



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

VALÉRIA FERRAZ TUTIDA

**AVALIAÇÃO DO ÁTRIO ESQUERDO POR MÉTODO DE
SIMPSON EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA
CRÔNICA MITRAL CLASSE B2**

Londrina
2025

VALÉRIA FERRAZ TUTIDA

**AVALIAÇÃO DO ÁTRIO ESQUERDO POR MÉTODO DE
SIMPSON EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA
CRÔNICA MITRAL CLASSE B2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Nelson Gava.

Londrina
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

T883a Tutida, Valéria.
Avaliação do átrio esquerdo por método de Simpson em cães com doença degenerativa crônica mitral classe B2. / Valéria Tutida. - Londrina, 2025.
58 f. : il.

Orientador: Fábio Gava.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Avaliação do átrio esquerdo por método de Simpson uniplanar em cães com doença degenerativa crônica mitral classe B2. - Tese. I. Gava, Fábio. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619

VALÉRIA FERRAZ TUTIDA

**AVALIAÇÃO DO ÁTRIO ESQUERDO POR MÉTODO DE SIMPSON
EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA CRÔNICA MITRAL
CLASSE B2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador: Prof. Dr. Fábio Nelson
Gava
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Lucas Alécio Gomes
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dr^a. Andressa de Freitas Mendes
Dionísio
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 25 de fevereiro de 2025

Dedico este trabalho á minha família, que esteve comigo durante todo esse processo, sempre me apoiando e nunca deixando de acreditar em mim...

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que preparou meu caminho e me guiou durante toda essa jornada.

Ao Prof. Dr. Fábio Nelson Gava, meu orientador, que me ensinou, apoiou e foi uma inspiração durante esses anos.

Aos meus pais, irmãos e meu noivo, que estão sempre torcendo por mim e nunca deixaram de acreditar, amo vocês.

Ao Prof. Lucas que já me acompanha há algum tempo, e é outro de meus professores em quem me espelho como profissional.

À Prof.^a Andressa, pela disponibilidade e contribuição.

A todos os professores que contribuíram com minha formação.

A equipe cardioveterinária, grande, caótica e unida.

Ao HV UEL, que é minha casa há alguns anos, e seus colaboradores que me acolheram tão bem.

Aos meus queridos amigos e companheiros de residência e mestrado, Ana e Douglas, que deixaram meus dias leves e felizes mesmo quando tudo deveria estar ruim, amo vocês.

A CAPES, pela bolsa, que foi essencial para realização dessa pesquisa.

“A procura é a natureza da sabedoria...” –
Percy Jackson e os Olimpianos

TUTIDA, Valéria Ferraz. **Avaliação do átrio esquerdo por método de Simpson em cães com doença degenerativa crônica mitral classe B2**. 2025. 58f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

RESUMO

A doença degenerativa valvar mitral (DDVM) é uma enfermidade comum em cães, sendo a principal causa da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nessa espécie. Segundo o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) os pacientes podem ser classificados em quatro estágios básicos (A, B1/B2, C e D) de acordo com a doença cardíaca e os sinais clínicos da ICC, sendo que o tratamento medicamentoso pode ser iniciado no estágio B2 e tem como propósito reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Um animal é considerado B2 quando apresenta alterações valvares e remodelamento cardíaco, porém ainda não apresenta sinais clínicos. Rotineiramente a medida mais utilizada para avaliar o remodelamento atrial é a relação entre átrio esquerdo (AE) e aorta (Ao) por meio do ecocardiograma, apesar de não ser o método mais indicado para mensurações de volume nem o mais sensível quando se trata de mudanças sutis nessa câmara. Este trabalho teve como objetivo utilizar o uso do método uniplanar de Simpson para avaliar o átrio esquerdo e compará-lo com o método clássico linear conhecido como relação Ae: Ao por meio do ecocardiograma. Foram avaliados no total 12 cães (N=12) com DDVM, classificados como B2, estes pacientes foram distribuídos em dois grupos, sendo um deles o grupo controle (GC) que recebeu placebo enquanto o segundo grupo foi tratado com o maleato de enalapril (GE), esses animais foram avaliados ao longo de 60 dias nos momentos: D0, D15, D30 e D60, nos quais foram realizados exames físicos, dosagem de NT-pro-BNP e ecocardiograma convencional além do método uniplanar de Simpson. Como resultado houve alterações ecocardiográficas no GE apenas no D60, no método convencional, que evidenciou diminuição Ae: Ao: 1,65 (1,60 – 1,70) e PGmitral: 133 (107,2 – 141). Quanto ao método de Simpson realizado no GE, demonstrou diferença estatística significativa em diversas variáveis na diástole atrial como VdFAE NP: 1,79 (1,71 – 3,95); AAEd NP: 0,78 (0,60 – 1,00); VdFAE MOD NP: 1,51 (1,38 – 3,53); VdFAE NA: 75,4 (37,30 – 107,20); AAEd NA: 15,50 (13,93 – 23,10); VdFAE MOD NA: 33,60 (30,20 – 76,70). Por fim o Pro-BNP não demonstrou alterações ao longo do tempo em nenhum dos grupos. Conclui-se, portanto, que o maleato de enalapril pode ser utilizado no tratamento da DDVM pré-clínica, o Pro-BNP não foi capaz de auxiliar no diagnóstico dos pacientes B2 e o método de Simpson uniplanar diferiu da ecocardiografia tradicional, e não pode ser utilizado no diagnóstico dos pacientes B2 utilizando as imagens de rotina.

Palavras-chave: Endocardiose. Uniplanar. Biomarcador. Ecocardiograma.

TUTIDA, Valéria Ferraz. **Evaluation of the left atrium by Simpson's method in dogs with chronic degenerative mitral disease class B2.** 2025. 58pp. Dissertation (Master's degree in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

ABSTRACT

Degenerative mitral valve disease (DMVD) is a common disease in dogs and is the main cause of congestive heart failure (CHF) in this species. According to the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), patients can be classified into four basic stages (A, B1/B2, C and D) according to the heart disease and clinical signs of CHF. Drug treatment can be initiated at stage B2 and aims to reduce the progression of the disease and improve the quality of life of patients. An animal is considered B2 when it presents valve alterations and cardiac remodeling but does not yet present clinical signs. Routinely, the most commonly used measurement to assess atrial remodeling is the ratio between the left atrium (LA) and aorta (Ao) by means of echocardiography, although it is not the most suitable method for measuring volume nor the most sensitive when it comes to subtle changes in this chamber. This study aimed to use the Simpson uniplane method to evaluate the left atrium and compare it with the classical linear method known as the Ae: Ao ratio by means of echocardiography. A total of 12 dogs (N = 12) with MVDD, classified as B2, were evaluated. These patients were divided into two groups, one of which was the control group (CG) that received placebo while the second group was treated with enalapril maleate (GE). These animals were evaluated over 60 days at the following moments: D0, D15, D30 and D60, in which physical examinations, NT-pro-BNP dosage and conventional echocardiography were performed in addition to the Simpson uniplane method. As a result, there were echocardiographic changes in the GE only at D60, in the conventional method, which showed a decrease in Ae: Ao: 1.65 (1.60 - 1.70) and PGmitral: 133 (107.2 - 141). Regarding the Simpson method performed in the GE, it demonstrated a statistically significant difference in several variables in atrial diastole such as VdFAE NP: 1.79 (1.71 - 3.95); AAEd NP: 0.78 (0.60 - 1.00); VdFAE MOD NP: 1.51 (1.38 - 3.53); VdFAE NA: 75.4 (37.30 - 107.20); AAEd NA: 15.50 (13.93 - 23.10); VdFAE MOD NA: 33.60 (30.20 - 76.70). Finally, Pro-BNP did not demonstrate changes over time in any of the groups. It is concluded that enalapril maleate can be used in the treatment of preclinical MVDD, Pro-BNP was not able to assist in the diagnosis of B2 patients and the uniplane Simpson method differed from traditional echocardiography, and cannot be used in the diagnosis of B2 patients using routine images.

