A.; DUKES-MCEWAN, J.; LOUREIRO, J.; JAMES, R. A.; MARTIN, M.; STAFFORD-JOHNSON, M.; ATTREE, S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 1, p. 26-32, 2008. Disponível em: < http://onlinelibrary. wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2007.00510.x/epdf> Acesso em: 12 jan. 2014.

BRAUNWALD, E. Biomarkers in Heart Failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 20, p. 2148-2159, 2008. Disponível em: <http://www.nejm.org /doi/pdf/10.1056/NEJMra0800239>. Acesso em: 17 dez. 2012.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03005.x/pdf>. Acesso em: 13 set. 2012.

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. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed /7751220>. Acesso em: 15 out. 2013.

CARRETÓN, E.; CORBERA, J. A.; JUSTE, M. C.; MORCHÓN, R.; SIMÓN, F.; MONTOYA-ALONSO, J. A. *Dirofilaria immitis* infection in dogs: Cardiopulmonary biomarker levels. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 4, p. 313–316, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S0304401711000483>. Acesso em: 29 mar. 2013.

CASTIEL, L. D.; PÓVOA, E. C. Medicina baseada em evidências: “Novo paradigma assistencial e pedagógico”. **Interface: Comunicação, Saúde e Educação**, v. 6, n. 11, p.117-132, 2002. Disponível em: < http://interface.org.br/wp-content/uploads/ 2015/02/11.1.pdf >. Acesso em: 15 nov. 2013.

CHAMAS, P. P. C.; SALDANHA, I .R. R.; COSTA, R. L.O; OLIVEIRA, R. L. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 214-217, 2011. Disponível em: < http://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2011/03_jul-set/V29_n3_2011_p214-218.pdf>. Acesso em: 08 dez. 2013.

CHEN, A.; HOU, W.; ZHANG, Y.; CHEN, Y.; HE, B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 182, n. 1, p.168-170, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527314025613>. Acesso em: 10 mar 2016.

CHEN, Y.S.; GI, W.T.; LIAO, T.Y.; LEE, M.T.G.; LEE, S.H.; HSU, W.T.; CHANG, S.S.; LEE, C.C. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Biomarkers in Medicine**, v. 10, n. 3, p. 329-42, 2016. Disponível em: http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm.15.121>. Acesso em: 21 fev. 2016.

CHETBOUL, V. Tissue Doppler imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 4, n. 2, p. 7-12, 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S1760273406700339>. Acesso em: 08 dez. 2012.

CHETBOUL, V.; ESCRIOU, C.; TESSIER, D.; RICHARD, V.; POUCHELON, J. L.; THIBAULT, H.; DERUMEAUX, G. Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. **European Heart Journa**l, v. 25, n. 21, p.1934-1939, 2004. Disponível em: <https://eurheartj.oxfordjournals.org/content/25/21/1934.full>. Acesso em: 08 dez. 2012.

CHETBOUL, V.; SERRES, F.; TISSIER, R.; LEFEBVRE, H. P.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUNI, V.; POUJOL, L.; HAWA, G.; POUCHELON, J. L. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 5, p. 984-94, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0347.x/full>. Acesso em: 31 ago. 2015.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 127-148, 2012. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S1760273412000173>. Acesso em: 13 set. 2015.

CHRISTENSON, R. H; DUH, S. H.; WU, A. H. B.; SMITH, A.; ABEL, G.; FILIPPI, C. R; WANG, S.; ADOURIAN, A.; ADILETTO, C.; GARDINER, P. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. **Clinical Biochemistry**, v. 43, n. 7, p. 683-690, 2010. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S0009912010000603 >. Acesso em: 10 dez. 2015.

COLLINS, S. A.; PATTESON, M. W.; CONNOLLY, D. J.; BRODBELT , D. C.; TORRANCE, A. G.; HARRIS J. D. Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 12, n. 1, p. 41-48, 2010. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273410000093>. Acesso em: 29 jul. 2014.

COLLINSON, P. O.; BOA, F. G., GAZE, D. C. Measurement of cardiac troponins. **Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 5, p. 423-449, 2001.Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587122>. Acesso em: 14 jun. 2014.

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

CORNELL, C. C.; KITTLESON, M. D.; DELLA TORRE, P.; HÄGGSTRÖM, J.; LOMBARD, C. W.; PEDERSEN, H. D.; VOLLMAR, A.; WEY, A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 3, p. 311-21, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02551.x/epdf>. Acesso em: 03 jan. 2013.

DE BOER, R. A.; VOORS, A.A.; MUNTENDAM, P.; VAN GILST, W. H.; VAN VELDHUISEN, D. J. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. **The European Journal of Heart Failure**, v. 11, n. 9; p. 811-817, 2007. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfp097/pdf>. Acesso em: 14 jun. 2013.

DE BOER, R. A.; YU, L.; VAN VELDHUISEN, D. J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. **Current Heart Failure Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2010. Disponível em: < http://link.springer.com/article/10.1007/s11897-010-0004 >. Acesso em 09 jun. 2013.

DE BOER, R. A., LOK, D. J.; JAARSMA, T.; VAN DER MEER, P.; VOORS, A. A.; HILLEGE, H. L.; VAN VELDHUISEN, D. J. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced anpreserved ejection fraction. **Annals of Medicine**, v. 43, n. 1, p. 60-8, 2011. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/ doi/abs/10.3109/07853890.2010.538080>. Acesso em: 24 jun. 2015.

DE BOER, R. A; VAN VELDHUISEN, D. J.; GANSEVOORT, R. T.; KOBOLD, A. C. M.; VAN GILST, W. H.; HILLEGE, H. L; BAKKER, S. J. L.; HARST, V. D. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. **Journal of Internal Medicine**, v. 272, n. 1, p. 55–64, 2012. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x/epdf. Acesso em: 23 nov. 2014.

DE BOER, R. A.; VAN DER VELDE, A. R.; MUELLER, C.; VAN VELDHUISEN, D. J.; ANKER, S. D.; PEACOCK, W. F.; ADAMS, K. A.; MAISEL, A. Galectin-3: A modifiable risk factor in heart failure. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 28, n. 3, p. 237-246, 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10557-014-6520-2> Acesso em: 15 jan. 2016.

DEFRANCESCO, T. C.; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E.; HANSEN, B. D.; KEENE, B. W.; MOORE, D. T.; ATKINS, C. E. Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 243-250, 2007. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02956.x/epdf> Acesso em: 29 mai. 2013.

DE MADRON, E.; KING, J. N.; STREHLAU, G.; WHITE, R. V. Survival and echocardiographic data in dogs with congestive heart failure caused by mitral valve disease and treated by multiple drugs: a retrospective study of 21 cases. **The Canadian Veterinary Journal,** v. 52, n. 11, p. 1219-1225, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196016/> Acesso em: 22 jan 2016.

DE OLIVEIRA, J. T.; DE MATOS, A. J.; BARROS, R.; RIBEIRO, C.; CHEN, A.; HESPANHOL, V.; GAERTNER, F. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in canine non-malignant and malignant mammary tissues and in progression to metastases in mammary tumors. **Anticancer Research**, v. 34, n. 5, p. 2211-2221, 2014. Disponível em: < http://ar.iiarjournals.org/content/34/5/2211>. Acesso: em: 14 fev. 2016.

DÈSBENE, C.; GAILLARD, O. Caractéristiques immunoanalytiques de la galectine-3. **Annales de Biologie Clinique**, v. 72, n. 4, p. 491-499, 2014. Disponível em: <http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/caracteristiques_immunoanalytiques_de_la_galectine_3_302272/article.phtml> Acesso em: 13 set. 2015.

DINIZ, P. P. V. P.; MORAIS, H. S. A.; BREITSCHWERDT, E. B.; SCHWARTZ, D. S. Serum cardiac Troponin I concentration in dogs with Ehrlichiosis, **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 22, n. 5, p. 1136–1143, 2008. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0145.x/full>. Acesso em: 12 out. 2012.

DUNN, M. E.; COLUCCIO, D.; HIRKALER, G.; MIKAELIAN, I.; NICKLAUS, R.; LIPSHULTZ, S. E.; GENG, W. The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. **Toxicology Science**, v. 123, n. 2, p. 368-373, 2011. Disponível em: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/early/2011/07/20/toxsci.kfr190.full.pdf+html>. Acesso em: 14 fev. 2013.

DUREN, D. R.; BECKER, A. E.; DUNNING, A. J. Long-term follow-upof idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: A prospectivestudy. **Journal American College Cardiology**, v. 11, n. 1, p. 42-47, 1988. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109788901647>. Acesso em: 16 jul. 2014.

EBISAWA, T.; OHTA, Y.; FUNAYAMA, M.; MORITA, K.; UECHI, M. Clinical use of n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for assessing the severity and prognosis of myxomatous mitral valve disease in dogs. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 10, n. 3, p. 234-242, 2012. Disponível em: <http://www.jarvm.com/articles/Vol10Iss3/Vol10%20Iss3%20Uechi.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2014.

EMDIN, M.; VITTORINI, S.; PASSINO, C.; CLERICO, A. Old and new biomarkers of heart failure. **The European Journal of Heart Failure**, v. 11, n .4, p. 331-335, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfp035/epdf> Acesso em: 16 nov. 2013.

ETTINGER, S. J.; SUTER, P. F. The recognition of cardiac disease and congestive heart failure. In: ETTINGER, S. F.; DUTER, P. F. **Canine cardiology**. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1970: p. 5.

ETTINGER, S. J.; FARACE, G.; FORNEY; FRYE, M.; BEARDOW, A. Evaluation of plasma N-terminal pro–B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with and without cardiac disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 2, p.171-180, 2012. Disponível em < http://avmajournals.avma.org/ doi/pdfplus/10.2460/javma.240.2.1> Acesso em: 19 de out. 2015.

EXPERT GROUP ON BIOMARKERS. Biomarkers in cardiology - Part 2: in coronary heart disease, valve disease and special situations. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 104, n. 5, p. 337-346, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v104n5 /0066-104-05-0337.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2016.

FALK, T.; LJUNGVALL, I.; ZOIS, N. E.; HÖGLUND, K.; OLSEN, L. H.; PEDERSEN, H. D.; HÄGGSTRÖM, J. Cardiac Troponin-I Concentration, Myocardial Arteriosclerosis and Fibrosis in Dogs with Congestive Heart Failure because of Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 500-506, 2013. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ jvim.12075/full>. Acesso em: 03 jul. 2013.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária – A arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2004. 807p.

FERREIRA, C. E. S. **Biomarcadores em Cardiologia: Biomarcadores na prática clínica**. São Paulo: Sarvier, 2012.1-23p.

FERMANN, G. J.; LINDSELL, C. J.; STORROW, A. B.; HART, K.; SPERLING, M.; ROLL, S. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. Biomarkers, v. 17, n. 8, p. 706-713, 2012. Disponível em: <http://www.tandfonline. com/doi/10.3109/1354750X.2012.719037>. Acesso em: 29 dez. 2015.

FILIPE, M. D.; MEIJERS, W. C.; VAN DER VELDE, A. R.; BOER, R. A. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction e clinical utility. **Clinica Chimica Acta**, v. 30, n. 443, p. 48-56, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S0009898114004409>. Acesso em: 20 mar 2016.

FONFARA, S.; LOUREIRO, J.; SWIFT, S.; JAMES, R.; CRIPPS, P.; DUKES-MCEWAN, J. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. **Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 334-339, 2010. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S1090023309001464>. Acesso em: 02 abr. 2014.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 103-126, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386587>. Acesso em: 07 jan. 2013.

FOX, P. R.; OYAMA, M. A.; HEZZELL, M. J.; RUSH, J. E.; NGUYENBA, T. P.; DEFRANCESCO, T. C.; LEHMKUH, L. B.; KELLIHAN, H. B.; BULMER, B.; GORDON, S. G.; CUNNINGHAM, S. M.; MACGREGOR, J.; STEPIEN, R. L.; LEFBOM, B.; ADIN, D.; LAMB, K. Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 1, p. 171-179, 2015. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1111/jvim.12472/full>. Acesso em: 15 jul 2015.

FRUSTACI, A.; CHIMENTI, C.; BELLOCCI, F.; MORGANTE, E.; RUSSO, M. A.; MASERI, A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation, v. 96, n. 4, p. 1180-1184, 1997. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/96/4/1180.full>. Acesso em: 25 mar. 2016.

GEDDES, R. F.; FINCH, N. C; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 2, p. 234-241, 2013. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ jvim.12044/full>. Acesso em: 30 ago. 2014.

GUGLIELMINI, C.; DIANA, A.; PIETRA, M.; DI TOMMASO, M.; CIPONE, M. Use of the Vertebral Heart Score in Coughing Dogs with Chronic Degenerative Mitral Valve Disease. The **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 1, p. 9-13, 2009. Disponível em: < https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/71/1/71_1_9/_pdf>. Acesso em: 15 dez. 2013.

GUPTA, S.; DRAZNER, M. H.; DE LEMOS, J. A. Newer biomarkers in heart failure. **Heart failure clinics**, v. 5, n. 4, p. 579-588, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551713609000312> Acesso em: 25 mar. 2016.

GUPTA, S. Galectin 3- Forms, fuctions and clinical manifestations. IN: **Animal Lectins: Form, Function and Clinical Applications**, Springer: Datenschutz, 2012, p.265-290.

GURSES, K. M.; YALCIN, M. U.; KOCYIGIT, D.; CANPINAR, H.; EVRANOS, B.; YORGUN, H.; OTO, M. A. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. **The American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 5, p. 647-651, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291491402284X>. Acesso em: 29 mar. 2016.

GUYTON, A. C.; HALL J. E. **O músculo cardíaco; o coração como uma bomba e a função das valvas cardíacas** IN: Tratado de fisiologia médica. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.107-119, 2011.

HADIAN, M.; CORCORAN, B. M.; HAN, R. I.; GROSSMANN, J. G.; BRADSHAW, J. P. Collagen organization in canine myxomatous mitral valve disease: An X-ray diffraction study. **Biophysical Journal**, v. 93, n. 7, p. 2472-2476, 2007. Disponível em < http://www.sciencedirect.com/science/article/ pii/S0006349507715023>. Acesso em: 22 jan. 2015.

HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; HANSSON, K. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. **Journal of Veterinary of Internal Medicine**, v. 9, n. 2, p. 75-85, 1995. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03276.x/epdf>. Acesso em: 15 fev. 2014.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KVART, C.; KARLBERG, B. E.; VUOLTEENAHO, O.; OLSSON, K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 1, p. 77-82, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989501>. Acesso em: 05 ago. 2013.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KVART, C.; PEDERSEN, H. D.;VUOLTEENAHO, O.; OLSSON, K.. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 2, n. 1, p. 7-16, 2000. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273406700029>. Acesso em: 15 set 2012.

HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; PEDERSEN, H. D. Acquired valvular disease. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 6 th ed. St Louis: Elsevier, 2005. p.1022–1039.