Key-words: Endocardiosis. Uniplanar. Biomarker. Echocardiogram.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Método de Simpson realizado no AE ao final da diástole atrial, na projeção apical de quatro câmaras.....25
- Figura 2** – Método uniplanar de Simpson, realizada na projeção apical de quatro câmaras, em cão com endocardiose de valva mitral classe B2, ao final da diástole e sístole atriais47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis ecocardiográficas convencionais de cães com endocardiose de valva mitral classe B2, não tratados (GP) e tratados com maleato de enalapril (GE) nos momentos: D0, D15, D30 e D60.....	40
Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas convencionais de cães com endocardiose de valva mitral classe B2, tratados com maleato de enalapril (GE) nos momentos: D0, D15, D30 e D60.....	41
Tabela 3 – Valores de Pro-BNP pmol/L de cães com endocardiose de valva mitral classe B2, nos grupos GP e GE em relação aos tempos D0, D15, D30 e D60.....	42
Tabela 4 – Valores de Pro-BNP pmol/L de cães com endocardiose de valva mitral classe B2, do GE em relação aos tempos D0, D15, D30 e D60	42
Tabela 5 – Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras em diástole, normalizado pelo peso (NP) e pela área de superfície corporal (NA), nos grupos GE e GP ao longo dos tempos D0, D15, D30 e D60	43
Tabela 6 – Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras em sístole, normalizado pelo peso (NP) e pela área de superfície corporal (NA), nos grupos GE e GP ao longo dos tempos D0, D15, D30 e D60	44
Tabela 7 – Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras em diástole, normalizado pelo peso (NP) e pela área de superfície corporal (NA), no grupos GE ao longo dos tempos D0, D15, D30 e D60.....	45
Tabela 8 – Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras em sístole, normalizado pelo peso (NP) e pela área de superfície corporal (NA), no grupos GE ao longo dos tempos D0, D15, D30 e D60.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACVIM	<i>“American College of Veterinary Internal Medicine”</i>
AE	Átrio esquerdo
AE:Ao	Relação átrio esquerdo: aorta
ANP	Peptídeo natriurético tipo A
Ao	Aorta
ASC	Área de superfície corporal
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
DDVM	Doença degenerativa valvar mitral
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
EPLVEd	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
EPLVEs	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole
ESIVd	Espessura do septo interventricular em diástole
ESIVs	Espessura do septo interventricular em sístole
FE	Fração de ejeção
FS	Fração de encurtamento
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
iECA	Inibidor de enzima conversora de angiotensina
NTProBNP	<i>N-terminal fragmente of pro Brain Natriuretic Peptide</i>
pmol/L	Picomole por litro
PNC	Peptídeo natriurético tipo C
PND	Peptídeo natriurético tipo dendroaspi
PNV	Peptídeo natriurético ventricular

PGAo	Pico de gradiente transaórtico
PGPul	Pico de gradiente transpulmonar
PGmitral	Pico de gradiente da valva mitral
PGtricúspide	Pico de gradiente da valva tricúspide
PPVEd	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
PPVEs	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole
PVPUL	Pico de velocidade do fluxo transpulmônico
RM	Ressonância magnética
SIVd	Septo interventricular em diástole
SIVs	Septo interventricular em sístole
TC	Tomografia computadorizada
UEL	Universidade Estadual de Londrina
VAE	Volume do átrio esquerdo
VEd	Ventrículo esquerdo em diástole
VEs	Ventrículo esquerdo em sístole
VHS	<i>Vertebral heart scale</i>
Vmitral	Velocidade da insuficiência mitral
Vpul	Velocidade transpulmonar
Vtricuspid	Velocidade da insuficiência tricúspide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	DOENÇA DEGENERATIVA DA VALVA MITRAL	17
2.1.1	Diagnóstico.....	19
2.1.2	Insuficiência Cardíaca Congestiva	21
2.1.3	Tratamento	22
2.1.4	Avaliação do remodelamento atrial esquerdo	24
3	REFERÊNCIAS.....	27
4	HIPÓTESE	30
5.	OBJETIVOS	31
5.1	OBJETIVO GERAL.....	31
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
6	ARTIGO – Avaliação do átrio esquerdo por método de Simpson em cães com doença degenerativa crônica mitral classe B2	32
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO	56
	ANEXOS	
	ANEXO A – Aprovação pela Comissão de Ética no uso de Animais.....	57
	ANEXO B – Normas para a publicação	58

1 INTRODUÇÃO

A doença mixomatosa da valva mitral, também conhecida como doença valvar degenerativa mitral (DDVM), endocardiose da valva mitral, entre outros, é a doença cardíaca adquirida mais comum nos cães, sendo também a principal causa de insuficiência cardíaca congestiva nessa espécie. Estima-se que no Estados Unidos cerca de 7% dos cães vão a óbito ou são eutanasiados devido a descompensação da doença cardíaca, sendo que 75% destes possuem a DDVM (HAGGSTROM; PEDERSEN; KVART, 2004; KEENE et al., 2019).

A DDVM é uma doença crônica e progressiva, não possui causa conhecida, entretanto sabe-se que existe um fator hereditário em algumas raças. É mais comumente diagnosticada em cães idosos, machos e de porte pequeno (menor que 20 kg) (KEENE et al., 2019).

A degeneração da valva leva ao espessamento e encurtamento das mesmas e conseqüentemente a sua má oclusão durante a sístole, o que causa a regurgitação valvar. A regurgitação persistente ocasiona o remodelamento cardíaco devido a sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas e pode gerar uma insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (FOX, 2012).

Os pacientes podem ser classificados segundo diretrizes propostas pelo “*American College of Veterinary Internal Medicine*” (ACVIM), em quatro estágios de estadiamento da DDVM segundo doença e insuficiência cardíaca. No estágio “A” estão os cães que não apresentam sinais clínicos ou alterações estruturais, porém possuem alto risco de desenvolver doença cardíaca. O estágio “B” é subdividido em “B1” e “B2”, e abrangem os pacientes com alterações estruturais (ou seja, apresentam sopro cardíaco ao exame físico e alterações na morfologia da valva pelo ecocardiograma, além de regurgitação mitral), porém que não apresentam sinais clínicos, no estágio “B1” os animais não apresentam sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelamento cardíaco, já os pacientes classificados com “B2” apresentam remodelamento. No estágio “C” estão os pacientes sintomáticos. E por fim o estágio D, que contempla os pacientes refratários ao tratamento padrão (KEENE et al., 2019). O tratamento tem como principal objetivo controlar a congestão, utilizando diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), pimobendan e dieta (LI et al., 2019).

Os sinais clínicos da insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

consistem em letargia, cansaço fácil, tosse, dispneia, intolerância em realizar atividades físicas, hipertensão e acúmulo de fluidos nos pulmões e cavidades (KEENE et al., 2019; LEMPEK et al., 2015).

Existem alguns parâmetros clínicos, laboratoriais, além de medidas ecocardiográficas, como por exemplo o tamanho e volume do átrio esquerdo, capazes de prever a ICC, que tem como objetivo avaliar a severidade da doença, obter um diagnóstico precoce e consequentemente iniciar o tratamento o mais rápido possível evitando maiores complicações (HAGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009; HSUE; VISSER, 2020)

Por ser uma enfermidade de alta prevalência são necessários maiores estudos em métodos capazes de prever a sobrecarga atrial esquerda, um dos métodos que podem ser utilizados, mas que ainda precisa de algumas informações na medicina veterinária é o método de Simpson (FRANCO, 2014). O presente trabalho teve como objetivo testar a aplicabilidade do método de Simpson na rotina clínica para a avaliação da câmara atrial esquerda, compará-lo ao método de mensuração linear da ecocardiografia convencional rotineiramente utilizada em pacientes com DDVM classificados como B2 que receberam o maleato de enalapril e do grupo controle, além de avaliar os valores de Pro-BNP nesses mesmos animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA DEGENERATIVA DA VALVA MITRAL

A doença degenerativa da valva mitral (DDVM), também conhecida como endocardiose de valva mitral, é a doença cardíaca mais prevalente em cães em diversas partes do mundo, afeta principalmente cães de pequeno porte (<20 kg) e idosos (acima de 8 anos), tende a ser mais comum e surgir antes em machos, e geralmente apresenta um desenvolvimento lento e progressivo. Ainda que afete diversas raças, algumas delas apresentam maiores índices, como é o caso do Cavalier King Charles Spaniel que é conhecido por ser altamente afetado ainda muito jovem. Apesar de ser mais prevalente em cães de pequeno porte pode acometer cães maiores, e nesses a progressão da doença costuma ser mais rápida e possui um prognóstico mais reservado (KEENE et al., 2019; GORDON; SAUNDERS; WESSELOWSKI, 2022).

Apesar de possuir etiologia desconhecida, fatores hemodinâmicos e hormonais são citados como algumas das possíveis causas no processo de degeneração (TOALDO, 2024) e a severidade da doença parece estar relacionada a um componente genético que ainda não foi muito bem esclarecido apesar de já ter sido relatado em raças como o Dachshund e o *Cavalier King Charles Spaniel*. A DDVM compromete o aparato mitral, que inclui o anulo mitral, as valvas mitrais, cordas tendíneas, músculos papilares, além de átrio esquerdo e ventrículo esquerdo, causando degradação na matriz extracelular e desalinhamento de fibras de colágeno nessas estruturas, levando a uma deformação que ocasiona uma má oclusão valvar durante a sístole, o que gera a regurgitação e o sopro sistólico, progressivamente ocasionando um remodelamento cardíaco que tem início no átrio esquerdo e pode provocar uma hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Essa doença leva a insuficiência cardíaca congestiva devido a sobrecarga de volume associada ao aumento das câmaras cardíacas. A morbidade dessa valvulopatia está associada diretamente ao grau de insuficiência e sobrecarga de volume (FOX, 2012) (GORDON; SAUNDERS; WESSELOWSKI, 2022; KEENE et al., 2019).

Na doença mixomatosa valvar mitral a valva mais frequentemente

afetada é a atrioventricular esquerda (mitral), entretanto, apesar do nome, pode estar relacionada com a alteração de todas as valvas cardíacas. Em 62% dos casos observa-se o acometimento apenas da valva mitral. A valva tricúspide está associada em aproximadamente 30% dos casos, onde também pode estar degenerada e em alguns casos insuficiente. Por outro lado o acometimento da valva atrioventricular direita (tricúspide) sozinha representa uma pequena porcentagem, cerca de 1,3% (FOX, 2012) (GORDON; SAUNDERS; WESSELOWSKI, 2022).

Os pacientes são classificados de acordo com o “*American College of Veterinary Internal Medicine*” (ACVIM), levando em consideração sua predisposição, presença de sopro sistólico, remodelamento cardíaco e sinais clínicos, em quatro estágios, “A”, “B1/B2”, “C” e “D”.

- Estágio “A” contempla os cães que possuem predisposição a doença, porém não apresentam nenhuma alteração estrutural no momento, um exemplo clássico é o Cavalier King Charles Spaniel. Nesses pacientes não é recomendado tratamento ou dieta, apenas acompanhamento e orientação veterinária.
- Estágio “B1”: cães com alterações cardíacas estruturais, ou seja, que possuem alterações valvares e sopro sistólico, porém que não possuem sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelamento cardíaco ou sinais clínicos. Para esses pacientes não é recomendada dieta ou tratamento medicamentoso, apenas uma reavaliação em seis a 12 meses a critério do médico veterinário.
- Estágio “B2”: cães com alterações cardíacas estruturais, ou seja, que possuem alterações valvares e sopro sistólico importante que já acarreta repercussão hemodinâmica levando a sinais radiográficos e ecocardiográficos de remodelamento cardíaco, porém não apresentam sinais clínicos. Para esses pacientes já é recomendado o início do tratamento, seguindo o novo *guideline* do ACVIM desde 2019.
- Estágio “C”: cães que apresentam sinais clínicos causados pela DDVM, ou que já apresentaram sinais clínicos devido a doença em algum momento de suas vidas.
- Estágio “D”: cães refratários ao tratamento padrão, considerado o estágio final da DDVM (KEENE et al., 2019).

A presença de degeneração nas valvas não necessariamente significa que esse animal apresentará regurgitação valvar importante ou sinais de ICC, sendo comum que pacientes com essa patologia apresentem longos períodos assintomáticos. Alguns dos fatores de riscos associados a progressão da doença são o sexo, a idade, intensidade do sopro, grau de regurgitação, remodelamento atrial esquerdo, aumento do *N-terminal fragmente of pro Brain Natriuretic Peptide* (NT-Pro-BNP), severidade da degeneração nas valvas e presença de prolapso durante sua movimentação (HAGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009).

2.1.1 Diagnóstico

A suspeita de que o animal possua a DDVM começa quando ao exame físico o clínico ausculta um sopro sistólico em foco mitral, característico, que pode ser graduado de I a VI.

A radiografia torácica pode ser utilizada, quando não existe a possibilidade de ecocardiograma, para determinar a presença de remodelamento cardíaco realizado por meio do *vertebral heart scale* (VHS), essa medida é realizada com o animal em decúbito lateral, medindo os dois eixos cardíacos maior e menor, e contando o número de vértebras inclusos nestes dois, de modo geral VHS menores do que 10,5 tendem a excluir uma cardiomegalia, no entanto algumas raças possuem valores de referência específicos devido a sua conformação torácica (TOALDO, 2024). Além do VHS a radiografia é utilizada para diagnosticar edema pulmonar e doenças respiratórias que causem sinais clínicos como tosse e dispneia e podem ser confundidos como sinais de ICC (BORGARELLI; HAGGSTROM, 2010).

O ecocardiograma é um método diagnóstico não invasivo que além de confirmar a suspeita através da avaliação morfológica das valvas e de sua movimentação também gera dados importantes sobre a severidade da doença como o grau de remodelamento das câmaras cardíacas, funções sistólicas e diastólicas e sinais de hipertensão pulmonar, além verificar a presença de outras anomalias, e por esses motivos é considerado "padrão ouro" de diagnóstico (CHETBOUL, 2012; TOALDO, 2024).

Biomarcadores também podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico e estadiamento do paciente cardiopata, sendo um dos mais utilizados o peptídeo natriurético (TOALDO, 2022).

Os peptídeos natriuréticos são partículas que ficam armazenadas nos miócitos e são liberadas quando ocorre o estiramento do miocárdio, são considerados os principais marcadores de estresse dos miócitos, e tem como principal função regular a homeostase de líquidos, existem cinco tipos: peptídeo natriurético tipo A (ANP), peptídeo natriurético tipo B (BNP), peptídeo natriurético C (PNC), peptídeo natriurético tipo dendroaspi (PND) e peptídeo natriurético tipo ventricular (PNV). Aqueles associados a doenças cardiovasculares são o ANP e o BNP.

O BNP é originado principalmente pelos ventrículos, é sintetizado para a forma de pró hormônio, nomeado pro-BNP, nos miócitos ventriculares, e após sofrer uma clivagem essa molécula passa a se chamar NT-pró-BNP, que apesar de ser um fragmento inativo reflete as concentrações da parte ativa na corrente sanguínea e é usado para dosagens em pesquisa por ser mais estável (ITIKAWA; LARSSON, 2014; TOALDO, 2024).

O BNP é expresso quase que exclusivamente pelo coração, sendo liberado em situações de isquemia e estiramento de cardiomiócitos. Já o ANP, também conhecido como peptídeo natriurético atrial, é produzido principalmente nas câmaras atriais, e apresenta aumento na circulação sistêmica em casos de remodelamento atrial.

Em pacientes com hipertrofia ventricular ou com ICC o NT-pró-BNP encontra-se elevado na corrente sanguínea e pode ser utilizado inclusive para diferenciar dispneias causadas pela ICC, onde existe um aumento do NT-pró-BNP, de doenças respiratórias primárias onde o NT-pró-BNP encontra-se normal. Este biomarcador deve ser avaliado com cautela e deve ser associado a sinais clínicos já que valores intermediários podem ser inconclusivos, e o NT-pro-BNP pode ser afetado por algumas enfermidades (ITIKAWA; LARSSON, 2014; TOALDO, 2024). O ANP apesar de aumentar na ICC descompensada, não pode diferenciar pacientes em ICC compensada dos cardiopatas assintomáticos. Além disso já se sabe que quanto mais avançado o estágio da DDVM maiores as concentrações de NT-pro-BNP (ITIKAWA; LARSSON, 2014; JANG; YOON; CHOI, 2023).

Um estudo de 2023 demonstrou o aumento de NT-pro-BNT em pacientes cardiopatas e hipertensos, relacionando seu aumento com o fato de que a hipertensão pode causar a hipertrofia do ventrículo esquerdo (JANG; YOON; CHOI, 2023).

Apesar de fornecerem dados valiosos esses marcadores não são

utilizados rotineiramente na prática clínica no Brasil já que possuem um custo relativamente alto e possui baixa acessibilidade, sendo mais utilizados para estudos e pesquisas. (ITIKAWA; LARSSON, 2014).