HÄGGSTRÖM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; JONS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J. G.; PATTESON, M.; ABLAD, B.; BUSSADORI, C. M.; GLAUS, T.; KOVACEVIC, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R. A.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M. C.; DEINERT, M.; LITTLE, C. J.; KVART, C.; FRENCH, A.; RONN-LANDBO, M.; WESS, G.; EGGERTSDOTTIR, A. V.; O'SULLIVAN, M. L.; SCHNEIDER, M.; LOMBARD, C. W.; DUKES-MCEWAN, J.; WILLIS, R.; LOUVET, A.; DIFRUSCIA, R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1124-1135, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638016>. Acesso em: 25 out. 2013.

HANSSON, K.; HAGGSTROM, J.; KVART, C.; LORD, P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M- mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 43, n. 6, p. 568–575, 2002. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x/epdf>. Acesso em: 14 nov. 2012.

HERRMANN, J.; TURCKLL, C. W.; ATCHISON, R. E.; HUFLEJT, M.E.; POULTER, L.; GITT, M. A.; BURLINGAMEJ, A. L.; BARONDES, S. H.; LEFFLE, H. Primary structure of the soluble lactose binding lectin l-29 from rat and dog and interaction of its non-collagenous proline-, glycine-, tyrosine-rich sequence with bacterial and tissue collagenase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 35, p. 26704-26711,

1993. Disponível em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x/epdf>. Acesso em: 15 nov. 2013.

HEZZELL, M. J.; BOSWOOD, A.; CHANG, Y. M.; MOONARMART, W.; SOUTTAR, K.; ELLIOTT, J. The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 302-311, 2012. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2012.00894.x/full>. Acesso em: 19 set. 2015.

HINKLE, D.E.; WIERSMA, W.; JURS, S.G. **Applied Statistics for the Behavioral Sciences**. 5 ed. Boston: Houghton Mifflin, 2003. p.756.

HO, J.E.; LIU, C.; LYASS, A.; COURCHESNE, P.; PENCINA, M. J.; VASAN, R. S.; LARSON, M. G.; LEVY, D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 14, p. 1249-1256, 2012. Disponível em: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1355812>. Acesso em: 27 jan. 2014.

JANUZZI, J. L. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: From the bench to the bedside. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 6, n. 4, p. 493-500, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558647>. Acesso em: 17 fev. 2016.

KIM, H.; LEE, J.; HYUN, J. W.; PARK, J. W.; JOO, H.G.; SHIN, T. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. **Cell Biology International**, v. 31, n. 7, p. 655-662, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1065699506003039>. Acesso em: 01 mai. 2015.

LANGHORN, R.; WILLESEN, J. L. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**,v. 30, n.1, p. 36-50, 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.13801/full>. Acesso em: 10 fev. 2016.

LIU Y.; AMBROSIO M.; LIAO, T.; PENG,H.; RHALEB,N.; SHARMA,U.; ANDRÉ S.; GABIUS, H.; CARRETERO, O. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 296, n. 2, p. 404-412, 2009. Disponível: <http://ajpheart.physiology .org/content/296/2/H404.full-text.pdfl>. Acesso em: 27 nov. 2012.

LJUNGVALL, I.; AHLSTROM. C.; HOGLUND, K.; HULT, P.; KVART, C.; BORGARELLI, L.; ASK, P.; HÄGGSTRÖM, J. Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 5 , p. 604-613, 2009. Disponível em: < http://avmajournals. avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.70.5.604> Acesso em: 23 mar. 2013.

LJUNGVALL, I.; TIDHOLM, K. H. A.; OLSEN, L.H.; BORGARELLI, M.; VENGE, P.; HÄGGSTRÖM, P. Cardiac Troponin I Is Associated with severity of myxomatous

mitral valve disease, age, and c-reactive protein in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 153-159, 2010. Disponível em: <http://onlinelibrary. wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0428.x/full> Acesso em: ago. 2013.

LOK, D. J.; VAN DER MEER, P.; LIPSIC, E.; VAN WIJNGAARDEN, J.; HILLEGE, H. L.; VAN VELDHUISEN, D. J. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. **Clinical Research in Cardiology**, v. 99, n. 5, p. 323-328, 2010. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00392-010-0125> Acesso em: 10 set. 2015.

MCCULLOUGH, P. A. Practical experience using galectin-3 in heart failure. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 52, n. 10, p. 1425-1431, 2014. Disponível em: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2014.52.issue-10/cclm-2014-0278/cclm-2014-0278.xml>. Acesso em: 10 set. 2015.

MACDONALD, K. A.; KITTLESON, M. D.; MUNRO, C.; KASS, P. Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 2, p. 172-177, 2003. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02430.x/epdf>. Acesso em: 27 dez. 2014.

MAISEL, A.; XUE, Y.; VAN VELDHUISEN, D .J; VOORS, A. A.; JAARSMA, T.; PANG, P. S.; BUTLER, J.; PITT, B.; CLOPTON, P.; BOER, R. A. Effect of Spironolactone on 30-Day Death and Heart Failure Rehospitalization (from the COACH Study). **The American Journal of Cardiology**, v. 114, n. 5, p. 737-42, 2014. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/ pii/S0002914914013 > Acesso em: 10 set. 2015.

MILTING, H.; ELLINGHAUS, P.; SEEWALD, M.; CAKAR, H.; BOHMS, B.; KASSENER, A.; KORFER, R.; KLEIN, M.; KRAHN, T.; KRUSKA, L.; BANAYOSY, A. E.; KRAMER, F. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. **The Journal of Heart and lung transplantation**, v. 27, n. 2, p. 589-596, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S1053249808001873>. Acesso em: 15 set. 2012.

MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAÚJO, R. B. Endocardiose de válvula mitral: métodos de diagnóstico. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 5, n. 27, p. 29-34, 2000.

NOVAK, R.; DABELIC, S.; DUMIC, J. Galectin-1 and galectin-3 expression profiles in classically and alternatively activated human macrophages. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1820, n. 9, p. 1383-1390, 2012. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416511002911>. Acesso em: 16 dez. 2012.

OLSEN, L. H.; FREDHOLM, M.; PEDERSEN, H. D. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 13, n. 5, p. 448-456, 1999. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01462.x/epdf. Acesso em: 16 mar. 2014.

OLSEN, L. H.; HÄGGSTRÖM, J; PETERSEN, H. D. Acquired valvular disease. In: ETTINGER S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 7. ed. Saint Louis: Elsevier Saunders. 2010. p.1299-1319.

OYAMA, M. A.; SISSON, D. D. Cardiac Troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 831-839, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02629.x/epdf>. Acesso em: 15 jan 2015.

OYAMA, M. A; FOX P. R.; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E. A.; LESSER, M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 10, p. 1496-1503, 2008. Disponível em: < http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.232.10.1496>. Acesso em: 14 jun 2014.

OYAMA, M. A; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E. A.; FOX P. R.; REYNOLDS, C. A.; GORDON, S. G.; BULMER, B. J.; LEFBOM, B. K.; BROWN, B. A.; LEHMKUHL, L. B.; PROSEK, R.; LESSER, M. B.; KRAUS, M. S.; BOSSBALY, M. J.; RAPOPORT, G. S.; BOILEAU, J. S. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n.11, p. 1319-1325, 2009. Disponível em: < http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.235.11.1319>. Acesso em: 16 dez. 2013.

OYAMA, M. A.; MACHEN, M. C.; TRAFNY, D. J.; SINGLETARY, G. E.; GUPTA, R. C.; SAINGER, R.; SABBAH, H. N. Survey of six potential cardiac biomarkers in dogs with heart disease: chromogranin-a, endoglin, galectin-3, NT-proBNP, ST2, and osteopontin. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 725-725, 2012. Trabalho apresentado ao ACVIM Forum, New Orleans, Louisiana, 2012. c.53. Disponível em: <http://ikvh.ku.dk/english/employees/?pure=files%2F44753472%2Fside_713_konferenceAbstracts_ACVIM2012.pdf>. Acesso em: 10 jan 2016.

OYAMA, M. A. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. **Veterinary Clinics of North America**: small animal practice, v. 43, n. 6, p. 1261-1272, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0272271215000475>. Acesso em: 14 dez. 2015.

PASCUAL-FIGAL, D. A.; MANZANO-FERNÁNDEZ, S.; BORONAT, M.; CASAS, T.; GARRIDO, I. P.; BONAQUE, J. C.; PASTOR-PEREZ, F.; VALDÉS, M.; JANUZZI, J. L. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. **The European Journal of Heart Failure**, v. 13, n. 7, p. 718-25, 2011. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfr047/epdf>. Acesso em: 14 jul. 2014.

PEDERSEN, H. D; HÄGGSTRÖM, J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. **Cardiovascular Research**, v. 47, n. 2, p. 234-243,

2000. Disponível em: <cardiovascres.oxfordjournals.org/content/47/2/234.full.pdf>. Acesso em: 06 nov. 2013.

PEREIRA, A. R; FALCÃO, L. M. Galectina-3: indicador de prognóstico. Alvo de intervenção terapêutica? **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 34, n. 3, p. 201-208, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S0870255115000359>. Acesso em: 09 fev 2016.

PITT, B.; ZANNAD, F.; REMME, W. J.; CODY, R.; CASTAIGNE, A.; PEREZ, A.; PALENSKY, J.; WITTES, J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 709-717, 1999. Disponível em: < http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/ nejm199909023411001>. Acesso em: 10 jan. 2014.

PITT, B.; REMME, W.; ZANNAD, F.; NEATON, J.; MARTINEZ, F.; RONIKER, B.; BITTMAN, R.; HURLEY, S.; KLEIMAN, J.; GATLIN, M. For the eplerenone post acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 14, p. 1309-1321, 2003. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/ pdf/10.1056/NEJMoa030207>. Acesso em: 14 jun. 2013.

PORCIELLO, F.; RISHNIW, M.; HERNDON, W. E; BIRETTONI, F.; ANTOGNONI, M .T; SIMPSON, K. W. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 86, n. 10, p. 390-394, 2008. Disponível: <http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1111/j.1751-0813.2008.00345.x/epdf>. Acesso em: 15 jul. 2013.

PROSEK, R.; SISSON,D. D.; OYAMA, M. A.; SOLTER, P.F. Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, b-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 238-242, 2007 Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02955.x/epdf>. Acesso em: 20 jul. 2014.

PROSEK, R. ETTINGER, S. J. Biomarkers in cardiovascular disease. In:_____. **Textbook of veterinary internal medicine**: diseases of the dog and cat. 7. ed. Saint Louis: Elsevier Saunders. 2010. p.1178-1196.

REYNOLDS, C.; OYAMA, M. A. Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. **Veterinary Focus**, v. 18, n. 3, p. 2-6, 2008. Disponível em <file:///C:/Users/User/ Downloads/biomarkers+Canine+heart+disease%20(1).pdf>. Acesso em: 17 fev. 2013.

REYNOLDS, C. A.; BROWN, D. C.; RUSH, J. E.; FOX, P. R.; NGUYENBA, T.P.; LEHMKUHL, L. B.; GORDON, S. G.; KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L.; LEFBOM, B. K.; MEIER, C. K.; OYAMA, M. A. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: The PREDICT cohort study. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 193–202, 2012. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273412000185>. Acesso em: 16 jul 2014.

RICHARDS, A. M. What we may expect from biomarkers in heart failure. **Heart Failure Clinics**, v. 5, n. 4, p. 463-470, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com /science/article/pii/S1551713609000385> Acesso em: 15 ago. 2015.

RICHARDS, A. R. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. **Revista Española de Cardiologia**, v. 63, n. 6, p. 635-639, 2010. Disponível em: <http://www.revespcardiol.org/en/nuevos-biomarcadores-insuficiencia-cardiaca-aplicaciones/articulo/13152388/>. Acesso em: 26 jan. 2014.

RISHNIW, M.; BARR, S. C.; SIMPSON, K. W.; WINAND, N. J.; WOOTTON, J. A. Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 65, n. 1, p. 53-58, 2004. Disponível em: < http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2004.65.53>. Acesso em: 20 set. 2014.

RUAUX, C.; SCOLLAN, K.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M.; SISSON, D. D. Biologic variability in NT-proBNP and cardiac troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. **Veterinary Clinical Pathology,** v. 44, n. 3, p. 420-430, 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ vcp.12268/epdf>. Acesso em: 16 mar. 2016.

SAKARIN, S.; RUNGSIPIPAT, A.; SURACHETPONG, S. D. Galectin-3 in cardiac muscle and circulation of dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 18, n. 1, p. 34-46, 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176027341500137X > Acesso em: 10 mar. 2016.

SANT'ANA, J. M. A.; MENDONÇA, D. F.; CHAMMAS; R.; NONOGAKI, S.; CARDOSO, S. V.; LOYOLA, A. M.; FARIA, P. R. Expressão de galectina-3 e beta-catenina em lesões pré-malignas e carcinomatosas de língua de camundongos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 1, p. 49-56, 2011. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v47n1/07.pdf >. Acesso em: 28 set. 2013.

SANTOS, C. **Estatística descritiva - manual de auto-aprendizagem**. 2. ed. Lisboa: Edições Síbalo, 2010. 264 p.

SCHIMIDT, P. L. Evidence-based veterinary medicine: evolution, revolution, or repackaging of veterinary practice? **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, n. 3, p. 409-417, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561607000022> Acesso em: 10 mar. 2013.

SCHOBER, K. E.; CORNAND, C.; KIRBACH, B.; AUPPERLE, H.; OECHTERING, G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric

dilatation-volvulus. **Journal of the American Veterinary Medical Association,** v. 221, n. 3, p. 381-388, 2002. Disponível em: < http://avmajournals.avma.org/doi /pdf/10.2460/javma.2002.221.378 >. Acesso em: 14 jun. 2015.

SCHOBER, K. E, HART, T.M.; STERN, J.A; LI, X.; SAMII, V. F.; ZEKAS, L. J.; BONAGURA, J. D. Detection of congestive heart failure in dogs by doppler echocardiography. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1358-1368, 2010. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2010.0592.x/full>. Acesso em: 18 set. 2013.

SCHINDLER, E. I.; SZYMANSKI, J. J.; HOCK, K. G. H.; GELTMAN, E. M.; SCOTT, M. G. Short- and long-term biologic variability of Galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults. **Clinical Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 360–366, 2016. Disponível em: <http://www.clinchem.org/ content/early/2015 /11/03/clinchem.2015.246553.full.pdf+html>. Acesso em: 28 fev. 2016.

SCHULLER, S.; VAN ISRAEL, N.; VANBELLE, S.; CLERCX, C.; MCENTEE, K. Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**, v. 34, n. 4, p. 322-331, 2010. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/20950346 >. Acesso em: 21 nov. 2013.

SERRES, F.; CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUNI, V.; NICOLLE, A.P.; POUCHELON, J.L. Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 258-264, 2007. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Francois_Serres /publication/229954777>. Acesso em: 11 nov. 2013.

SERRES, F.; POUCHELON, J. L.; POUJOL, L.; LEFEBVRE, H. P.; TRUMEL, C.; DASTE, T.; CHETBOUL, V. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, n. 2, p. 103-121, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S1760273409000563>. Acesso em: 15 out. 2012.

SHAH, R. V.; JANUZZI, J. L. Soluble ST2 and Galectin-3 in heart failure. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 34, n. 1, p. 87-97, 2014. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027227121300098X> Acesso em: 13 ago. 2015.

SHAW, S. P.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 3, p. 322-324, 2004. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02552.x/epdf>. Acesso em: 19 nov. 2014.