O diagnóstico deve ser realizado o mais precocemente possível, já que influencia na qualidade e expectativa de vida do paciente, e em seguida o animal é classificado em A, B1, B2, C ou D de acordo com o ACVIM (KENEE et al., 2019; TOALDO, 2024)

2.1.2 A insuficiência cardíaca congestiva

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma síndrome clínica caracterizada por disfunção cardíaca capaz de levar o animal a óbito (SCHÖBER et al., 2010). Os sinais clínicos da ICC se iniciam quando os mecanismos compensatórios não são suficientes para compensar o aumento das pressões nas veias pulmonares que saem do miocárdio devido ao acúmulo de líquido nas câmaras cardíacas causado pelo remodelamento das mesmas levando a um acúmulo de fluido nos pulmões e cavidades. Em consequência ocorre a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona. Alguns dos sinais clínicos associados a ICC são taquipneia, tosse, dificuldade respiratória, cansaço, cianose (geralmente estão associados ao baixo débito cardíaco) e distensão abdominal (WARE, 2014; BAGARDI et al., 2022; TOALDO, 2024).

O aumento da pressão no átrio esquerdo gera uma congestão nas veias pulmonares devido ao acúmulo de líquido e consequentemente edema pulmonar cardiogênico, já no lado direito os sinais clínicos se iniciam devido a alta pressão venosa sistêmica resultando no aumento da pressão capilar, o que causa o extravasamento de líquidos como a ascite e efusões (WARE, 2014).

Outra consequência comum da ICC é a caquexia, que se caracteriza pela perda de massa muscular com ou sem perda de peso associada, estudos comprovam que pacientes que apresentam ICC com caquexia tem uma expectativa de vida menor quando comparados a pacientes com ICC e não caquéticos (INELSON; FREEMAN; RUSH, 2019).

Existem também algumas variáveis capazes de prever a ICC, parâmetros clínicos, como por exemplo a frequência cardíaca, alguns dados ecocardiográficos tal qual o tamanho do átrio esquerdo, átrio esquerdo (AE) em

relação a raiz aórtica (AO) (AE/AO), tamanho diastólico final e sistólico final do ventrículo esquerdo, índices de volume diastólico final e sistólico final, padrão de fluxo transmitral, além de pontuação cardíaca vertebral (VHS) obtida através das radiografias torácicas e por fim parâmetros laboratoriais como as concentrações sanguíneas de peptídeos natriuréticos (NT-pro-ANP e NT-pro-BNP), (HAGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009).

A ICC é considerada uma das maiores causas de óbito nos cardiopatas, muitas vezes sendo a eutanásia escolhida pelos tutores nos pacientes irresponsivos ao tratamento (PEREIRA; YAMATO; LARSSON, 2014).

2.1.3 Tratamento

A terapia atualmente não tem a capacidade de reverter ou estagnar completamente a progressão da doença, por isso tem como objetivo atrasar os sintomas da ICC e proporcionar uma boa qualidade de vida aos pacientes e seus tutores (TOALDO, 2024).

A dieta faz parte do tratamento, porém é importante ressaltar que uma única dieta não é recomendada para todos os pacientes com DDVM independente de sua classificação, deve ser alterada para atender as exigências específicas de cada um, podendo variar por exemplo de acordo com a condição corporal preexistente do animal ou com eventuais doenças concomitantes apresentadas pelo mesmo. Dietas com restrições proteicas devem ser evitadas, nos casos de doenças concomitantes que exijam baixa proteína, como na doença renal avançada, a ingestão proteica deve ser bem calculada na tentativa de evitar a caquexia cardíaca (FREEMAN, 2015). Os pacientes devem receber dietas de alta qualidade, que preencham os requisitos do *“World Small Animal Veterinary Medical Association Global Nutrition Guidelines”*.

As dietas terapêuticas podem ser iniciadas a partir da classe B2 (KENEE et al., 2009), quanto as dietas com restrições severas de sódio, são completamente desaconselháveis uma vez que podem ativar ainda mais o sistema renina angiotensina aldosterona (FREEMAN, 2015). A suplementação com ômega 3 podem ser consideradas nos estágios B (GORDON; SAUNDERS; WESSELOWSKI, 2022). O tratamento medicamentoso é iniciado a partir da classe B2, pois estudos demonstram que em estágios anteriores (A e B1) a terapia não se mostrou efetiva, os

estágios mais avançados e sintomáticos da doença podem incluir além do inotrópico positivo/sensibilizador de cálcio, como pimobendan; diuréticos, como furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida; inibidores da ECA, como enalapril ou benazepril; digoxina; e, menos comumente, medicamentos vasodilatadores, como anlodipina, hidralazina e betabloqueadores (HAGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009).

O pimobendam é um medicamento derivado do benzimidazol-piridazona, possui duplo mecanismo de ação aumentando a sensibilidade dos filamentos cardíacos ao cálcio além de promover a inibição da enzima fosfodiesterase III, ocasionando vasodilatação e estimulando o miocárdio, por isso é considerado um inodilatador e apresenta inotropismo positivo. Este fármaco possui metabolização hepática e é amplamente utilizado na medicina veterinária, principalmente em cães, como no caso do tratamento da DDVM e da cardiomiopatia dilatada. Hoje já se sabe ser um fármaco seguro e eficiente, estudos mostram o aumento da contratilidade cardíaca em pacientes recebendo uma dose diária total de 0,4 – 0,6 mg/kg. Em cães, o pimobendam atinge sua concentração plasmática máxima após 1 – 4 horas após a sua ingestão (BOWLES; FRY, 2011; FUENTES, 2004).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) possuem efeito diurético e vasodilatador, seu mecanismo de ação consta em impedir a conversão de angiotensina I em angiotensina II e conseqüentemente a impedir a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona reduzindo o sódio (Na⁺) e a retenção de água no organismo, o principal inibidor de enzima conversora de angiotensina (iECA) utilizado na medicina veterinária atualmente é o enalapril, é considerado um pró-medicamento, ativado no fígado e por esse motivo disfunções hepáticas graves podem interferir na eficácia (WARE, 2014).

O iECA, assim como o pimobendam, podem ser iniciados na fase B2 de acordo com o consenso do ACVIM de 2019 (KEENE et al., 2019). Segundo o estudo “QUEST” de 2013 (HAGGSTROM et al., 2013) o tratamento com pimobendan ou um iECA quando associado ao tratamento convencional proporciona uma qualidade de vida similar ao paciente, porém os pacientes que recebem iECA apresentam sinais da ICC antes daqueles tratados com pimobendam.

Estudos apontam que os proprietários tendem a diminuir o comprometimento com o tratamento ao passo que o número de medições aumenta, assim como aumentam os riscos de erros de dosagem, e falta de administração das drogas devido aos custos das mesmas. Já se sabe também que para muitos tutores

a qualidade de vida é mais importante do que a longevidade (HAGGSTROM et al., 2013). Atualmente um dos novos tratamentos é a cirurgia do aparato mitral, porém ainda existem contra indicações e o procedimento além de ariscado possui altos custos e poucas informações descritas em literatura. Além disso relatos sobre resultados a longo prazo ainda são escassos já que trata-se de uma técnica que começou a ser utilizada recentemente (MATSUURA, 2022), por esse motivo o tratamento de escolha continua sendo o manejo correto, dieta e terapia medicamentosa o que já se provou conceder ao paciente uma qualidade de vida aceitável por um longo período de tempo (BORGARELLI; HAGGSTROM, 2010).

2.1.4 Avaliação do remodelamento atrial esquerdo

O átrio esquerdo é uma estrutura tridimensional assimétrica que pode variar em tamanho e formato dependendo da raça do animal, além de poder remodelar de maneira disforme na presença de cardiopatias e por esse motivo os métodos de mensuração bidimensionais lineares no modo M, apesar de simples de serem realizados, não são precisos e inclusive são desencorajados pela Sociedade Americana de Ecocardiologia para cálculos de volume das câmaras cardíacas (ABHAYARATNA et al., 2006; SECKERDIECK et al., 2015).

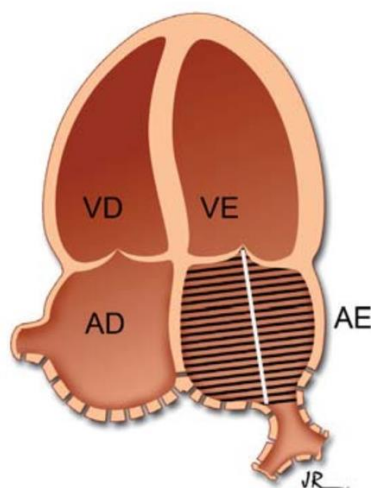
A regurgitação mitral quando hemodinamicamente importante pode gerar uma sobrecarga de volume e conseqüentemente o aumento do átrio esquerdo evento este que já é conhecido como um marcador de doença cardíaca e alterações em seu tamanho ou formato podem indicar presença e gravidade de enfermidades nesse órgão, além de servir como um dos indicadores para o início do tratamento terapêutico em pacientes com DDVM pré-clínica (TREIBERT et al., 2024; COELHO et al., 2018).

O tamanho do átrio esquerdo é um dos maiores preditores de severidade da DDVM e insuficiência cardíaca nos cães, este pode ser mensurado de forma não invasiva através da ecocardiografia, por meio da relação AE:Ao (medida linear) na dimensão 2D do eixo curto, rotineiramente empregada na prática clínica. Ainda que os exames "padrão ouro" quando se tratando do AE sejam a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) estes não são utilizados frequentemente já que são exames de alto custo e baixa acessibilidade. Por ser uma estrutura tridimensional métodos que mensuram o volume da câmara são mais

precisos quando comparados aos métodos lineares, existem três métodos que podem ser executados para determinação de volume e área atrial, sendo estes: o comprimento da área biplanar, o método de Simpson e o método elipsoide (FRACO, 2014; HSUE; VISSER, 2020).

O método de Simpson, também conhecido como método dos discos, pode ser realizado no modo uniplanar ou biplanar, determina o volume em ml presente dentro da câmara cardíaca e sua realização é indicada no final da sístole e diástole para avaliação mais minuciosa do remodelamento das câmaras cardíacas, sendo o método mais recomendado para pacientes cardiopatas (HÖLLMER et al., 2013; FRANCO, 2014) além de ser um dos métodos indicados na medicina humana pela Sociedade Americana de Ecocardiografia para avaliação dessa câmara (ABHAYARATNA et al., 2006). A mensuração do volume é realizada por meio de cilindros paralelos traçados até a borda endocárdica no eixo apical que começa na válvula septal e vai até o folheto parietal da valva mitral, todos esse “discos” são somados para que se obtenha o volume final (WESS, 2010; FRANCO, 2014). Essa técnica é capaz de detectar estágios iniciais de sobrecarga ao contrário das medidas lineares (SECKERDIECK et al., 2015).

Figura 1. Método de Simpson realizado no AE ao final da diástole atrial, na projeção apical de quatro câmaras.



Fonte: Souza, 2005. (modificado).

Descrição: VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo

Um estudo realizado em humanos por Tourneu et al. (2010) demonstrou uma correlação positiva e inversamente proporcional entre o VAE

(indexado a superfície de área corporal) e tempo de sobrevida de pacientes com endocardiose, e sugeriram a utilização dessa medida volumétrica para o auxílio diagnóstico da valvulopatia.

A DDVM é uma afecção comum em cães idosos, sendo que grande parte são assintomáticos, por esse motivo são necessários avanços científicos nos métodos diagnósticos para detectar precocemente e iniciar o tratamento desses pacientes. Com base nesse pensamento, este trabalho visou aplicar o método de Simpson, além de avaliar o pró- BNP em cães com endocardiose de valva mitral, classe B2, com o objetivo de avaliar o remodelamento e sobrecarga de volume do AE desses pacientes.

3 REFERÊNCIAS

- PEREIRA, G.; YAMATO, R.; LARSSON M. Insuficiência cardíaca congestiva. In: **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Roca, 2014. Cap 14, p 1099 – 1118.
- WARE, W. A. Abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap. 3, p. 53-73.
- ABHAYARATNA, W. P. et al. Left Atrial Size. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 12, p. 2357–2363, jun. 2006.
- BAGARDI, M. et al. Management of Chronic Congestive Heart Failure Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs: A Narrative Review from 1970 to 2020. **Animals**, v. 12, n. 2, p. 209, 1 jan. 2022.
- BOON, J.; WINGFIELD, W. E.; MILLER, C. H. Echocardiography indices in the normal dogs. **Veterinary Radiologic**, v.24, p. 214-221, 1983.
- BORGARELLI, M. et al. 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, jan. 2008.
- BORGARELLI, M.; HAGGSTROM, 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, jul. 2010.
- BOWLES, D.; FRY, D. Pimobendan and Its Use in Treating Canine Congestive Heart Failure. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**. 2011.
- BOYLE, K. L.; LEECH, E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 398–408, ago. 2012.
- CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 127–148, mar. 2012.
- COELHO, M. R. et al. Assessment of left atrial function in dogs with myxomatous mitral valve disease by biplane simpson's method. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 5, p. 1349–1354, out. 2018.
- FRANCO, et al. Utilização do maleato de enalapril, furosemida, espironolactona e suas associações em cães com doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral. **ARS VETERINÁRIA**, v. 27, n.2, 085-093, 2011.

FRANCO, R. P. **Mensuração do volume atrial esquerdo pelo método biplanar de Simpson em cães portadores da doença mixomatosa da válvula mitral.** Tese—Universidade Estadual Paulista, 132 p, 2014.

FUENTES, V. L. Use of pimobendan in the management of heart failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1145–1155, set. 2004.

FOX, P. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 103–126, mar. 2012.

GORDON, S.; SAUNDERS, A.; WESSELOWSKI, S. Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease Diagnosis and Current and Future Therapies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 52, p. 819–840, 2022.

HÄGGSTRÖM, J.; HÖGLUND, K.; BORGARELLI, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, p. 25–33, set. 2009.

HÄGGSTRÖM, J. et al. Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Benazepril: The QUEST Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1441–1451, 6 set. 2013.

HÄGGSTRÖM, J. PEDERSEN, D.; KVART, C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1209–1226, set. 2004

HÖLLMER, M. et al. Left atrial volume and phasic function in clinically healthy dogs of 12 different breeds. **The Veterinary Journal**, v. 197, n. 3, p. 639–645, set. 2013.

HSUE, W.; VISSER, L. C. Reproducibility of echocardiographic indices of left atrial size in dogs with subclinical myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 5, p. 1779–1786, 9 jul. 2020.

INESON, D. L.; FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 5, p. 1902–1908, 17 jul. 2019.

JANG, I.; YOON, W.; CHOI, E. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in normotensive and hypertensive dogs with myxomatous mitral valve disease stage B. **Irish Veterinary Journal**, v. 76, n. 1, 8 fev. 2023.

KANNO, N. et al. Effects of Pimobendan for Mitral Valve Regurgitation in Dogs. **Effects of Pimobendan for Mitral Valve Regurgitation in Dogs**, v. 69, n. 4, p. 373–377, 2007.

KEENE, W. B. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs**, p. 1127–1140, 2019.

LEMPEK, M. R. et al. Síndrome Cardiorrenal – Revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 13, n. (43), p. 90–96, 2015.

LI, Q. et al. Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early preclinical myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. **BMC Veterinary Research** .p. 1–11, 2019.

MATSUURA, K. et al. The outcome of surgical mitral valve repair with loop-in-loop technique in dogs with different stage myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 42, p. 74–82, ago. 2022.

SCHOBBER, K. E. et al. Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1358–1368, 14 set. 2010.

SECKERDIECK, M. et al. Simpson's method of discs in Salukis and Whippets: Echocardiographic reference intervals for end-diastolic and end-systolic left ventricular volumes. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 4, p. 271–281, 1 dez. 2015.

TIDHOLM, A. et al. Comparison between real-time 3-dimensional and 2-dimensional biplane echocardiographic assessment of left atrial volumes in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 33, n. 2, p. 455–461, 9 jan. 2019.

TOALDO. Diagnosis and management of a more advanced stage of preclinical myxomatous mitral valve disease in dogs without echocardiography. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**, v. 166, n. 12, p. 619–631, 3 dez. 2024.

TOURNEAU, T. et al. Impact of Left Atrial Volume on Clinical Outcome in Organic Mitral Regurgitation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 7, p. 570–578, ago. 2010.

TREIBERT et al. Reference intervals for various measurements of canine left atrial size and function obtained using two-dimensional and three-dimensional echocardiography. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 52, p. 43–60, 8 fev. 2024.

WESS, G. et al. Use of Simpson's Method of Disc to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 5, p. 1069–1076, 12 ago. 2010.