SHARMA, U. C.; POKHAREL, S.; BRAKEL, T. J.; BERLO, J. H.; CLEUTJENS, J.; SCHROEN, B.; ANDRE, S.; CRIJNS, H. J. G. M.; GABIUS, H.; MAESSEN, J.;

PINTO, Y. M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. **Journal of the America Heart Association**, v. 110, n. 19, p. 3121-3128, 2004. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/ content/110/19/3121.full.pdf>. Acesso em: 18 out. 2013.

SLEEPER, M. M. Special diagnostic techniques for evaluation of cardiac disease. In: TILLEY, L. P.; SMITH JR., F. W. K.; OYAMA, M. A.; SLEEPER, M. M. **Manual of Canine and Feline Cardiology**. Saunders-Elsevier, 4 ed., p. 99-107, 2008.

SOARES, E. C.; LARSSON, M. H. M. A.; PINTO, A. C. B. C. F. Aspectos radiográficos da doença valvar crônica. **Ciencias Rural**, v. 34, n. 1, p. 119-124, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v34n1/a18v34n1.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2013.

SPRATT, D. P.; MELLANBY, R. J.; DRURY, N.; ARCHER, J. Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, n. 3, p. 139-145, 2005. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00304.x/epdf>. Acesso em: 23 jul. 2013.

SUZUKI, R.; MATSUMOTO, H.; TESHIMA, T.; KOYAMA, H. Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 15, n. 1, p. 41-49, 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/ science/article/pii/S1760273413000040>. Acesso em: 09 mar. 2014.

STRUTHERS, A. D. Aldosterone: cardiovascular assault. **American Heart Journal**, v. 144, n. 5, p. S2-S7, 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science /article/pii/S0002870302002107>. Acesso em: 05 jan. 2013.

TANG, W. H. W.; SHRESTHA, K.; SHAO, Z.; BOROWSKI, A. G.; TROUGHTON, R. W.; THOMAS, J. D.; KLEIN, A. L. Usefulness of plasma Galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. **The American Journal of Cardiology**, v. 108, n. 3, p. 385-390, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914911013518>. Acesso em: 16 jun. 2013.

TARNOW, I.; OLSEN, L.H.; KVART, C.; HOGLUND, K.; MOESGAARD, S. G.; KAMSTRUP, T. S.; PEDERSEN, H. D.; HAGGSTROM, J. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. **The Veterinary Journal**, v. 180, n. 2, p. 195-201, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S109002330800004X>. Acesso em: 25 mar. 2015.

TECHNICAL BRIEF. **Cardiac troponina I- Cartridge handling and sample analysis**. Heska Corporation, 2007. Disponível em: <http://www.woodleyequipment. com/images/document/tb_i_stat_1_troponin_cartridge_handling_242352.pdf>. Acesso em: 19 out. 2012.

TIDHOLM, A.; LJUNGVALL, I.; HÖGLUND, K.; WESTLING, A. B.; HÄGGSTRÖM, J. Tissue Doppler and strain imaging in dogs with myxomatous mitral valve disease in different stages of congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1197-1207, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0403.x/full>. Acesso em: 03 out. 2013.

TILLEY L.P.; GOODWIN, J.K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3 ed. São Paulo: Editora Roca. 2002. 489p.

THOMAS, W. P.; GABER, C. E.; JACOBS, G. J.; KAPLAN, P. M.; LOMBARD, C. W.; MOÏSE, N. S.; MOSES, B. L. Recommendations for standars in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 247-252, 1993. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01015.x/epdf>. Acesso em: 23 ago. 2013.

TURK, J. R. Physiologic and pathophysiologic effects of natriuretic peptides and their implications in cardiopulmonary disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 12, p. 1970-1976, 2000. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2000.216.1970>. Acesso em: 01 dez. 2012.

VERGARO, G.; DELFRANCO, A.; GIANONNI, A.; PRONTERA, C.; RIPOLI, A.; BARISON, A.; MASCI, P.A.; AQUARO, G. D.; SOLAL, A. C.; PEDELETTI, L.; PASSINO, C.; EMDIN, M. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology,** v. 184, n. 1, p. 96-100, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii /S0167527315001254>. Acesso em: 09 fev. 2016.

WANG, T. J.; GONA, P.; LARSON, M. G.; TOFLER, G. H.; LEVY, D.; NEWTON-CHEH, C.; JACQUES, P. F.; RIFAI. N.; SELHUB, J.; ROBINS, S. J.; BENJAMIN, E. J.; D'AGOSTINO, R. B.; VASAN, R. S. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 25, p. 2631-2639, 2006. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf /10.1056/NEJMoa055373>. Acesso em: 17 jul. 2013.

WELLS, S. M.; SLEEPER, M. M. Cardiac troponins. **Journal Veterinary Emergency Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 235–245, 2008. Disponível em: <http://onlinelibrary. wiley.com/doi/10.1111/j.1476-4431.2008.00307.x/epdf>. Acesso em: 15 jul. 2014.

WEIR R. A.; TSORLALIS, I. K.; STEEDMAN, T.; DARGIE, H. J.; FRASER, R.; MCMURRAY, J. J.; CONNELL, J. M. Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodelling following myocardial infarction. **European Journal of Heart Failure**, v. 13, n. 12, p. 1305-1313, 2011. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com /doi/10.1093/eurjhf/hfr129/full>. Acesso em: 14 jun. 2014.

WESSELOWSKI, S.; BORGARELLI, M; BELLO, N. M.; ABBOTT, J. Discrepancies in identification of left atrial enlargement using left atrial volume versus left atrial-to-aortic root ratio in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 5, p.

1527-1533, 2014. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ jvim.12410/full>. Acesso em: 15 jan. 2015.

WU, A. H. B.; WIANS, F.; JAFFE, A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. **American Heart Journal**, v. 165, n. 6, p. 995–999, 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870313001592>. Acesso em: 21 dez. 2014.

YANG, R. Y.; RABINOVICH, G. A.; LIU, F. T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. **Expert reviews in molecular medicine**, v.10, p. e17, 2008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549522>. Acesso em: 29 fev. 2015.

YLMAS, H.; CAKMAK, M.; INAN, O.; DARCIN, T.; AKCAY, A. Increased levels of galectin 3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 38, n. 5, p. 527-533, 2015. Disponível em: < http://link.springer.com/article/10.1007/s40618-014-0222-2>. Acesso em: 30 mar. 2016.

YONEZAWA, L. A.; SILVEIRA, V. F.; MACHADO, L. P.; KOHAYAGAWA, A. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 222-230, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/cr/2009nahead /a397cr1068.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2013.

ZALDÍVAR-LÓPEZ, S.; MARÍN, L. M.; IAZBIK, M.; WESTENDORF-STINGLE, N.; HENSLEY, S.; COUTO, C. G. Clinical pathology of Greyhounds and other sighthounds. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 4, p. 1-19, 2011. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-165X.2011.00360.x/full>. Acesso em: 10 jan. 2014.

ZUPPIROLI, A.; RINALDI, M.; KRAMER-FOX, R.; FAVILLI, S.; ROMAN, M. J.; DEVEREUX, R. B. Natural history of mitral valve prolapse. **American Journal Cardiology**, v. 75, n. 15, p. 1028-1032, 1995. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914999807188>. Acesso em: 25 jul. 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. NOME DO ANIMAL E/OU NÚMERO DE REGISTRO (TATUAGEM, MICROCHIP, BRINCO)

.....

ESPÉCIE:..... RAÇA:..... PELAGEM:.....

SEXO:..... DATA DE NASCIMENTO: .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **BIOMARCADORES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA SECUNDÁRIA A DOENÇA VALVAR CRÔNICA DE MITRAL EM CÃES DOMÉSTICOS**

PESQUISADORES: Dra Denise Saretta Schwartz

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Dra FMVZ/USP / INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRMV 4586

4. Departamento: Clínica Médica de Pequenos Animais Serviço: Cardiologia
5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: Mínimo
6. DURAÇÃO DA PESQUISA : 01/06/2013 a 01/06/2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Conforme dados acima autorizo a participação do animal _____sob minha propriedade na pesquisa **Biomarcadores na insuficiência cardíaca secundária a doença valvar crônica de mitral em cães domésticos** da doutoranda Jacqueline Ribeiro de Castro sobre orientação da Professora Doutora Denise Saretta Schwartz, com o objetivo de se estabelecer um painel de marcadores cardíacos em cães domésticos com insuficiência cardíaca decorrente de doença valvar crônica de mitral em diferentes estágios.

Meu animal será submetido à avaliação clínica, mensuração da pressão arterial sistêmica, exame radiográfico, eletrocardiográfico, ecocardiográfico e coleta de sangue por punção da veia Jugular.

Comprometo-me a informar o destino do animal e trazê-lo nos retornos agendados durante o período de acompanhamento clínico cardiológico. O cão será acompanhado na rotina clínica em intervalo definidos e agendados de acordo com a gravidade do caso, seguindo o protocolo adotado no serviço.

As informações obtidas (relativas tanto ao proprietário quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou proprietário;

Como compromisso dos pesquisadores e benefícios os exames realizados destinado a presente pesquisa não gerarão custo ao proprietário, no entanto, exames e procedimentos que se fizerem necessário no acompanhamento do animal serão de inteira responsabilidade do proprietário; o qual arcará inteiramente com as despesas.

Concordo voluntariamente que meu(s) animal(is) participe(m) deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu(s) animal(is) possa(m) ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do proprietário Data / /

Assinatura da testemunha

--- Data / /

APÊNDICE B - Ficha clínica de atendimento

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

FICHA DE ATENDIMENTO - PROJETO IVCM

( ) André ( ) Caio ( ) Jaqueline ( ) Lilian ( ) Mariana ( ) Matheus ( ) Paula

DATA: __/__/__

1. IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL **CÃO Nº:**_____ **PESO:** _____kg

Nome:_____ Prontuário: _____

Espécie: ( ) CAN Raça: _____

Idade: _____a _____m Sexo: ( ) M ( ) F

Proprietário: _____ Telefone: _____

2. CLASSIFICAÇÃO

A) DOENÇA VALVAR CRÔNICA:
( ) **A** ( ) **B1** ( ) **B2** ( ) **C1** ( ) **C2** ( ) **D1** ( ) **D2**

B) INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
( ) **I** ( ) **II** ( ) **III** ( ) **IV**

3. ANAMNESE

A) Antecedentes:
- Vacinação: ( ) anual. Quais? _____ ( ) desatualizada
- Vermifugação: ( ) Sim. ( ) Não .Freqüência: _____ Produto: _____
( ) Não

- Antecedentes mórbidos:_____
_____
_____

B) Queixa principal:_____
_____
_____

C) Sistema cardio-respiratório:
( ) cansaço fácil ( ) tosse ( ) dispnéia ( ) síncope
( ) cianose ( ) secreção naso-ocular ( ) pré-síncope
( ) edema de membros ( ) ascite ( ) convulsão ( ) espirros
Dirofilariose: ( ) Epidemiologia ( ) Preventivos
( ) outros:_____

D) Sistema digestório:

( ) anorexia ( ) hiporexia ( ) normorexia ( ) polifagia
( ) êmese ( ) hematêmese ( ) apetite caprichoso
( ) polidipsia ( )normodipsia ( ) oligadipsia ( ) adipsia
( ) normoquezia ( ) diarreia ( ) fezes pastosas
( ) muco ( ) melena ( ) hematoquesia ( ) vermes
( ) outros:_____

E) Sistema gênito-urinário:

- Urina: Coloração:_____
Freqüência:_____
Volume:_____
Odor:_____

( ) animal castrado, há _____ ( ) animal inteiro
( ) cios regulares. Freqüência:_____ / Ultimo:_____
( ) cios irregulares
( ) coberturas ( ) prenhez. Quantas?_____
( ) pseudociese

F) Sistema nervoso:

( ) sente frio ( ) letargia ( ) ataxia ( ) alteração de comportamento
( ) outros:_____
Comportamento (escala de 0 a 10, sendo 0 apático,e 10 muito agitado):_____ _____

G) Sistema locomotor:

( ) claudicação ( ) dor articular ( ) fraturas
( ) outros:_____

H) Pele:

( ) alopecia ( ) descamação ( ) prurido ( ) ixodidiose ( ) puliciose
( ) outros:_____
Controle de ectoparasitas: ( ) Não ( ) Sim. Freqüência:_____
Produto_____

I) Anamnese Nutricional:

( ) Ração. Marca:_____
( ) Dieta caseira: ( ) prescrita por veterinário. Ingredientes: _____
_____
N° de refeições diária: _____ Quantidade diária de alimento: _____
( ) Petiscos:_____
( ) ganho de peso ( ) perda de peso. _____ Kg. Há quanto tempo? _____
Exercico fisico: ( ) Não ( ) Sim. Freqüência e duração:_____

J) Medicação Atual:

( ) óleo de peixe (ômega 3), dose: _____, há _____
( ) inotrópicos: 1) _____ dose: _____, há _____
2) _____ dose: _____, há _____
( ) vasodilatadores: 1) _____ dose: _____, há _____
2) _____ dose: _____, há _____
( ) diuréticos: 1) _____ dose: _____, há _____
2) _____ dose: _____, há _____

( ) antiarrítmicos: 1) _____ dose: _____, há _____
2) _____ dose: _____, há _____
( ) Outros: _____

K) Outras informações relevantes:
Contactantes: ( ) Não ( ) Sim _____
Roedores: ( ) Não ( ) Sim
_____
_____

4. EXAME FÍSICO

T: _____° C FC:_____bpm FR: _____mpm TPC:____
Hidratação:_____ Mucosas:_____
Linfonodos:_____
Estado geral:_____ Padrão respiratório: _____
Pulso: _____
PA:_____
ACP:_____
_____

ECC (Purina ®): 1 a 3 abaixo do peso; 4 e 5 peso ideal; 6 e 7 sobrepeso; 8 e 9 obeso
Caio: _____ Avaliador 2: _____

EMM: 0 (perda extrema de MM) a 3 (MM preservada)
Caio: _____ Avaliador 2: _____

Outros achados:_____
_____
_____

5. EXAMES COMPLEMENTARES

A) MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
Circunferência:_____cm Manguito:_____cm
( ) pano ( )plástico
Animal: ( ) tranqüilo ( ) agitado ( ) muito agitado
PAS 1-_____mmHg
PAS 2-_____mmHg
PAS 3-_____mmHg Média das PAS:_____mmHg
PAS 4-_____mmHg ( )normal ( )hipertensão ( )hipotensão
PAS 5-_____mmHg

B) EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO
Análise em derivação DII, sensibilidade N e velocidade 50 mm/s

FC:_____bpm
Ritmo:_____
_____
Eixo cardíaco:_____
Onda P:_____s X_____mV
PR:_____s
Complexo QRS:_____s X_____mV
Segmento ST:_____
QT:_____s
Onda T:_____
Outros:_____
_____

Derivações pré-cordiais:

CV5RL:	R:_____mV	S:_____mV	T:_____
CV6LL:	R:_____mV	S:_____mV	T:_____
CV6LU:	R:_____mV	S:_____mV	T:_____
V10:	QRS:_____	T:_____	