4 HIPÓTESE

Este trabalho teve como hipóteses:

- O método uniplanar de Simpson pode ser utilizado na rotina clínica para a avaliação do átrio esquerdo em pacientes com endocardiose de valva mitral classe B2.
- O maleato de enalapril é capaz de reduzir o tamanho e volume do átrio esquerdo dos pacientes com endocardiose de valva mitral classe B2.
- O maleato de enalapril melhora os parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com endocardiose de valva mitral classe B2.
- O NT-pro-BNP pode auxiliar na investigação da DDVM em pacientes B2.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo sobre o uso do método uniplanar de Simpson e dosagem de NT-pro-BNP para a avaliação do remodelamento e mensuração de volume do átrio esquerdo, em pacientes com DDVM classe B2 com e sem o tratamento com o maleato de enalapril.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar os resultados ecocardiográficos dos animais do grupo que receberam maleato de enalapril e do grupo controle.
2. Avaliar os valores de NT-pro-BNP nos pacientes que receberam maleato de enalapril e do grupo controle ao longo de 60 dias.
3. Obter valores de área, comprimento e volume do átrio esquerdo, normalizados pelo peso e área de superfície corporal, pelo método de Simpson uniplanar em pacientes DDVM, classe B2, com e sem o tratamento com o maleato de enalapril.

6 ARTIGO A – TÍTULO DO ARTIGO

Artigo a ser submetido à revista: Research in Veterinary Science. As normas da revista estão disponíveis no Anexo II.

Avaliação do átrio esquerdo por método de Simpson em cães com doença degenerativa crônica mitral classe B2.

Valéria Ferraz Tutida^a, Douglas Magalhães Silva^a, Tayná Mesias Martinelli^a, Patrick Eugênio Luza^a, Karina Keller Marques da Costa Flaiban^b, Fábio Nelson Gava^a.

^a Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

^b Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Autores correspondentes em: Departamento de Clínicas Veterinárias, DCV, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

E-mail: valeria.tutida@uel.br (V.F. Tutida), douglas.magalhaes@uel.br (D. M. Silva), tayna.martinelli@uel.br (T.M. Martinelli), eluz.vet@uel.br (P.E. Luz), kkflaiban@uel.br (K.K.M.C. Flaiban) gava@uel.br (F.N. Gava).

RESUMO

A doença degenerativa valvar mitral (DDVM) é uma enfermidade comum em cães, sendo a principal causa da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nessa espécie. Segundo o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) os pacientes podem ser classificados em quatro estágios básicos (A, B1/B2, C e D) de acordo com a doença cardíaca e os sinais clínicos da ICC, sendo que o tratamento medicamentoso pode ser iniciado no estágio B2 e tem como propósito reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Um animal é considerado B2 quando apresenta alterações valvares e remodelamento cardíaco, porém ainda não apresenta sinais clínicos. Rotineiramente a medida mais utilizada para avaliar o remodelamento atrial é a relação entre átrio esquerdo (AE) e aorta (Ao) por meio do ecocardiograma, apesar de não ser o método mais indicado para mensurações de volume nem o mais sensível quando se trata de mudanças sutis nessa câmara. Este trabalho teve como objetivo utilizar o uso do método uniplanar de Simpson para avaliar o átrio esquerdo e compará-lo com o método clássico linear conhecido como relação Ae: Ao por meio do ecocardiograma. Foram avaliados no total 12 cães (N=12) com DDVM, classificados como B2, estes pacientes foram distribuídos em dois grupos, sendo um

deles o grupo controle (GC) que recebeu placebo enquanto o segundo grupo foi tratado com o maleato de enalapril (GE), esses animais foram avaliados ao longo de 60 dias nos momentos: D0, D15, D30 e D60, nos quais foram realizados exames físicos, dosagem de NT-pro-BNP e ecocardiograma convencional além do método uniplanar de Simpson. Como resultado houve alterações ecocardiográficas no GE apenas no D60, no método convencional, que evidenciou diminuição Ae: Ao: 1,65 (1,60 – 1,70) e PGmitral: 133 (107,2 – 141). Quanto ao método de Simpson realizado no GE, demonstrou diferença estatística significativa em diversas variáveis na diástole atrial como VdFAE NP: 1,79 (1,71 – 3,95); AAEd NP: 0,78 (0,60 – 1,00); VdFAE MOD NP: 1,51 (1,38 – 3,53); VdFAE NA: 75,4 (37,30 – 107,20); AAEd NA: 15,50 (13,93 – 23,10); VdFAE MOD NA: 33,60 (30,20 – 76,70). Por fim o Pro-BNP não demonstrou alterações ao longo do tempo em nenhum dos grupos. Conclui-se, portanto, que o maleato de enalapril pode ser utilizado no tratamento da DDVM pré-clínica, o Pro-BNP não foi capaz de auxiliar no diagnóstico dos pacientes B2 e o método de Simpson uniplanar diferiu da ecocardiografia tradicional, e não pode ser utilizado no diagnóstico dos pacientes B2 utilizando as imagens de rotina.

Palavras-chave: Endocardiose. Uniplanar. Biomarcador. Ecocardiograma.

**Left atrial volume obtained by Simpson's method in dogs with chronic
degenerative mitral disease class B2.**

ABSTRACT

Degenerative mitral valve disease (DMVD) is a common disease in dogs and is the main cause of congestive heart failure (CHF) in this species. According to the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), patients can be classified into four basic stages (A, B1/B2, C and D) according to the heart disease and clinical signs of CHF. Drug treatment can be initiated at stage B2 and aims to reduce the progression of the disease and improve the quality of life of patients. An animal is considered B2 when it presents valve alterations and cardiac remodeling but does not yet present clinical signs. Routinely, the most commonly used measurement to assess atrial remodeling is the ratio between the left atrium (LA) and aorta (Ao) by means of echocardiography, although it is not the most suitable method for measuring volume nor the most sensitive when it comes to subtle changes in this chamber. This study aimed to use the Simpson uniplane method to evaluate the left atrium and compare it with the classical linear method known as the Ae: Ao ratio by means of echocardiography. A total of 12 dogs (N = 12) with MVDD, classified as B2, were evaluated. These patients were divided into two groups, one of which was the control group (CG) that received placebo while the second group was treated with enalapril maleate (GE). These animals were evaluated over 60 days at the following moments: D0, D15, D30 and D60, in which physical examinations, NT-pro-BNP dosage and conventional echocardiography were performed in addition to the Simpson uniplane method. As a result, there were echocardiographic changes in the GE only at D60, in the conventional method, which showed a decrease in Ae: Ao: 1.65 (1.60 - 1.70) and PGmitral: 133 (107.2 - 141). Regarding the Simpson method performed in the GE, it demonstrated a statistically significant difference in several variables in atrial diastole such as VdFAE NP: 1.79 (1.71 - 3.95); AAEd NP: 0.78 (0.60 - 1.00); VdFAE MOD NP: 1.51 (1.38 - 3.53); VdFAE NA: 75.4 (37.30 - 107.20); AAEd NA: 15.50 (13.93 - 23.10); VdFAE MOD NA: 33.60 (30.20 - 76.70). Finally, Pro-BNP did not demonstrate changes over time in any of the groups. It is concluded that enalapril maleate can be used in the treatment of preclinical MVDD, Pro-BNP was not able to assist in the diagnosis of B2 patients and the uniplane Simpson method differed from traditional echocardiography, and cannot be used in the diagnosis of B2 patients using routine images.

Key-words: Endocardiosis. Uniplanar. Biomarker. Echocardiogram.

1. Introdução

A doença mixomatosa da valva mitral, também conhecida como, doença valvar degenerativa mitral (DDVM), endocardiose da valva mitral, entre outros, é a doença cardíaca adquirida mais comum nos cães, sendo também a principal causa de insuficiência cardíaca congestiva nessa espécie. Estima-se que no Estados Unidos cerca de 7% dos cães vão a óbito ou são eutanasiados devido a descompensação da doença cardíaca, sendo que 75% destes possuem a DDVM (HAGGSTROM; PEDERSEN; KVART, 2004; KEENE et al., 2019).

A DDVM é uma doença crônica e progressiva, não possui causa conhecida, entretanto sabe-se que existe um fator hereditário em algumas raças. É mais comumente diagnosticada em cães idosos, machos e de porte pequeno (menor que 20 kg) (KEENE et al., 2019).

A degeneração da valva leva ao espessamento e encurtamento das mesmas e conseqüentemente a sua má oclusão durante a sístole, o que causa a regurgitação valvar. A regurgitação persistente ocasiona o remodelamento cardíaco devido a sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas e pode gerar uma insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (FOX, 2012).

Os pacientes podem ser classificados segundo diretrizes propostas pelo “*American College of Veterinary Internal Medicine*” (ACVIM), em quatro estágios de estadiamento da DDVM segundo doença e insuficiência cardíaca. No estágio “A” estão os cães que não apresentam sinais clínicos ou alterações estruturais, porém possuem alto risco de desenvolver doença cardíaca. O estágio “B” é subdividido em “B1” e “B2”, e abrangem os pacientes com alterações estruturais (ou seja, apresentam sopro cardíaco ao exame físico e alterações na morfologia da valva pelo ecocardiograma, além de regurgitação mitral), porém que não apresentam sinais clínicos, no estágio “B1” os animais não apresentam sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelamento cardíaco, já os pacientes classificados com “B2” apresentam remodelamento. No estágio “C” estão os pacientes sintomáticos. E por fim o estágio D, que contempla os pacientes refratários ao tratamento padrão (KEENE et al., 2019). O tratamento tem como principal objetivo controlar a congestão, utilizando diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), pimobendan e dieta (LI et al., 2019).

Os sinais clínicos da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) consistem em letargia, cansaço fácil, tosse, dispneia, intolerância em realizar atividades físicas, hipertensão e acúmulo de fluidos nos pulmões e cavidades (KEENE et al., 2019; LEMPEK et al., 2015).

Existem alguns parâmetros clínicos, laboratoriais, além de medidas ecocardiográficas, como por exemplo o tamanho e volume do átrio esquerdo, capazes de prever a ICC, que tem como objetivo avaliar a severidade da doença, obter um diagnóstico precoce e consequentemente iniciar o tratamento o mais rápido possível evitando maiores complicações (HAGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009; HSUE; VISSER, 2020)

Por ser uma enfermidade de alta prevalência são necessários maiores estudos em métodos capazes de prever a sobrecarga atrial esquerda, um dos métodos que podem ser utilizados, mas que ainda precisa de algumas informações na medicina veterinária é método de Simpson (FRANCO, 2014).

Os objetivos deste estudo foram: Comparar os resultados ecocardiográficos dos animais do grupo que receberam maleato de enalapril e do grupo controle, avaliar os valores de NT-pro-BNP nos pacientes que receberam maleato de enalapril e do grupo controle ao longo de 60 dias e obter valores de área, comprimento e volume do átrio esquerdo, normalizados pelo peso e área de superfície corporal, pelo método de Simpson uniplanar em pacientes DDVM, classe B2, com e sem o tratamento com o maleato de enalapril.

2. Materiais e métodos

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) pelo número 028.2023 da instituição onde o estudo foi realizado.

2.1. Animais

Foram incluídos no estudo 12 cães considerados saudáveis com base em anamnese, exame físico sem alterações importantes, ausência de sinais clínicos, resultados hematológicos e bioquímicos dentro da normalidade. Animais com histórico de comorbidades ou que estavam fazendo uso de alguma medicação foram excluídos na triagem, antes do início do estudo. Os pacientes selecionados foram diagnosticados com DDVM e classificados como B2, de acordo com o ACVIM (2019),

por meio do ecocardiograma (folhetos mitrais, e em alguns casos mitrais, espessados e hiperecogênicos e relação Ae:Ao > 1,6) e história clínica e posteriormente divididos de forma randomizada nos grupos Placebo (GP): n=6, e grupo Enalapril (GE) n=6, estes passaram por quatro avaliações nos momentos: D0, D15, D30 e D60, ao longo de 60 dias. Foram realizados exames físicos, avaliações hematológicas, ecocardiograma, aferição da PAS e dosagem do pro-BNP. O GE recebeu maleato de enalapril na dose aproximada de 0,5 mg/kg a cada 12 horas, enquanto o GP recebeu um comprimido de placebo a cada 12 horas.

2.2. Ecocardiograma

Todos os ecocardiogramas foram realizados por um médico veterinário capacitado e experiente, obtendo-se imagens transtorácicas seguindo as recomendações de Boon (2011). O aparelho utilizado foi o Vivid iQ (GE HealthCare) e o transdutor setorial foi escolhido de acordo com o tamanho do paciente. Nenhum cão foi submetido a qualquer tipo de anestesia ou sedação, foi realizada a contenção gentil para o posicionamento adequado dos pacientes. Todos os exames incluíram modo-M, doppler pulsado e colorido. O estudo do VE normalizado pelo peso corporal conforme fórmulas propostas pelo método de Cornell e equipe (2004).

As avaliações do AE para o método de Simpson foram realizadas por meio da janela paraesternal esquerda, modo bidimensional, no corte apical de cinco câmaras, naquele batimento com melhor qualidade de imagem. A área e volume atrial foram mensuradas traçando cilindros por toda a borda endocárdica durante a expansão máxima (logo antes da abertura da valva mitral) e mínima (logo antes do fechamento da valva mitral) e os resultados foram calculados automaticamente. Todos os resultados foram normalizados pela área de superfície corporal (ASC) por meio do cálculo: $ASCm^2 = K \times (\text{peso corporal em gramas})^{2/3} \times 10^{-4}$

Onde K é uma constante de valor= 10,1 para cães, conforme citado por Rosenthal (1995).

2.3. NT-pro-BNP

Para obtenção do NT-pro-BNP foram coletados 2 ml de sangue total por meio de punção jugular, as amostras foram armazenadas em tubos secos, centrifugadas a 10000 rpm na centrífuga CENTRIBIO 80-2B®, durante cinco minutos para obtenção do soro, e posteriormente divididas em micro tubos e armazenadas para posterior dosagem em laboratório terceirizado.

3. Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e ao teste de homogeneidade de variâncias Levene. Dados paramétricos foram submetidos ao teste t de Student para amostras independentes e dados não paramétricos ao teste U de Mann-Whitney. Foi considerado um $p < 0,05$ como significativo.

As variáveis paramétricas do grupo de tratamento (enalapril) foram submetidas ao teste ANOVA de medidas repetidas e as variáveis não paramétricas ao teste de Friedman, considerando os tempos D0, D15, D30 e D60. Variáveis paramétricas, quando apresentaram diferença estatística, foram submetidos ao teste de comparações Post Hoc de Tukey e variáveis não paramétricas ao teste de comparações múltiplas Durbin-Conover. Todas as análises foram realizadas considerando-se um nível de significância de 95%.

As análises foram realizadas pelo software Jamovi versão 2.4.11.

4. Resultados

No total 178 cães foram recrutados para o estudo, porém dentre estes, apenas 12 se enquadraram em todos os requisitos da pesquisa. Entre os pacientes selecionados 67% eram machos, 100% tinham seis anos ou mais e 100% apresentavam algum grau de sopro sistólico á ausculta cardíaca. A predominância foi dos sem raça definida, compondo 42% dos pacientes, seguido pelo Shih tzu com 17%.

A **Tabela 1**. Comparou o GP (grupo placebo) ao GE (grupo enalapril) ao longo dos 60 dias em quatro momentos distintos de avaliação e não demonstrou diferença estatística significativas ($p > 0,05$) nos parâmetros ecocardiográficos, com exceção do septo interventricular em diástole normalizado (SIVdN) no D30 apresentado ($p=0,009$)

que foi maior no GE ($0,51 \pm 0,07$), porém esse achado não possui relevância clínica significativa já que os valores encontram-se dentro da normalidade para a espécie.

- 1 **Tabela 1** - Variáveis ecocardiográficas convencionais de cães com endocardiose de
 2 valva mitral classe B2, não tratados (GP) e tratados com maleato de enalapril (GE)
 3 nos momentos: D0, D15, D30 e D60.