LAUDO:_____
_____
_____

C) EXAME RADIOGRÁFICO
VHS: Horizontal:_____Vertical:_____Total:_____

Cardiomegalia:	( ) Sim	( ) Não		
Aumento de câmaras:	( ) AE	( ) AD	( ) VE	( ) VD
Desvio de traquéia:	( ) Sim	( ) Não		
Colapso de traquéia:	( ) Sim	( ) Não		
Compressão de brônquios:	( ) Sim	( ) Não		
Congestão de vasos:	( ) Sim	( ) Não		
Edema pulmonar:	( ) Sim	( ) Não		
	( ) Localizado	( ) Difuso		
Padrão pulmonar predominante:	( ) Alveolar	( ) Intersticial	( ) Brônquico	( ) Misto
Efusão:	( ) Ausente	( ) Pleural	( ) Pericádica	

Laudo:_____
_____
_____

D) EXAME ECOCARDIOGRÁFICO

FC:_____bpm Ritmo_____

ECOCARDIOGRAFIA MODO M

SIVd espessura:_____movimento:_____
SIVs espessura:_____movimento:_____
PVEd espessura:_____movimento:_____
PVEs espessura:_____movimento:_____
DVEd: espessura:_____movimento:_____
DVEs: espessura:_____movimento:_____
Fej: _____FS:_____TEVE:_____
DC:_____Vol. sist.:_____Vol. Diast.:_____Vej:_____
SIVd/PVEd:_____SIVs/PVEs:_____dES:_____
Vecf:_____PPVE:_____PSIV:_____
Valva mitral:_____Valva aórtica: _____
Valva tricúspide:_____Valva pulmonar:_____
Aorta: _____Átrio esquerdo:_____
Relação Ao/AE:_____Relação AE:Ao:_____
Átrio direito:_____Ventrículo direito:_____
Pericárdio:_____
Movimento:_____

ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER

Fluxo Mitral- _____
_____
Mitral onda E:_____Mitral onda A:_____Relação E/A:_____
Fluxo Tricúspide:_____
_____
Fluxo aórtico: Vmáx-_____Gradiente:_____
_____
Fluxo pulmonar: Vmáx_____Gradiente:_____
_____
TRIV:_____
Regurgitação mitral: MR Vmáx:_____dP/dtmax:_____
PISA: RSV:_____ERO:_____

ECOCARDIOGRAFIA TISSUE DOPPLER IMAGING – TDI

PAREDE LIVRE DE VE (longitudinal 4 câmaras):

Base: Sm:_____Em:_____Am:_____
Mitral: Sm:_____Em:_____Am:_____
Ápice: Sm:_____Em:_____Am:_____

SEPTO INTERVENTRICULAR (longitudinal 4 câmaras):

Base: Sm:_____Em:_____Am:_____
Mitral: Sm:_____Em:_____Am:_____
Ápice: Sm:_____Em:_____Am:_____

PAREDE LIVRE DE VE (transversal- papilares):

Endocárdio: Sm:_____Em:_____Am:_____
Epicárdio: Sm:_____Em:_____Am:_____

Laudo:_____
_____

E) EXAMES LABORATORIAIS (C = coletado / N = não é necessário):

Glicemia _____ mg/dL Lactato_____ mmol/L Dirofilariose: ( ) positivo ( ) negativo
( ) Hemograma ( ) FR ( ) FH ( ) GGT ( ) Eletrólitos
( ) Urina I ( ) Urina II ( ) relação proteína/creatinina urinária

F) TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Distância percorrida:_____ antes: FC:_____bpm
Condutor:_____ imediatamente após: FC:_____bpm
Avaliação da caminhada (escala): _____ após 5 minutos: FC:_____bpm

0 |_____| 10

G) MEDIDAS MORFOMÉTRICAS

- comprimento do focinho à base da cauda: _____cm
- comprimento da base da cabeça à base da cauda: _____cm
- altura de cernelha: _____cm
- altura da crista do ileo: _____cm
- altura da articulação escapulo-umeral: _____cm
- distância da articulação escapulo-umeral até o carpo: _____cm
- distância da articulação coxo-femural ao calcâneo: _____cm
- circunferência do tórax: _____cm
- circunferência do abdômen: _____cm
- circunferência pélvica: _____cm
- medida da patela ao calcâneo: _____cm

6. DIAGNÓSTICO:_____
_____

7. TRATAMENTO:_____
_____
_____

APÊNDICE C - Ficha de avaliação em formato eletrônico para análise dos desfechos dos cães inclusos no presente estudo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

FICHA DE AVALIAÇÃO DE DESFECHO - PROJETO IVCM

( ) Bruna ( ) Leticia

DATA: ___/___/___

1. IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL **CÃO Nº:**_____

Nome:_____ Prontuário: _____

Raça: _____

Proprietário: _____ Telefone: _____

2. CLASSIFICAÇÃO

ESTÁGIO DA DOENÇA VALVAR CRÔNICA:
( ) **A** ( ) **B1** ( ) **B2** ( ) **C** ( ) **D**

3. ENTREVISTA TELEFÔNICA

( ) **SUCESSO** ( ) **INSUCESSO** Número tentativas: _____

Estado do paciente:

Está vivo ( ) SIM ( ) NÃO

Paciente **vivo**, avaliação do estado atual de saúde

_____
_____
_____
_____

Evolução da doença DVCM e data (s) da (s) possível (s) descompensação(s)

_____
_____

Se **óbito**, detalhes sobre o evento? ( ) natural ( ) eutanásia ( ) súbita ( ) internação ( ) definido causa *mortis* ( ) necropsia

_____
_____
_____
_____

( ) óbito por causa cardíaca ( ) óbito por causa não cardíaca

Data do óbito (o mais preciso possível) _____

APÊNDICE D - Dados dos cães selecionados para o estudo segundo os dados de identificação: nome, número do prontuário, definição racial, idade, sexo, alocação conforme estágio da DVCM e peso, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

(continua)

ID	RAÇA	IDADE	SEXO	ESTÁGIO DVCM	PESO (Kg)
1	SRD	6	M	B2	9,8
2	Shitzu	10	M	B1	6,8
3	SRD	11	M	C	6,2
4	Poodle	12	M	C	2,9
5	Poodle	14	M	B2	8,2
7	Pinscher	8	M	B2	3,6
8	Poodle	8	F	A	5,0
9	SRD	6	M	B2	6,5
10	Lhasa apso	11	M	B1	4,9
11	Beagle	8	F	B1	13,8
12	Poodle	14	F	B2	5,0
13	Maltes	6	M	B1	4,9
14	Yorkshire	6	F	A	5,2
15	Pinscher	11	M	C	3,7
16	SRD	6	M	A	14,2
17	Shitzu	11	M	B1	7,0
18	Srd	14	M	C	6,9
19	Poodle	9	F	A	4,3
20	Poodle	8	F	B1	4,6
21	Yorkshire	7	F	A	4,9
22	Poodle	4	F	A	6,3
23	Srd	12	F	C	13,3
24	Poodle	11	M	B2	4,6
25	Poodle	4	M	A	3,9
26	Pequinês	18	M	C	4,0
27	SRD	5	M	A	6,1
28	SRD	5	F	A	3,9
29	SRD	5	M	A	3,95
30	Pinscher	6	M	B1	4,4
33	Poodle	8	M	B2	4,1
34	SRD	9	M	C	9,0
35	SRD	12	F	C	9,3
36	Shitzu	3	F	A	8,9
38	SRD	7	F	A	19,8
39	SRD	8	F	A	12,5
40	SRD	7	F	A	12,9

(continuação)

ID	RAÇA	IDADE	SEXO	ESTÁGIO DVCM	PESO (Kg)
41	SRD	6	F	A	14,2
42	Shitzu	10	F	C	4,6
43	SRD	7	F	A	15,9
44	SRD	7	M	A	11,2
45	SRD	7	F	A	13,0
46	SRD	8	F	A	13,7
48	Poodle	9	F	B1	5,8
49	Dachshund	13	M	C	7,3
50	SRD	5	M	A	17,0
51	SRD	8	F	A	12,3
53	SRD	7	F	A	10,9
54	Poodle	7	M	A	10,6
55	Lhasa apso	10	M	B1	10,2
56	Poodle	14	F	C	2,8
57	Dachshund	9	M	B1	10,8
58	Poodle	10	M	C	6,3
59	SRD	12	M	B2	5,7
60	Carnie terrier	2	M	A	8,2
61	Carnie terrier	2	M	A	10,5
62	Maltês	12	M	D	3,3
63	Dachshund	12	M	A	10,7
64	Poodle	14	F	B2	4,9
65	Fox paulistinha	10	M	D	3,5
67	Maltês	13	M	D	4,0
68	York shire	12	F	B1	4,2
69	Lhasa apso	11	M	C	7,6
70	Whippet	6	F	A	7,6
71	Whippet	13	M	C	11,1
72	Whippet	10	M	B1	11,6
73	SRD	6	F	A	6,0
74	SRD	9	F	B1	9,3
75	Poodle	11	F	A	9,1
76	Poodle	11	M	B1	8,4
77	Dachshund	8	F	A	8,3
78	Yorkshire	6	F	A	2,8
79	Lhasa apso	8	F	A	4,8
80	Poodle	12	M	D	11,2
81	Poodle	9	F	B1	7,2
82	Maltes	9	M	A	5,0

(continuação)

ID	RAÇA	IDADE	SEXO	ESTÁGIO DVCM	PESO (Kg)
83	Poodle	12	M	B1	11,4
85	Yorkshire	10	M	B1	3,5
86	Beagle	6	M	A	14,6
87	SRD	10	F	A	18,1
88	Maltês	13	F	B1	3,0
89	Yorkshire	6	M	A	2,5
90	Poodle	17	M	B1	3,4
91	SRD	11	F	B1	14,7
92	Cocker	11	M	A	15,0
93	Pinscher	11	F	B1	2,2
94	SRD	8	F	B1	9,2
95	SRD	6	F	A	5,0
96	Lhasa apso	8	F	A	7,3
97	Lhasa apso	9	F	B1	6,4
98	SRD	6	M	B2	10,6
100	Yorkshire	6	M	A	3,5
101	SRD	8	M	A	15,0
102	Schnauzer	6	F	A	4,5
103	Dachshund	12	F	B2	8,8
104	Poodle	11	M	D	3,9
105	Yorkshire	12	F	B1	4,1
106	SRD	13	F	D	10,3
107	Dachshund	14	M	D	11,3
108	Shitzu	9	M	D	5,4
109	Shitzu	11	M	C	4,2
110	Sptiz alemão	8	M	B2	4,0
113	Poodle	10	M	C	5,0
114	Pinscher	12	F	B1	3,4
115	Poodle	11	F	B2	3,2
116	Poodle	12	M	C	3,6
117	SRD	8	F	A	9,5
118	SRD	10	M	B1	13,5
119	Poodle	10	F	B1	6,5
120	Bulldog frânces	7	M	A	16,1
121	Schnauzer	6	M	B1	12,3
122	SRD	7	F	A	13,6
123	Poodle	8	F	B2	6,3
124	Poodle	13	M	B2	3,6
125	Fox paulistinha	10	M	B2	8,8

(conclusão)

ID	RAÇA	IDADE	SEXO	ESTÁGIO DVCM	PESO (Kg)
126	SRD	6	F	A	17,8
127	SRD	12	M	A	9,5
128	SRD	11	F	A	11,8
130	SRD	12	F	C	14,1
131	Poodle	12	M	C	7,7
132	SRD	11	F	B2	7,6
133	Yorkshire	12	F	A	1,9
134	Maltês	14	F	B2	3,4
135	Dachshund	14	M	D	8,3
136	Pinscher	6	M	A	3,4
137	Poodle	13	M	B2	9,7
138	Poodle	10	M	B2	7,0
139	SRD	12	M	D	4,9
140	Dachshund	14	M	D	6,8
141	SRD	6	F	A	15,9
142	SRD	7	F	A	8,2
143	Dachshund	6	F	A	8,8
144	Poodle	10	M	C	9,6
145	SRD	6	F	A	3,1
146	Bulldog frânces	8	M	A	16,0
147	Spaniel japones	5	M	A	5,7
148	West highland white terrier	5	F	A	5,4
149	Lhasa apso	5	F	A	5,2
150	Lhasa apso	5	F	A	6,3
151	Lhasa apso	6	F	A	4,1

APÊNDICE E - Dados dos cães selecionados para o estudo segundo os dados da ausculta cardiopulmonar, pressão arterial sistólica (PAS), *VHS* e ECG, Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

(continua)

ID	AUSCULTA CARDIOPULMONAR	PAS	*VHS*	ECG
1	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, II/VI em tricúspide, campos pulmonares sem alterações	125	11,5	RS
2	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	129	10,2	RS
3	RCI; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral e III/VI em tricúspide; campos pulmonares sem alterações	95	11	RS
4	RCI; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com repercussão; campos pulmonares sem alterações	91	10,8	RS
5	RCR; sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	125	9,6	RS
7	RCI; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com repercussão; campos pulmonares sem alterações	…	10	RS
8	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	180	9,5	RS
9	RCI; BRNF; sopro sistólico grau II-III/VI em foco mitral; campos pulmonares sem alterações	138	10	RS
10	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	125	9,5	RS
11	RCR; BRNF, sopro sistólico grau I-II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	161	10,8	TS
12	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	151	9,2	RS
13	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	141	9	AS
14	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	127	9,5	RS
15	RCR; sopro sistólico grau V/VI em foco mitral e III/VI T, creptação pulmonar discreta	119	11,5	RS
16	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	107	9,5	RS
17	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	163	10	RS
18	RCR; sopro sistólico grau V/VI em foco mitral com propagação para demais focos, campos pulmonares sem alterações	107	11,5	RS
19	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	168	...	RS
20	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	175	9,8	RS
21	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	143	9,8	AS C/MM
22	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	136	10,2	RS
23	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com repercussão, campos pulmonares sem alterações	149	11,5	RS

(continuação)

ID	AUSCULTA CARDIOPULMONAR	PAS	*VHS*	ECG
24	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	137	10,8	RS
25	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	158	9,8	AS
26	RCR, sopro sistólico grau V/VI em mitral com propagação para demais focos, campos pulmonares sem alterações	144	11	AS+ APCs isolados
27	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	161	9,6	AS
28	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	149	9,2	RS
29	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	186	9,8	AS
30	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	135	10,5	AS
33	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral e tricúspide, campos pulmonares sem alterações	122	10	AS
34	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral e grau III/VI tricúspide, campos pulmonares sem alterações	104	12,2	RS
35	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	115	10	RS
36	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	138	10	RS
38	RCR, BNRNF s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	193	10	AS C/MM
39	RCR, BNRNF s/ sopro. Campos pulmonares sem alterações	137	10,4	AS
40	RCR, BNRNF s/ sopro. Campos pulmonares sem alterações	151	10,4	AS
41	RCR, BNRNF s/ sopro. Campos pulmonares sem alterações	128	9,8	AS C/MM
42	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, propagação em campos pulmonares. Campos pulmonares sem alterações	78	11,5	RS
43	RCR, BNRNF s/ sopro. Campos pulmonares sem alterações	157	9,5	AS
44	RCR, BNRNF s/ sopro. Campos pulmonares sem alterações	130	10,3	RS
45	RCR, BNRNF s/ sopro. Campos pulmonares sem alterações	120	10,4	RS
46	RCR, BNRNF s/ sopro. Campos pulmonares sem alterações	…	10,8	AS
48	RCR; BRNF, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	147	10,8	RS
49	RCR; sopro sistólico grau V/VI em foco mitral com propagação, sem alterações em campos pulmonares	130	11,8	TS
50	RCR, BNRNF s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	126	9,8	AS C/MM
51	RCR, BNRNF s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	168	9	RS
53	RCR, BNRNF s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	136	9,5	AS
54	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	157	10,5	RS
55	RCR; BRNF, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	128	9,5	AS
56	RCR; sopro sistólico grau V/VI em foco mitral, sem alterações em campos pulmonares	113	13,5	RS
57	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	163	10,2	AS
58	RCR; sopro sistólico grau V/VI em foco mitral com propagação para os demais focos, aumento de murmúrio vesicular	113	14	RS+APCs isolados

(continuação)

ID	AUSCULTA CARDIOPULMONAR	PAS	*VHS*	ECG
59	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com propagação para o foco tricúspide. Sons pulmonares sem alterações	156	10,8	RS
60	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	103	10,2	RS
61	RCR; BRNF, s/ sopro, campos pulmonares sem alterações	126	9,2	AS C/MM
62	RCR; Sopro sistólico grau V/VI em foco mitral com propagação para demais focos, campos pulmonares sem alterações.	148	10	AS C/MM
63	RCR, BNRNF s/ sopro. Sibilos à inspiração.	156	11	AS
64	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	146	11	AS
65	RCR; sopro sistólico VI/VI em M com propagação para demais focos; murmúrio vescular aumentado	108	12,2	RS
67	RCR; Sopro sistólico grau V/VI em foco mitral com propagação para demais focos, murmúrio vesicular aumentado.	170	13,7	AS
68	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	115	10,20	AS
69	RCR; sopro sistólico III/VI em M e T, murmúrio vescular aumentado	121	12	RS
70	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	127	10,5	RS
71	RCR; sopro sistólico grau V/VI foco mitral, campos pulmonares sem alterações	124	11,6	AS
72	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	167	9,8	TS
73	RCRI; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	145	10	AS
74	RCR; BRNF, sopro sistólico grau I/VI foco mitral, campos pulmonares sem alterações	196	9,5	AS
75	RCRI; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	150	10	RS
76	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	131	10,8	AS
77	RCRI; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	115	9,5	AS
78	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	113	9,8	RS
79	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	155	9,8	AS
80	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, creptação em lobos pulmonares caudais bilateral	132	13	RS
81	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	121	10,2	RS
82	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	135	10,5	RS
83	RCR; BRNF, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	152	10,5	RS
85	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	144	10,5	RS
86	RCR; BRNF, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	162	10,8	RS
87	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	135	9,2	AS
88	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	155	9,5	RS

(continuação)

ID	AUSCULTA CARDIOPULMONAR	PAS	*VHS*	ECG
89	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	129	9,6	AS C/MM
90	RCR; BRNF, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	118	10	RS
91	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares com murmúrio vesicular sem alterações	137	10,2	RS
92	RCR, BNRNF sem sopro, campos pulmonares sem alteração.	167	11	RS
93	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	139	9,5	RS
94	RCR; BRNF, sopro sistólico grau I/VI em foco mitral , campos pulmonares sem alterações	158	...	RS
95	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	107	9,3	RS
96	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	164	9	RS
97	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	175	9	AS C/ MM
98	RCR, sopro grau IV/VI em foco mitral e II/VI em foco tricúspide com repercurssão para demais focos. Campos pulmonares sem alteração.	120	11,8	RS
100	RCR; BRNF, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	114	9	TS
101	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	163	10	RS
102	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	128	10	RS
103	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações.	148	10,8	RS
104	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral e grau III/VI tricúspide, campos pulmonares sem alterações	108	11,5	TS
105	RCR, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações.	156	9,8	TS
106	RCR, sopro sistólico grau V/VI em M com repercurssão em demais focos, campos pulmonares sem alteração.	95	13	TS
107	RCR, sopro sistólico grau V/VI em M com repercurssão em demais focos, campos pulmonares sem alteração.	131	11,5	RS
108	RCR, sopro sistólico grau V/VI em M com repercurssão em demais focos e campos pulmonares, campos pulmonares sem alteração.	96	12,2	RS
109	RCR, sopro sistolico grau V/VI em foco mitral, IV/VI em tricúspide com propagação em campos pulmonares, campos pulmonares sem alteração.	160	12	RS
110	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	101	14	AS C/ MM
113	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com propagaçao para tricúspede, campos pulmonares sem alterações	133	12	RS
114	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares com murmúrios vesiculares aumentados.	173	10,5	RS
115	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral e grau III/VI tricúspide com repercussão para os demais focos e campos pulmonares, campos pulmonares sem alterações.	106	11	RS

(continuação)

ID	AUSCULTA CARDIOPULMONAR	PAS	*VHS*	ECG
116	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com propagação, campos pulmonares com murmúrio vesicular aumentado	120	13,8	RS
117	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	145	9,3	RS
118	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	147	10,2	RS
119	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	142	9,2	RS
120	RCR; BRNF, sopro sistólico grau I/VI em foco mitral, campos pulmonares com aumento de murmúrio vesicular	159	11,5	AS
121	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	128	11,8	RS
122	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	118	9,1	RS
123	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral e grau III/VI tricúspide, campos pulmonares sem alterações.	134	11	AS C/ MM
124	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com propagaçao para demais focos, campos pulmonares sem alterações	122	10,7	AS C/ MM
125	RCI, sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	124	11,2	AS
126	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	168	10,3	RS
127	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	135	9,5	TS
128	RCR; BRNF, sopro sistólico grau II/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	225	10,5	RS
130	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	118	14	RS
131	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	119	12,1	RS
132	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral com propagaçãoe grau II/VI tricúspide, campos pulmonares sem alterações.	178	11,2	RS
133	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	116	9,5	RS
134	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral e grau III/VI tricúspide, campos pulmonares sem alterações.	126	10,5	AS
135	RCI, sopro sistólico grau V/VI em M e T com repercurssão em demais focos, campos pulmonares sem alteração.	125	12	RS
136	RCR; BRNF, sopro sistólico grau I/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	157	10,5	TS
137	RCR; sopro sistólico III/VI em M, sem alterações em campos pulmonares	214	11,8	RS
138	RCR; sopro sistólico grau III/VI em foco mitral, campos pulmonares sem alterações	140	11	RS
139	RCR; sopro sistolico grau V/VI em foco mitral, V/VI em tricúspide com propagação em campos pulmonares, campos pulmonares sem alteração.	116	13	AS com MM
140	RCR; sopro sistolico grau V/VI em foco mitral, V/VI em tricúspide com propagação em campos pulmonares. Murmúrio vesicular aumentado.	114	14	RS
141	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	110	9,2	RS

(conclusão)

ID	AUSCULTA CARDIOPULMONAR	PAS	*VHS*	ECG
142	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	188	9,6	AS
143	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	159	9,5	AS com MM
144	RCR; sopro sistólico grau IV/VI em foco mitral com propagação para demais focos, campos pulmonares sem alterações.	141	13,2	RS
145	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	115	9,5	RS
146	RCRI; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	160	10,3	AS
147	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	119	9,5	AS
148	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	133	10,00	AS
149	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	141	8,8	RS
150	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	116	9	RS
151	RCR; BRNF, sem sopro, campos pulmonares sem alterações	169	9,2	RS

Nota: RCR: ritmo cardíaco regular; RCI: ritmo cardíaco irregular; BRNF: bulhas rítmicas normofonéticas; ... dado inexistente (PAS: cão extremamente agitado não permitiu a contensão física para aferição; *VHS:* incompatibilidade de agenda do responsável com o agendamento do Serviço de Imagem, FMVZ, USP). RS: ritmo sunusal, AS: arritimia sinusal, AS com MM: arritimia sinusal com marcapasso migratório, TS: taquicardia sinusal, APC: complexo atrial prematuro.

APÊNDICE F - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas nos modos bidimensional e M, avaliadas ao primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

(continua)

ID	Ae	Ao	AE/Ao	FC	SIVD	SIVS	DIVED	DIVES	FE	FS
1	2,64	1,25	2,11	113	7,59	9,48	38,41	23,23	84	40
2	1,66	1,27	1,31	87	7,59	10,43	24,18	14,7	70	39
3	2,06	1,16	1,77	144	5,82	7,76	31,42	17,84	85	43
4	2,21	0,99	2,22	110	6,21	12,03	29,87	13,97	84	53
5	2,38	1,42	1,67	109	6,02	8,03	30,51	16,86	84	45
7	1,55	1,04	1,49	107	6,57	7,88	24,31	12,48	77	49
8	1,39	1,02	1,37	120	6,13	9,93	20,73	11,39	85	45
9	2,2	1,2	1,82	77	6,24	8,87	23,98	13,47	93	44
10	1,6	1,11	1,44	109	4,27	7,76	24,44	11,64	75	52
11	2,26	1,61	1,4	98	8,03	10,84	32,12	17,26	83	46
12	1,94	1,1	1,76	191	5,69	10,9	21,33	10,19	82	52
13	1,39	1,17	1,18	106	4,93	8,21	24,31	13,47	74	45
14	1,19	1,07	1,11	132	5,58	8,21	20,69	13,8	63	33
15	2,09	1,02	2,04	175	5,58	5,91	17,41	10,51	81	40
16	2,07	1,76	1,18	113	7,23	10,84	30,51	20,47	88	33
17	1,87	1,29	1,45	97	7,23	10,44	30,91	16,06	83	48
18	2,78	1,2	2,33	134	6,42	14,05	35,33	15,26	88	57
19	1,28	1,33	0,94	112	6,9	8,43	20,18	13,28	66	34
20	1,54	1,03	1,49	98	5,55	90,5	23,36	11,68	83	50
21	1,64	1,18	1,39	118	6,13	9,93	22,77	12,55	80	45
22	1,5	1,39	1,08	132	6,24	10,51	20,04	8,87	88	56
23	3,15	1,46	2,15	88	7,23	12,26	41,17	21,9	79	47
24	1,68	1,14	1,48	109	5,82	10,86	24,44	10,47	89	57
25	1,06	1,05	1,01	137	4,09	6,72	18,98	9,93	82	48
26	2,48	1,18	2,11	172	5,43	12,41	32,2	15,52	84	52
27	1,46	1,31	1,12	142	5,91	10,18	24,31	12,15	83	50
28	1,23	1,22	1,01	126	5,55	8,47	22,19	9,93	88	55
29	1,31	1,23	1,07	75	4,67	8,76	26,57	14,6	78	45
30	7,48	1,01	0,73	139	5,55	9,34	23,07	14,01	72	39
33	2,25	1,22	1,84	97	4,27	9,85	26,93	10,51	91	61
34	4,11	1,26	3,24	132	7,23	19,27	43,76	14,45	94	67
35	2,23	1,38	1,62	85	6,9	8,21	28,25	14,78	81	48
36	1,85	1,37	1,34	116	5,47	11,68	27,01	14,6	79	46
38	1,9	1,27	1,5	97	9,23	18,07	39,34	24,09	70	39
39	1,79	1,76	1,02	74	5,84	9,49	33,58	24,45	54	27
40	1,9	1,47	1,29	115	6,82	11,24	28,91	14,85	82	49

(continuação)

ID	Ae	Ao	AE/Ao	FC	SIVD	SIVS	DIVED	DIVES	FE	FS
41	1,97	1,47	1,34	68	7,59	13,28	30,82	16,59	79	46
42	2,48	1,16	2,14	112	5,82	9,7	29,09	15,91	78	45
43	2,05	1,73	1,19	124	9,48	12,8	25,13	15,65	70	38
44	1,94	1,46	1,32	110	8,83	11,24	29,71	19,67	64	34
45	2,14	1,47	1,45	124	6,82	10,44	30,11	20,47	62	32
46	2	1,79	1,11	109	8,83	12,04	33,72	24,09	56	29
48	1,83	1,36	1,34	126	8,62	10,34	20,26	11,64	76	43
49	3,47	1,64	2,12	132	5,62	8,43	46,57	27,3	72	41
50	2,05	1,72	1,19	71	6,57	9,2	35,91	24,96	59	30
51	1,27	1,25	1,01	107	6,42	12,45	27,3	14,85	79	46
53	1,71	1,53	1,12	101	6,82	12,04	36,13	22,88	67	37
54	1,67	1,64	1,02	96	8,03	9,23	30,91	20,88	62	32
55	1,68	1,27	1,32	98	7,23	11,64	27,7	16,46	73	41
56	3,65	10,92	3,35	157	4,48	9,66	34,83	21,38	70	39
57	2,47	1,96	1,26	116	7,59	10,91	28,92	17,07	74	41
58	3,6	1,16	3,1	119	5,22	10,84	43,76	24,49	76	44
59	1,67	1,56	1,07	91	8,15	11,64	26,38	10,86	90	59
60	1,52	1,27	1,2	197	8,03	12,85	22,88	15,66	62	32
61	1,49	1,23	1,21	82	7,59	9,96	24,66	15,17	71	38
62	1,81	1,09	1,65	128	3,79	6,21	23,79	13,45	77	43
63	2,27	1,54	1,47	69	8,43	10,64	33,52	20,27	71	40
64	2,12	1,02	2,07	80	4,66	7,37	25,6	13,58	80	47
65	2	1,17	1,72	175	3,45	9,91	36,21	21,98	71	39
67	3,14	1,3	2,41	103	6,16	9,48	34,61	19,91	75	42
68	1,07	0,87	1,23	67	5,26	9,05	20,44	12,85	70	37
69	2,7	1,47	1,84	246	6,02	8,83	40,15	22,48	76	44
70	1,96	1,54	1,27	114	5,58	7,55	27,59	17,41	69	37
71	4,22	1,84	2,29	119	5,26	7,01	44,67	26,72	71	40
72	2,01	1,96	1,03	235	6,64	11,85	27,5	14,7	80	47
73	1,43	1,41	1,01	76	6,24	9,53	25,29	15,11	73	40
74	1,38	1,38	1	101	8,43	9,64	24,49	16,46	64	33
75	1,4	1,21	1,15	119	7,63	13,25	26,09	12,04	86	54
76	2,06	1,59	1,3	77	8,62	10,78	31,03	19,4	69	37
77	1,85	1,63	1,14	130	0,85	10,86	25,22	12,8	83	49
78	1,56	0,97	1,61	113	4,34	7,41	19,16	9,71	83	49
79	1,71	1,42	1,21	110	6,57	8,87	19,05	9,2	85	52
80	3,58	1,5	2,38	146	7,28	10,65	42,59	23,53	76	45
81	1,64	1,32	1,24	64	7,88	11,17	29,89	14,12	85	53
82	1,34	1,19	1,12	98	5,55	7,59	21,61	12,55	76	42

(continuação)

ID	Ae	Ao	AE/Ao	FC	SIVD	SIVS	DIVED	DIVES	FE	FS
83	1,9	1,51	1,26	161	8,53	10,91	26,55	13,51	82	49
85	1,56	1,16	1,34	87	4,6	9,2	19,16	10,73	78	44
86	2,1	1,91	1,1	70	6,82	10,04	33,72	24,49	54	27
87	2,07	1,49	1,39	90	8,79	9,31	31,03	19,66	68	37
88	1,49	1,18	1,26	155	5,17	6,98	19,4	11,12	77	43
89	1,44	0,89	1,62	73	4,6	7,88	20,36	12,26	73	40
90	1,53	1,17	1,31	81	5,73	8,15	16,9	11,16	66	34
91	2,14	2,06	1,04	123	8,41	12,33	34,18	18,49	78	46
92	2,34	1,97	1,19	137	10,34	12,5	32,76	21,12	66	36
93	1,15	0,98	1,17	85	5,17	6,98	18,1	9,05	84	50
94	2,18	1,56	1,4	164	6,21	10,47	24,05	13,97	75	42
95	1,31	1,41	0,93	93	6,21	8,62	23,45	11,72	83	50
96	1,86	1,56	1,19	108	6,4	10,67	23,28	11,44	84	51
97	1,77	1,38	1,28	133	6,9	11,72	22,07	11,38	82	48
98	3,82	1,85	2,06	97	5,69	12,8	43,15	24,18	75	44
100	1,2	1,27	0,94	61	4,22	7,24	23,23	13,88	73	40
101	2,09	1,77	1,18	70	9,48	12,8	33,66	23,23	60	31
102	1,61	1,13	1,43	98	5,82	7,37	23,66	14,74	70	38
103	2,73	1,7	1,61	134	7,11	12,33	36,51	19,44	79	47
104	2,69	1,04	2,58	167	5,82	9,31	27,54	11,25	90	59
105	1,57	1,23	1,27	160	4,85	7,66	22,99	12,77	78	44
106	3,63	1,74	2,08	146	5,27	12,12	49	27,4	75	44
107	4,27	1,55	2,75	103	6,21	12,41	49,66	26,38	78	47
108	3,08	1,7	1,81	119	6,15	9,61	4,2	18,06	88	57
109	2,49	1,01	2,45	123	4,66	9,7	32,59	13,58	89	58
110	3,07	1,1	2,77	78	5,43	9,7	29,09	15,13	81	48
113	3,25	1,28	2,53	127	6,55	14,14	32,41	15,17	85	53
114	1,4	1,12	1,24	120	4,98	6,64	20,67	13,28	68	36
115	2,01	0,89	2,26	129	4,26	8,51	27,5	10,8	91	61
116	2,99	1,15	2,6	122	5,82	12,03	33,75	19,78	73	41
117	1,69	1,66	1,02	164	6,9	11,17	25,29	11,5	87	55
118	2,04	2,03	1	113	8,03	12,45	36,13	22,68	68	37
119	1,49	1,11	1,33	90	5,26	8,54	25,62	15,44	72	40
120	2,32	1,85	1,25	49	7,33	12,5	36,21	21,98	71	39
121	2,05	1,42	1,45	68	5,05	7,07	36,7	25,92	57	29
122	1,73	1,44	1,2	166	9,01	29,87	36,03	15,65	88	57
123	2,45	0,97	2,52	113	5,43	9,7	35,3	21,34	71	40
124	1,7	1,04	1,63	113	6,83	10,24	28,24	13,35	85	53

(conclusão)

ID	Ae	Ao	AE/Ao	FC	SIVD	SIVS	DIVED	DIVES	FE	FS
125	2,69	1,34	2	120	8,06	9,48	36,03	18,02	82	50
126	2,39	1,74	1,37	121	6,72	13,45	35,3	21,85	69	38
127	1,91	1,85	1,03	114	7,33	10,78	24,57	10,78	88	56
128	1,97	1,42	1,39	139	5,82	12,41	30,65	15,52	82	49
130	3,88	1,65	2,35	139	8,97	14,01	54,35	26,9	81	51
131	4,09	1,28	3,2	177	5,6	12,5	45,26	32,54	54	28
132	2,25	1,24	1,81	113	6,98	11,25	28,32	11,25	91	60
133	1,3	1,04	1,24	198	4,66	6,47	15,95	9,96	71	38
134	2,24	1,04	2,15	134	4,53	5,82	21,34	15,13	59	29
135	4,05	1,95	2,08	161	5,86	9,31	38,28	20,43	79	47
136	1,11	0,95	1,17	148	4,83	9,05	16,29	9,35	77	43
137	2,2	1,75	1,26	90	7,33	12,5	35,78	19,83	77	45
138	1,95	1,32	1,47	67	6,21	12,8	37,24	19,4	80	48
139	3,03	1,09	2,78	102	5,43	10,47	33,75	21,34	68	37
140	4,31	1,36	3,16	155	6,21	10,86	39,83	21,72	77	45
141	2,07	1,58	1,31	61	6,9	14,22	33,19	18,53	77	44
142	1,7	1,58	1,08	79	5,82	11,64	31,42	19,01	71	40
143	1,82	1,44	1,26	216	8,92	13,58	27,16	13,19	84	51
144	4,56	1,41	3,22	…	8,97	10,65	47,07	21,85	84	54
145	1,27	1,08	1,18	166	5,13	7,24	17,2	9,96	76	42
146	2,11	1,88	1,12	61	8,06	11,38	32,72	18,97	74	42
147	1,78	1,34	1,33	132	6,59	10,09	21,34	11,25	81	47
148	1,52	1,32	1,16	112	6,59	8,53	24,05	14,74	71	39
149	1,48	1,29	1,15	200	6,21	8,92	20,95	11,25	80	46
150	1,93	1,43	1,35	157	6,59	10,47	23,28	12,8	79	45
151	1,28	1,11	1,15	98	4,27	8,53	20,56	10,09	85	51

Nota: Ae: átrio esquerdo, Ao: aorta, AE/Ao: relação átrio esquerdo/aorta, FC: frequência cardíaca, SIVD: septo interventricular em diástole, SIVS: septo interventricular em sístole, DIVED: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, DIVES: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole, FE: fração de ejeção, FS: fração de encurtamento.

APÊNDICE G - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas nos modos bidimensional e M, avaliadas ao segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016.

(continua)

ID	Ae	Ao	AE/Ao	FC	SIVD	SIVS	DIVED	DIVES	FE	FS
1A	3,09	1,18	2,62	123	6,21	9,31	41,9	24,83	76	41
2A	2,14	1,03	2,06	88	6,98	11,25	23,66	11,64	85	51
3A	1,99	1,16	1,72	139	7,37	8,53	30,65	19,01	77	38
4A	2,39	1,1	2,17	104	5,86	13,1	28,97	13,79	82	52
7A	1,56	0,94	1,65	97	5,17	8,62	26,55	13,1	92	51
9A	1,84	1,13	1,63	104	7,56	10,47	22,89	8,92	79	61
10A	1,72	1,22	1,41	112	4,27	9,31	24,05	8,92	86	63
11A	2,3	1,54	1,49	148	9,48	11,38	29,4	17,07	78	42
12A	1,93	1,29	1,5	164	4,83	7,93	23,45	11,72	65	50
13A	1,75	1,3	1,35	132	5,04	7,37	23,28	12,03	70	48
15A	2,15	1,04	2,06	104	5,17	8,62	29,66	18,28	77	38
17A	1,87	1,26	1,48	109	6,03	10,34	27,59	15,52	66	44
18A	2,65	1,38	1,92	175	8,06	8,53	36,51	18,02	83	51
20A	1,3	1,7	1,31	85	5,17	8,62	25,52	14,48	76	43
23A	3,15	1,58	1,99	120	7,59	11,85	47,72	22,28	78	47
24A	1,72	1,27	1,35	129	4,48	10,34	29,31	11,38	91	61
26A	2,46	1,22	2,01	117	5,43	9,7	31,03	14,74	85	53
30A	1,37	1,14	1,2	108	5,17	8,62	24,83	14,48	75	42
33A	1,79	1,33	1,34	85	6,34	7,84	19,91	8,45	90	58
34A	4,3	1,21	3,54	130	6,16	14,7	42,67	21,81	81	49
35A	2,52	1,45	1,73	93	7,11	12,33	29,87	15,65	80	48
42A	2	1,15	1,73	93	6,21	10,09	26,38	13,58	82	49
48A	1,49	1,34	1,11	87	7,24	11,38	23,79	12,41	81	48
49A	4,06	1,68	2,41	136	6,16	15,17	46,94	25,13	78	46
55A	1,82	1,4	1,3	86	7,59	11,38	27,5	12,8	86	53
57A	2,18	1,65	1,31	144	8,53	12,33	31,77	18,49	74	42
58A	3,95	1,17	3,36	146	6,16	8,53	40,3	19,44	83	52
59A	2,06	1,28	1,61	106	7,24	14,14	32,07	13,79	88	57
62A	1,5	1,15	1,35	141	3,45	5,17	21,72	15,17	60	30
64A	1,62	1,1	1,47	130	6,21	7,76	24,83	12,8	82	48
65A	2,89	1,1	2,61	183	4,14	10	38,97	23,79	70	39
67A	4,04	1,15	3,51	164	4,74	7,59	33,19	20,86	68	37
68A	1,4	0,96	1,45	78	5,52	7,93	19,66	12,76	68	35
71A	3,86	1,81	2,13	116	8,41	14,57	42,59	22,41	79	47
72A	1,96	1,35	1,45	158	9,48	14,22	29,4	18,49	69	37
74A	1,82	1,58	1,15	144	10,09	8,53	25,6	17,46	62	32
76A	2,03	1,86	1,09	71	0,69	11,25	32,2	21,34	64	34

(conclusão)

ID	Ae	Ao	AE/Ao	FC	SIVD	SIVS	DIVED	DIVES	FE	FS
80A	3,99	1,58	2,53	130	6,16	11,14	43,86	22,76	59	94
81A	1,86	1,35	1,37	92	6,4	11,25	27,16	13,77	82	49
83A	2,09	1,45	1,44	150	8,53	10,86	26,55	15,52	75	42
85A	1,56	1,13	1,38	127	4,83	7,84	19,31	10,56	80	45
88A	1,25	1,29	0,98	122	5,73	8,45	2,11	11,16	81	47
90A	1,53	1,17	1,31	81	5,59	8,66	20,38	11,9	75	42
91A	2,14	2,06	1,04	126	7,33	1,33	3,49	19,83	75	43
93A	0,96	1,06	0,91	161	4,22	7,84	17,2	8,45	85	51
94A	1,82	1,58	1,15	120	7,37	10,09	25,99	17,07	66	34
97A	1,5	1,32	1,14	165	6,44	11,86	20,35	6,1	96	70
98A	3,07	1,38	2,21	153	5,69	12,41	47,07	2,84	70	40
103A	3,15	1,69	1,87	112	6,9	10,78	37,07	18,97	81	49
104A	2,33	0,92	2,52	166	6,59	11,25	27,16	12,41	87	54
105A	1,67	1,22	1,37	173	5,52	8,97	21,72	12,07	78	44
106A	4,18	1,8	2,32	155	6,47	12,41	45,86	21,58	84	53
108A	3,82	1,04	3,66	144	5,26	8,73	42,7	28,34	63	34
109A	3,51	1,14	3,07	148	5,86	13,45	34,48	15,86	86	54
110A	2,8	1,24	2,26	150	5,82	14,35	30,06	12,03	90	60
113A	2,81	1,28	2,19	132	8,15	14,74	29,48	10,86	92	63
114A	1,3	1,41	1,09	85	4,66	5,82	22,89	14,35	70	37
115A	2,23	0,89	2,49	132	5,17	8,62	26,55	13,79	81	48
116A	2,42	8,38	2,89	101	6,21	9,31	29,87	18,23	71	39
118A	2,44	1,95	1,25	131	8,53	13,28	37,46	23,23	69	38
119A	1,93	1,14	1,7	70	5,82	6,98	24,83	15,13	72	39
121A	2,23	1,49	1,49	85	5,84	8,75	31,36	20,79	64	34
123A	2,59	1,22	2,11	112	4,27	9,7	38,79	19,4	82	50
124A	1,96	1,32	1,49	119	5,91	7,55	26,61	14,78	78	44
125A	2,86	1,24	2,16	122	5,22	11,38	36,98	19,91	78	46
130A	5,94	1,65	3,59	189	9,83	11,9	53,79	32,07	71	40
132A	2,68	1,33	2,01	123	6,9	13,79	36,42	19,83	78	46
134A	2,31	1,16	1,98	146	4,48	6,9	19,31	11,38	75	41
135A	3,91	1,36	2,86	97	7,24	11,38	38,28	16,55	88	57
137A	2,66	1,58	2,3	130	8,19	10,78	31,9	19,4	71	39
138A	2,39	1,35	1,8	94	6,98	11,25	37,24	24,05	66	35
139A	3,43	1,21	2,84	116	4,66	10,47	37,24	19,4	80	48
140A	1,49	4,25	2,84	150	7,43	9,72	38,4	23,23	71	40
144A	4,45	1,46	3,05	221	7,24	9,31	43,45	21,72	82	50

Nota: Ae: átrio esquerdo, Ao: aorta, AE/Ao: relação átrio esquerdo/aorta, FC: frequência cardíaca, SIVD: septo interventricular em diástole, SIVS: septo interventricular em sístole, DIVED: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, DIVES: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole, FE: fração de ejeção, FS: fração de encurtamento.

APÊNDICE H - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas no modo Doppler, avaliadas ao primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

(continua)

ID	onda E	TDE	onda A	rel E/A	TRIV	E/TRIV	Fluxo aórtico	Gradiente aórtico	Fluxo pulmonar	Gradiente pulmonar
1	1,14	69	0,59	1,94	59	1,93	1,34	7,22	0,79	2,49
2	0,68	70	0,45	1,51	44	1,55	0,91	3,3	0,52	1,1
3	0,96	111	0,71	1,35	61	1,57	1,25	6,26	0,81	2,64
4	1,05	108	0,89	1,18	67	1,57	1,36	7,4	0,8	2,56
5	0,9	88	0,7	1,29	67	1,34	…	…	0,74	2,19
7	0,88	93	0,6	1,46	50	1,76	1,45	8,43	1,06	4,46
8	0,75	71	0,59	1,26	67	1,12	1,44	8,31	1,1	4,84
9	0,63	72	0,71	0,88	67	0,94	1,31	6,69	0,86	2,96
10	0,78	115	0,63	1,25	61	1,28	0,97	3,75	0,93	3,48
11	0,72	74	0,65	1,11	50	1,44	1,34	7,16	1,13	5,08
12	0,98	62	0,9	1,08	61	1,61	1,23	6,1	1,1	4,88
13	0,6	80	0,53	1,14	55	1,09	1,11	4,95	1,03	4,23
14	0,81	65	0,67	1,2	55	1,47	1,35	7,34	1,31	6,82
15	1,1	75	0,82	1,36	55	2,00	0,98	3,85	0,67	1,79
16	0,99	84	0,53	1,88	61	1,62	1,16	5,36	0,96	3,71
17	0,77	82	0,88	0,88	50	1,54	1,07	4,61	0,66	1,72
18	1,57	99	0,74	2,11	42	3,74	1,33	7,1	0,88	3,08
19	0,69	82	0,53	1,29	61	1,13	0,96	3,67	1,02	4,14
20	0,7	66	0,51	1,38	55	1,27	1,02	4,16	0,87	3,04
21	0,66	77	0,45	1,48	50	1,32	1,11	4,95	0,82	2,72
22	0,87	84	0,47	1,84	61	1,43	1,44	8,32	1,18	5,61
23	1,16	94	0,76	1,51	55	2,11	1,15	5,25	0,81	2,64
24	0,94	75	0,82	1,15	44	2,14	0,98	3,86	0,84	2,8
25	0,81	56	0,6	1,34	61	1,33	1,04	4,33	1,05	4,43
26	1,45	81	0,96	1,55	37	3,92	1,41	7,94	0,78	2,41
27	0,88	78	0,58	1,52	50	1,76	1,37	7,47	1,07	4,55
28	0,8	61	0,66	1,2	67	1,19	1,38	7,62	1,03	4,23
29	0,82	66	0,52	1,58	72	1,14	1,23	6,00	0,91	3,3
30	0,8	96	0,59	1,37	44	1,82	1,33	7,13	0,87	3,06
33	1,04	86	1,11	0,95	42	2,48	1,18	5,53	0,6	1,42
34	1,7	71	0,71	2,37	33	5,15	1,16	5,34	0,66	1,74
35	1,19	94	0,96	1,24	61	1,95	…	…	0,64	1,64
36	0,96	72	0,61	1,57	44	2,18	1,71	11,7	1,27	6,46
38	0,78	132	0,66	1,2	67	1,16	1,41	7,92	1,15	5,3
39	0,8	88	0,66	1,22	55	1,45	1,45	8,41	1,00	4,04
40	0,85	107	0,71	1,2	61	1,39	1,3	6,77	1,03	4,23
41	0,68	82	0,5	1,36	72	0,94	1,19	5,65	0,84	2,8

(continuação)

ID	onda E	TDE	onda A	rel E/A	TRIV	E/TRIV	Fluxo aórtico	Gradiente aórtico	Fluxo pulmonar	Gradiente pulmonar
42	1,47	69	0,58	2,59	39	3,77	0,91	3,33	0,48	0,91
43	0,77	106	0,64	1,2	50	1,54	1,38	7,61	0,95	3,64
44	0,88	106	0,62	1,42	61	1,44	1,5	8,95	1,26	6,39
45	0,88	71	0,71	1,24	44	2,00	1,34	7,15	1,24	6,19
46	0,76	77	0,66	1,16	72	1,06	1,32	6,98	1,17	5,52
48	0,5	89	0,55	0,91	61	0,82	0,97	3,73	0,82	2,68
49	1,03	115	0,83	1,24	39	2,64	0,76	2,31	0,49	0,95
50	0,65	110	0,52	1,25	63	1,03	1,18	5,54	1,14	5,22
51	0,72	88	0,75	0,97	67	1,07	0,99	3,94	1,06	4,53
53	0,81	71	0,62	1,3	67	1,21	1,44	8,27	0,93	3,48
54	0,58	66	0,38	1,51	55	1,05	1,00	4,03	0,96	3,66
55	0,53	120	0,66	0,81	72	0,74	1,23	6,06	0,91	3,33
56	1,39	90	0,69	2,01	37	3,76	0,87	3,00	0,5	0,99
57	0,46	92	0,45	1,03	78	0,59	1,05	4,44	0,64	1,66
58	1,4	126	0,4	3,48	30	4,67	0,9	3,26	0,51	1,05
59	1,05	97	0,75	1,4	50	2,10	1,53	9,42	0,84	2,8
60	0,81	110	0,63	1,29	37	2,19	1,57	9,9	0,96	3,68
61	0,84	118	0,59	1,42	39	2,15	1,35	7,33	0,9	3,23
62	0,74	99	1,12	0,66	44	1,68	0,86	3,88	0,84	2,8
63	0,64	75	0,6	1,08	67	0,96	1,26	6,35	0,91	3,3
64	0,96	143	1,29	0,75	61	1,57	1,18	5,54	1,05	4,43
65	1,46	77	0,85	1,73	33	4,42	0,98	3,87	0,51	1,05
67	1,67	156	1,17	1,43	44	3,80	4,1	1,01	0,45	0,82
68	0,56	98	0,81	0,69	67	0,84	1,37	7,47	0,85	2,88
69	1,26	72	0,45	2,78	26	4,85	1,15	5,31	0,76	2,34
70	0,59	120	0,39	1,53	55	1,07	0,58	1,37	0,97	3,75
71	1,11	105	0,52	2,13	36	3,08	1,1	4,88	0,63	1,6
72	0,44	115	0,48	0,9	44	1,00	1,28	6,57	1,00	4,04
73	0,83	110	0,47	1,76	59	1,41	1,13	5,14	0,85	2,9
74	0,68	89	0,45	1,51	67	1,01	1,38	7,6	1,02	4,13
75	0,47	90	0,59	0,8	39	1,21	1,23	6,02	1,03	4,23
76	0,75	93	0,54	1,4	44	1,70	0,99	3,91	0,98	3,84
77	0,47	82	0,56	0,83	41	1,15	1,14	5,17	0,96	3,7
78	0,62	84	0,78	0,79	61	1,02	1,16	5,41	0,97	3,75
79	0,46	76	0,77	0,6	55	0,84	1,29	6,71	0,86	2,96
80	1,2	50	0,87	1,39	30	4,00	1,09	4,76	0,66	1,72
81	0,75	71	0,63	1,19	55	1,36	1,41	7,92	0,78	2,41
82	0,72	93	0,76	0,95	67	1,07	1,36	7,35	0,86	2,96
83	0,72	129	0,73	0,98	78	0,92	1,28	6,53	0,9	3,21

(continuação)

ID	onda E	TDE	onda A	rel E/A	TRIV	E/TRIV	Fluxo aórtico	Gradiente aórtico	Fluxo pulmonar	Gradiente pulmonar
85	0,57	78	0,54	1,04	44	1,30	0,9	3,23	0,88	3,13
86	0,72	99	0,48	1,49	50	1,44	1,21	5,88	0,99	3,88
87	0,76	100	0,86	0,88	67	1,13	1,1	4,86	0,98	3,84
88	0,93	88	1,35	0,69	55	1,69	1,22	6,00	0,79	2,49
89	0,59	71	0,51	1,17	55	1,07	1,31	6,84	0,98	3,84
90	0,65	98	0,94	0,69	67	0,97	1,27	6,45	0,88	3,08
91	0,88	88	0,68	1,31	37	2,38	1,13	5,16	0,85	2,91
92	0,77	79	0,7	1,1	81	0,95	1,12	5,03	0,99	3,9
93	0,52	112	0,59	0,88	50	1,04	1,00	4,04	0,61	1,48
94	0,74	106	0,63	1,17	72	1,03	1,33	7,04	1,06	4,53
95	0,48	76	0,42	1,14	44	1,09	1,01	4,07	0,77	2,38
96	0,65	88	0,81	0,79	55	1,18	0,97	3,8	0,82	2,68
97	0,8	88	0,67	1,19	67	1,19	0,94	3,53	0,88	3,08
98	1,23	79	0,47	2,79	33	3,73	0,94	3,53	0,6	1,43
100	0,58	89	0,48	1,2	72	0,81	1,02	4,17	0,82	2,72
101	0,73	109	0,65	1,12	52	1,40	1,71	11,68	0,99	3,94
102	0,62	80	0,44	1,41	67	0,93	…	…	0,8	2,56
103	1,17	67	0,48	2,41	49	2,39	0,9	3,26	0,7	1,99
104	1,01	71	0,93	1,09	18	5,61	1,19	5,66	0,93	3,43
105	0,77	102	0,87	0,89	55	1,40	1,29	6,71	1,24	6,19
106	1,88	104	0,92	2,04	37	5,08	0,9	3,26	0,65	1,69
107	1,42	153	0,72	1,98	41	3,46	1,29	6,65	0,71	2,04
108	1,1	92	0,56	1,95	30	3,67	0,88	3,11	0,52	1,1
109	1,19	133	0,76	1,66	72	1,65	0,89	3,18	0,68	1,85
110	0,76	148	1,13	0,67	44	1,73	1,19	5,65	0,78	2,41
113	0,89	99	0,68	1,32	55	1,62	1,51	9,12	1,11	4,97
114	0,51	92	1,06	0,48	44	1,16	1,02	4,13	0,74	2,19
115	1,07	84	1,49	0,72	52	2,06	1,37	7,54	0,86	2,92
116	1,21	73	1,19	1,01	44	2,75	1,3	6,73	1,06	4,53
117	0,75	132	0,69	1,09	67	1,12	1,12	4,97	0,94	3,57
118	0,61	102	0,45	1,35	67	0,91	0,96	3,65	0,77	2,4
119	0,41	75	0,46	0,9	78	0,53	1,19	5,66	0,74	2,19
120	0,76	89	0,57	1,33	78	0,97	1,57	9,88	0,86	2,96
121	0,84	75	0,48	1,8	70	1,20	1,15	5,25	0,68	1,83
122	0,86	100	0,62	1,39	44	1,95	1,05	4,43	1,23	6,04
123	1,12	107	0,74	1,51	33	3,39	1,52	9,22	0,97	3,75
124	0,82	70	1,02	0,8	55	1,49	1,68	11,3	0,85	2,88
125	1,21	109	0,89	1,36	44	2,75	1,46	8,57	1,13	5,1
126	0,93	124	0,77	1,21	43	2,16	1,58	10,03	0,95	3,63

(conclução)

ID	onda E	TDE	onda A	rel E/A	TRIV	E/TRIV	Fluxo aórtico	Gradiente aórtico	Fluxo pulmonar	Gradiente pulmonar
127	0,54	93	0,5	1,08	61	0,89	0,98	3,84	0,67	1,8
128	0,48	127	0,65	0,74	44	1,09	1,24	6,13	0,83	2,76
130	1,28	143	0,77	1,65	55	2,33	1,46	8,54	0,68	1,85
131	1,74	85	0,55	3,19	30	5,80	1,3	6,81	0,58	1,37
132	0,8	85	1,07	0,74	33	2,42	0,85	2,88	0,85	2,88
133	0,44	60	0,81	0,54	44	1,00	0,74	2,19	0,82	2,72
134	0,8	82	0,92	0,87	48	1,67	0,77	2,37	0,6	1,42
135	1,08	84	0,54	2,02	50	2,16	0,71	2,02	0,54	1,22
136	0,72	71	0,94	0,77	61	1,18	1,2	5,76	1,05	4,43
137	0,73	127	0,86	0,85	67	1,09	1,82	13,23	0,9	3,21
138	1,12	117	0,82	1,37	55	2,04	1,29	6,71	0,9	3,21
139	1,34	109	0,61	2,19	37	3,62	1,02	4,16	0,69	1,89
140	1,24	134	0,81	1,53	33	3,76	1,07	4,54	1,03	4,26
141	0,67	128	0,54	1,24	61	1,10	1,2	5,8	0,87	3,01
142	0,67	77	0,54	1,24	39	1,72	1,21	5,9	0,97	3,75
143	0,5	103	0,66	0,75	61	0,82	1,11	4,94	0,86	2,96
144	1,48	88	0,57	2,62	16	9,25	1,1	4,83	0,76	2,36
145	0,63	79	0,59	1,06	61	1,03	1,31	6,82	1,04	4,36
146	0,55	129	0,36	1,52	83	0,66	1,00	4,00	0,87	3,01
147	0,95	88	0,78	1,21	50	1,90	0,91	3,3	0,86	2,96
148	0,53	69	0,57	0,95	44	1,20	1,17	5,52	0,91	3,3
149	0,92	81	0,71	1,29	50	1,84	1,34	7,21	1,26	6,34
150	0,64	72	0,39	1,65	61	1,05	1,24	6,2	1,23	6,1
151	0,44	92	0,46	0,95	61	0,72	0,98	3,84	0,78	2,41

Nota: onda E: velocidade máxima da onda E, TDE: tempo de desaceleração da onda E, onda A: velocidade máxima da onda A, E/A: relação entre a velocidade máxima da onda E e velocidade máxima da onda A, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, E/TRIV: relação entre a velocidade máxima da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico.

APÊNDICE I - Valores das variáveis ecocardiográficas, adquiridas no modo Doppler, avaliadas ao segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

(continua)

ID	onda E	TDE	onda A	rel E/A	TRIV	E/TRIV	Fluxo aórtico	Gradiente aórtico	Fluxo pulmonar	Gradiente pulmonar
1A	1,39	111	0,81	1,73	41	3,39	1,29	6,7	0,54	1,16
2A	0,78	39	0,56	1,41	61	1,28	0,92	3,38	0,69	1,92
3A	0,82	70	0,58	1,42	33	2,48	1,12	5,03	0,85	2,92
4A	1,16	82	0,97	1,2	39	2,97	1,21	5,85	0,85	2,88
7A	0,88	99	0,74	1,2	50	1,76	1,16	5,41	1,05	4,43
9A	0,84	98	0,7	1,2	41	2,05	1,04	4,31	0,97	3,77
10A	0,7	81	0,77	0,91	33	2,12	1,6	10,25	1,05	4,42
11A	0,92	102	0,66	1,39	72	1,28	1,44	8,29	1,33	7,08
12A	0,75	49	0,93	0,81	50	1,50	1,16	5,39	0,87	3,04
13A	0,65	88	0,51	1,28	50	1,30	1,23	6,09	0,96	3,66
15A	1,25	70	1,02	1,23	61	2,05	1,07	4,55	0,78	2,41
17A	0,89	88	0,62	1,45	44	2,02	1,14	5,17	0,64	1,66
18A	1,69	95	0,96	1,77	53	3,19	1,33	7,03	0,91	3,31
20A	0,71	71	0,45	1,59	70	1,01	0,94	3,54	0,86	2,96
23A	1,13	87	0,92	1,24	50	2,26	1,37	7,47	0,92	3,41
24A	1,27	109	1,1	1,16	54	2,35	0,89	3,15	0,8	2,56
26A	1,32	146	1,08	1,23	50	2,64	1,27	6,41	1,15	5,29
30A	0,72	66	0,71	1,02	44	1,64	1,36	7,35	0,82	2,72
33A	0,88	79	0,95	0,92	50	1,76	1,03	4,21	0,78	2,42
34A	1,24	83	0,39	3,18	33	3,76	1,17	5,49	0,96	3,66
35A	0,99	89	0,82	1,21	44	2,25	0,82	2,69	0,74	2,19
42A	1,44	93	0,71	2,03	22	6,55	0,9	3,25	0,85	2,88
48A	0,4	84	0,6	0,67	61	0,66	0,91	3,33	0,8	2,56
49A	1,4	77	0,89	1,56	23	6,09	0,68	1,86	0,44	0,77
55A	0,59	84	0,32	1,88	94	0,63	1,27	6,47	0,85	2,88
57A	0,38	92	0,57	0,66	52	0,73	1,23	6,06	0,76	2,34
58A	1,45	109	0,48	3,45	26	5,58	1,15	5,27	0,9	3,24
59A	0,65	85	0,81	0,82	41	1,59	0,82	2,67	0,6	1,42
62A	0,63	104	0,99	0,64	72	0,88	0,95	3,58	0,78	2,41
64A	0,96	130	1,16	0,83	55	1,75	1,46	8,57	1,09	4,75
65A	1,22	71	0,58	2,09	48	2,54	1,02	4,13	0,57	1,31
67A	1,73	100	1,18	1,46	55	3,15	…	…	0,48	0,91
68A	0,56	91	0,88	0,64	52	1,08	1,13	5,08	0,74	2,19
71A	1,16	112	0,56	2,07	37	3,14	1,32	7	0,77	2,36

(continuação)

ID	onda E	TDE	onda A	rel E/A	TRIV	E/TRIV	Fluxo aórtico	Gradiente aórtico	Fluxo pulmonar	Gradiente pulmonar
72A	0,86	69	…	…	35	2,46	1,29	6,65	1,12	5,03
74A	0,81	88	0,68	1,19	55	1,47	1,12	4,98	1,07	4,56
76A	0,83	89	0,69	1,21	67	1,24	1,39	7,75	1,13	5,09
80A	1,59	94	0,64	2,48	44	3,61	0,91	3,28	0,59	1,38
81A	0,71	115	0,59	1,21	57	1,25	1,2	5,81	0,87	3,03
83A	0,84	95	0,74	1,14	44	1,91	1,33	7,06	0,99	3,89
85A	0,48	74	0,68	0,7	52	0,92	1,02	4,17	0,96	3,7
88A	0,76	85	1,11	0,69	44	1,73	1,09	4,76	0,81	2,6
90A	0,76	81	1,01	0,71	67	1,13	0,8	2,56	0,79	2,49
91A	0,77	82	0,54	1,42	52	1,48	1,03	4,26	0,71	2,02
93A	0,66	67	0,74	0,9	41	1,61	1,68	11,24	0,75	2,26
94A	0,76	100	0,56	1,37	67	1,13	0,97	3,76	1,05	4,43
97A	0,52	98	0,81	0,65	44	1,18	0,92	3,4	0,87	3,04
98A	1,23	63	0,43	2,85	33	3,73	1,07	4,62	0,63	1,58
103A	1,14	86	0,48	2,4	74	1,54	0,92	3,42	0,73	2,15
104A	1,22	76	1,01	1,21	…	…	1,74	12,15	0,79	2,49
105A	0,68	74	0,82	0,83	41	1,66	1,11	4,89	1,17	5,52
106A	2,05	95	1,02	2,01	44	4,66	0,88	3,12	0,55	1,22
108A	1,04	72	0,64	1,64	48	2,17	0,62	1,53	0,45	0,81
109A	1,18	132	0,79	1,5	59	2,00	0,83	2,78	0,54	1,15
110A	0,59	134	0,92	0,64	61	0,97	1,12	4,98	0,67	1,82
113A	0,83	87	0,75	1,11	44	1,89	…	…	1,21	5,88
114A	0,48	92	0,87	0,56	55	0,87	1,28	6,58	1,06	4,53
115A	0,81	91	1,09	0,74	48	1,69	1,16	5,41	0,66	1,72
116A	1,34	118	1,07	1,25	61	2,20	1,82	13,25	1,21	5,88
118A	0,78	104	0,55	1,43	48	1,63	0,88	3,07	0,98	3,8
119A	0,37	103	0,52	0,72	44	0,84	1,09	4,74	0,69	1,89
121A	0,51	89	0,77	0,66	74	0,69	1,26	6,37	0,58	1,36
123A	1,42	120	0,85	1,67	50	2,84	1,54	9,44	0,87	3,04
124A	0,93	66	1,18	0,79	55	1,69	1,44	8,31	0,85	2,88
125A	1,18	96	1,08	1,09	61	1,93	1,04	6,26	1,12	5,06
130A	1,34	71	…	…	37	3,62	1,34	7,14	0,49	0,96
132A	1,17	84	0,84	1,4	24	4,88	1,24	6,18	1,00	4,00
134A	0,83	84	0,69	1,19	61	1,36	1,18	5,56	0,82	2,72
135A	1,11	116	0,54	2,17	55	2,02	0,85	2,92	0,81	2,66
137A	0,6	112	1,02	0,59	55	1,09	1,53	9,42	0,9	3,21

(conclusão)

ID	onda E	TDE	onda A	rel E/A	TRIV	E/TRIV	Fluxo aórtico	Gradiente aórtico	Fluxo pulmonar	Gradiente pulmonar
138A	1,03	100	0,66	1,56	37	2,78	1,19	5,67	0,79	2,52
139A	1,23	87	0,53	2,33	41	3,00	1,22	5,95	0,79	2,52
140A	1,2	97	0,76	1,58	37	3,24	1,28	6,53	1,25	6,21
144A	1,85	61	0,81	2,29	15	12,33	1,29	6,67	1,06	4,47

Nota: onda E: velocidade máxima da onda E, TDE: tempo de desaceleração da onda E, onda A: velocidade máxima da onda A, E/A: relação entre a velocidade máxima da onda E e velocidade máxima da onda A, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, E/TRIV: relação entre a velocidade máxima da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico

APÊNDICE J - Concentrações séricas dos biomarcadores no primeiro momento de avaliação (dia 0), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo – 2016

(continua)

ID	Troponina (ng/mL)	Galg-3 humana (ng/mL)	Galg-3 canina (pg/mL)	NT-proBNP (pmol/L)
1	0,03	8,03	244,76	2233
2	0,01	5,39	1961,47	294
3	0,02	8,64	245,16	835
4	0,13	8,54	13,59	3425
5	0,09	12,86	134,15	1515
7	0,06	11,45	75,74	1060
8	0,01	5,97	2049,24	314
9	0,02	8,16	1692,19	255
10	0,02	7,51	107,47	561
11	0,03	8,4	150,22	258
12	0,08	10,8	118,12	1991
13	0,24	10,01	128,78	523
14	0,03	10,12	1009,97	471
15	1,67	4,58	163,69	3009
16	0,01	10,69	5,79	368
17	0,09	6,828	545,19	453
18	0,09	12,9	150,22	548
19	0,05	12,22	223,3	646
20	0,03	10,155	223,36	956
21	0,14	10,65	4807,38	461
22	0,03	7,984	201,55	250
23	0,03	9,05	70,49	1559
24	0,02	10,08	1110	675
25	0,05	15,54	1064,23	1075
26	0,12	11,59	176,5	250
27	0,01	8,781	450,73	307
28	0,08	7,687	428,31	474
29	0,01	10,967	3972,97	268
30	0,01	7,778	1252,73	250
33	0,09	9,739	486,7	4524
34	1,3	11,725	102,17	4518
35	0,03	6,158	34,48	1026
36	0,04	9,07	118,12	445
38	0,02	9,272	206,97	356
39	0,03	11,42	1467,81	868
40	0,03	11,28	60,48	306

(continuação)

ID	Troponina (ng/mL)	Galg-3 humana (ng/mL)	Galg-3 canina (pg/mL)	NT-proBNP (pmol/L)
41	0,02	8,853	75,82	1106
42	0,08	10,299	2159,29	1214
43	0,03	8,661	204,19	250
44	0,03	7,077	107,53	458
45	0,05	8,012	176,82	422
46	0,01	7,142	254,91	539
48	0,02	9,952	1491,86	752
49	0,05	7,384	23,37	2309
50	0,03	11,1	179,21	250
51	0,02	9,262	5,2	480
53	0,03	7,63	10,35	306
54	0,02	5,663	14,68	685
55	0,03	9,221	791,76	500
56	0,18	9,792	312,03	8020
57	0,02	7,23	400,7	264
58	0,06	8,92	7,66	5493
59	0,08	8,764	568,17	1311
60	0,01	5,653	163,82	522
61	0,02	5,667	1704,94	361
62	0,05	13,03	106,11	411
63	0,05	9,6	2238,97	397
64	0,09	9,39	650,67	1065
65	0,03	5,901	340,34	1535
67	0,4	11,02	78,84	7655
68	0,01	6,78	1840,84	685
69	0,1	5,536	296,48	3701
70	1,14	12,55	2606,43	583
71	0,21	13,04	249,76	5776
72	1,14	12,92	864,36	1087
73	0	8,831	69,87	472
74	0,17	10,121	1451,31	583
75	0,07	9,314	234,55	777
76	0,02	6,66	437,62	1015
77	0,05	11,19	1641,49	370
78	0,03	14,03	4163,6	674
79	0,36	12,388	2815,68	1124
80	0,07	7,604	205,79	3380
81	0,1	11,422	696,06	2034
82	0,04	10,505	51,99	389
83	0,04	12,37	200,64	586

(continuação)

ID	Troponina (ng/mL)	Galg-3 humana (ng/mL)	Galg-3 canina (pg/mL)	NT-proBNP (pmol/L)
85	0,05	12,4	1987,87	360
86	0,01	9,77	401,52	389
87	0,01	7,951	126,18	848
88	0,05	13,59	216,62	589
89	0,04	11,132	176,82	376
90	0,13	11,09	211,74	3301
91	0,05	7,31	23,37	951
92	0,06	12,4	174,35	1211
93	0,07	10,72	176,82	602
94	0,03	8,71	5,2	314
95	0,02	7,472	478,37	430
96	0,06	10,938	1667,57	250
97	0,05	12,59	1952,71	1327
98	0,34	8,553	18	3932
100	0,06	8,277	248,47	513
101	0,02	3,779	696,73	919
102	0,02	8,769	270,2	250
103	0,06	9,219	27,88	306
104	0,09	9,598	427,37	1303
105	0,05	5,48	1692,91	484
106	0,18	8,647	176,4	5603
107	0,08	9,73	283	1764
108	0,1	6,828	881,12	5267
109	0,14	10,108	1573,4	5875
110	0,07	6,78	768,4	1178
113	0,06	11,72	2189	2710
114	0,27	12,9	2457,15	250
115	0,04	7,56	123,9	2064
116	0,05	12,02	148,6	5786
117	0,03	10,128	117,67	686
118	0,08	9,8	117,67	1304
119	0,01	9,991	36,92	537
120	0,05	6,734	330,26	433
121	0,01	10,039	1852,77	366
122	0,11	15,5	1197,61	749
123	0,05	10,83	1699,6	2352
124	0,03	11,5	714,37	942
125	0	9,836	1955,5	1172

(conclusão)

ID	Troponina (ng/mL)	Galg-3 humana (ng/mL)	Galg-3 canina (pg/mL)	NT-proBNP (pmol/L)
126	0	7,424	3631,77	333
127	0,04	9,012	out	792
128	0,03	8,68	1982,64	250
130	0,12	7,89	1216,46	6271
131	0,78	11,3	528,53	4419
132	0,02	7,77	413,31	1044
133	0,01	7,21	176,5	309
134	0,03	7,617	68,52	1529
135	0,14	8,78	338,56	9317
136	0,02	8,07	419,78	250
137	0,06	12,5	2675,5	987
138	0,02	13,38	54,95	486
139	0,05	10,45	2160,71	4409
140	0,12	8,23	1693,09	6076
141	0,03	7,52	934,67	1640
142	0,02	5,71	351,81	250
143	0,02	11,03	1293,1	703
144	0,19	11,559	57,84	5797
145	0,05	10,063	67,04	706
146	0,03	6,78	out	250
147	0,02	10,12	2214,73	647
148	0,02	7,29	46,82	250
149	0,11	8,49	out	250
150	0,01	8,77	54,32	443
151	0,01	11,76	73,44	250

APÊNDICE K - Concentrações séricas dos biomarcadores no segundo momento de avaliação (dia 60), Serviço de Cardiologia, VCM/HOVET/FMVZ-USP (2013-2015) - São Paulo - 2016

(continua)

ID	Troponina (ng/mL)	Galg-3 humana (ng/mL)	GALG-3 canina (pg/mL)	NT-proBNP (pmol/L)
1A	0,03	8,03	244,76	2233
2A	0	6,76	1813,58	366
3A	0,03	10,02	396,03	885
4A	0,12	8,54	288,66	4163
7A	0,04	8,1	206,65	1503
9A	0,02	6,88	2542,91	315
10A	0,03	11,16	1837,42	526
11A	0,03	7,71	1009,97	602
12A	0,04	11,4	1346,34	1343
13A	0,03	11,33	43,21	444
15A	0,04	7,57	3531,99	1744
17A	0,05	10,71	437,06	600
18A	0,09	…	242,42	948
20A	0,03	8,34	49,58	710
23A	0,03	8,95	171,78	1410
24A	0,05	12,56	608,17	1526
26A	0,14	9,16	88,93	250
30A	0,01	7,66	98,32	250
33A	0,1	11,85	16,34	1689
34A	0,03	12,51	1930,29	5420
35A	0,06	9,9	26,71	943
42A	0,04	10,94	4339,34	1811
48A	0,02	12,61	2165,37	1271
49A	0,05	9,85	64,47	2872
55A	0,02	10,52	653,65	692
57A	0,02	3,13	335,16	250
58A	0,09	8,26	1456,38	6623
59A	0,05	7,16	2090,55	689
62A	0,04	9,19	78,98	250
64A	0,07	12,51	871,34	1204
65A	0,03	6,14	269,03	1318
67A	0,64	10,39	149,79	9579
68A	0,03	9,43	1282,2	697
71A	0,19	8,76	423,62	5157
72A	0,89	11,52	661,69	1591
74A	0,05	12,38	5,2	498
76A	0,01	5,73	181,75	651

(conclusão)

NT-proBNP (pmol/L)	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proBNP (pmol/L)	NT-proBNP (pmol/L)
80A	0,08	9,27	181,7	4161
81A	0,07	12,51	541,83	1738
83A	0,02	8,72	64,82	707
85A	0,04	8,98	119,05	889
88A	0,18	13,19	446,85	960
90A	0,12	12,17	6,66	9347
91A	0,03	6,5	5,7	727
93A	0,13	14,19	56,41	572
94A	0,03	8,21	11,24	418
97A	0,03	10,42	5,7	905
98A	0,24	6,94	16,34	3140
103A	0,08	14,16	1,7	501
104A	0,08	15,24	369,38	2002
105A	0,03	6,9	134,19	455
106A	0,16	10,08	14,66	6479
108A	0,16	6,48	472,9	7209
109A	0,13	10,56	1,73	> 10000 pmol/L
110A	0,03	4,36	1118,93	974
113A	0,06	12,22	114,83	4904
114A	0,18	…	843,43	6536
115A	0,03	6,56	18	1756
116A	0,08	13,15	3037,31	4544
118A	0,06	6,03	209,11	924
119A	0,03	14,36	14,91	565
121A	0,02	8,29	150,97	302
123A	0,11	10,98	2854,72	3798
124A	0,04	5,96	298,75	1552
125A	0,02	8,38	2010,63	762
130A	0,32	8,23	85,1	9591
132A	0,04	8,56	91,23	1369
134A	0,04	6,54	14,66	1329
135A	0,19	9,29	2045,21	8798
137A	0,11	11,43	2468,65	486
138A	0,03	6,78	84,16	939
139A	0,06	8,57	281,42	4807
140A	0,15	6,05	237,91	4552
144A	0,19	14,54	37,49	…