VARIÁVEL	D0		D15		D30		D60	
	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)
SIVdN	0,48±0,07	0,47±0,08	0,46(0,30–0,52)	0,41(0,39–0,42)	0,38±0,06*	0,51±0,07*	0,45±0,09	0,47±0,08
DIVEdN	1,60 (1,54 – 1,66)	1,66 (1,53 – 2,02)	1,53 ± 0,21	1,68 ± 0,38	1,54 ± 0,15	1,67 ± 0,37	1,52 ± 0,50	1,70 ± 0,35
PPVEdN	0,44 ± 0,10	0,44 ± 0,08	0,46 ± 0,15	0,45 ± 0,13	0,40 (0,40 – 0,42)	0,43 (0,39 – 0,47)	0,49 ± 0,10	0,44 ± 0,08
SIVsN	0,76 ± 0,20	0,71 ± 0,12	0,77 ± 0,20	0,72 ± 0,12	0,71 ± 0,11	0,74 ± 0,21	0,73 ± 0,18	0,79 ± 0,20
DIVEsN	0,66 ± 0,23	0,76 ± 0,25	0,66 ± 0,23	0,82 ± 0,19	0,63 ± 0,19	0,88 ± 0,27	0,65 ± 0,31	0,85 ± 0,32
PPVEsN	0,79 ± 0,08	0,82 ± 0,09	0,76 ± 0,18	0,73 ± 0,08	0,75 ± 0,14	0,71 ± 0,14	0,87 ± 0,14	0,71 ± 0,10
FS	58,83 ± 14,21	54,83 ± 7,27	56 ± 12,88	48,16 ± 3,18	57,16 ± 11,35	45 ± 12,11	56 (51,25 – 62,25)	53,00 (47,50 – 53,00)
FE	90 (74 – 91,75)	87,50 (82,50 – 88,75)	86 ± 8,87	80,83 ± 2,99	87,33 ± 8,40	76,00 ± 13,53	88 (83,50 – 91,75)	85,50 (80,50 – 88,25)
VEdN	1,50 ± 0,12	1,70 ± 0,36	1,51 ± 0,20	1,69 ± 0,37	1,57 ± 0,14	1,67 ± 0,35	1,50 ± 0,48	1,71 ± 0,35
Ae/Ao	1,66 (1,60 – 1,85)	1,75 (1,70 – 2,02)	1,61 (1,60 – 1,75)	1,70 (1,62 – 2,00)	1,61 (1,60 – 1,78)	1,77 (1,71 – 1,95)	1,70 (1,64 – 1,85)	1,65 (1,60 – 1,70)
VPul	0,78 ± 0,14	0,93 ± 0,26	0,83 ± 0,14	0,85 ± 0,26	0,76 ± 0,12	0,86 ± 0,24	0,80 ± 0,18	0,77 ± 0,27
PGPul	2,52 ± 0,90	3,72 ± 1,99	2,87 ± 0,94	3,14 ± 1,93	2,41 ± 0,79	3,18 ± 1,82	2,70 ± 1,27	2,66 ± 1,85
VAo	1,03 ± 0,125	1,00 ± 0,17	1,03 ± 0,19	0,97 ± 0,23	0,99 (0,96 – 1,08)	1,26 (0,89 – 1,31)	1,03 ± 0,21	1,13 ± 0,31
PGAo	4,33 ± 1,00	4,23 ± 1,52	4,41 ± 1,59	4,09 ± 1,97	3,91 (3,69 – 4,70)	6,37 (3,32 – 6,89)	4,41 ± 1,86	5,45 ± 3,08
E	0,78 ± 0,13	0,97 ± 0,26	0,89 ± 0,26	1,00 ± 0,18	0,85 ± 0,23	0,94 ± 0,37	0,80 (0,61 – 0,81)	0,94 (0,58 – 1,30)
A	0,68 ± 0,13	0,79 ± 0,13	0,78 ± 0,12	0,77 ± 0,14	0,72 ± 0,07	0,85 ± 0,23	0,63 ± 0,13	0,79 ± 0,23
E/A	1,20 ± 0,37	1,22 ± 0,18	1,13 ± 0,29	1,29 ± 0,13	1,15 (1,14 – 1,16)	1,09 (0,80 – 1,45)	1,18 ± 0,36	1,15 ± 0,31
E'	0,07 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,03	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,04
A'	0,07 ± 0,01	0,10 ± 0,03	0,08 (0,06 – 0,09)	0,12 (0,09 – 0,12)	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,03	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,02
E'/A'	1,09 ± 0,54	0,96 ± 0,42	0,91 ± 0,48	0,88 ± 0,35	0,89 ± 0,50	1,02 ± 0,35	0,79 (0,71 – 0,84)	0,86 (68 – 1,21)
Vmitral	5,22 (4,08 – 5,93)	6,18 (5,98 – 6,36)	5,39 (5,17 – 5,70)	5,43 (4,94 – 5,82)	5,86 (5,45 – 6,01)	5,70 (5,63 – 5,90)	5,50 (4,32 – 5,94)	5,76 (5,16 – 5,93)
PGmitral	111,19 (67,08 – 140,86)	153,07 (143,25 – 161,84)	116,46 (107,01 – 130,20)	118,41 (97,67 – 135,68)	137,47 (118,96 – 144,55)	130,39 (127,13 – 139,47)	105,49 ± 51,55	113,25 ± 53,84
Vtric.	2,30 (1,65 – 2,51)	3,10 (2,54 – 3,19)	2,21 ± 0,58	2,44 ± 0,86	2,10 ± 0,78	2,25 ± 0,79	2,25 ± 0,51	1,95 ± 0,87
PGtric.	21,27 (11,28 – 25,17)	38,58 (28,71 – 40,66)	20,77 ± 11,58	19,81 ± 13,91	22,41 ± 12,79	22,41 ± 12,79	21,11 ± 9,08	17,75 ± 13,58

- 4 Abreviações: SIVdN: Septo interventricular em diástole normalizado; DIVEdN: Diâmetro interno do
 5 ventrículo esquerdo em diástole normalizado; PPVEdN: Espessura de parede livre do ventrículo
 6 esquerdo em diástole normalizado; SIVsN: Septo interventricular em sístole normalizado; DIVEsN:
 7 Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole normalizado; PPVEsN: Espessura de parede livre
 8 do ventrículo esquerdo em sístole normalizado; FS: fração de encurtamento; FE: fração de ejeção;

1 VEdN: Ventrículo esquerdo normalizado em diástole; AE: Átrio esquerdo; Ao: Aorta; Ae/Ao: Relação
 2 átrio esquerdo/aorta; VPul: Velocidade transpulmonar; PGPul: Pico de gradiente transpulmonar; VAo:
 3 Velocidade trasaórtico; PGAo: Pico de gradiente transaórtico; E: Enchimento ventricular rápido; A:
 4 contração atrial; E/A: Relação E/A; E': Velocidade tecidual diastólica precoce; A': Velocidade tecidual
 5 diastólica tardia; E'/A': Relação E'/A'; Vmitral: Velocidade da insuficiência mitral; PGmitral: Pico de
 6 gradiente de valva mitral; Vtricúspide: Velocidade da insuficiência tricúspide; PGtricúspide: Pico de
 7 gradiente da valva tricúspide.

8 *Indica diferença estatística

9 Quando realizada a análise das variáveis ecocardiográficas do GE em relação aos
 10 tempos algumas das variáveis apresentaram diferenças estatísticas significativas,
 11 foram estas: Ae/Ao ($p = 0,034^*$), PGmitral ($p = 0,035^*$). A relação Ae/Ao reduziu em
 12 D60 (1,65) em relação aos tempos iniciais, e o PG mitral reduziu em D15, D30 e D60
 13 em relação ao D0 (**Tabela 2.**).

14 **Tabela 2** - Variáveis ecocardiográficas convencionais de cães com endocardiose de
 15 valva mitral classe B2, tratados com maleato de enalapril (GE) nos momentos: D0,
 16 D15, D30 e D60.

VARIÁVEL	D0	D15	D30	D60	P - valor
SIVdN	0,47 ± 0,08 ^a	0,41 ± 0,06 ^a	0,51 ± 0,07 ^a	0,47 ± 0,08 ^a	0,157
DIVEdN	1,71 ± 0,37 ^a	1,68 ± 0,38 ^a	1,68 ± 0,37 ^a	1,71 ± 0,35 ^a	0,926
PPVEdN	0,44 ± 0,08 ^a	0,45 ± 0,13 ^a	0,43 ± 0,05 ^a	0,44 ± 0,08 ^a	0,986
SIVsN	0,71 ± 0,12 ^a	0,72 ± 0,12 ^a	0,74 ± 0,21 ^a	0,79 ± 0,20 ^a	0,708
DIVEsN	0,76 ± 0,25 ^a	0,83 ± 0,19 ^a	0,88 ± 0,27 ^a	0,85 ± 0,32 ^a	0,306
PPVEsN	0,82 ± 0,09 ^a	0,73 ± 0,08 ^a	0,71 ± 0,14 ^a	0,71 ± 0,10 ^a	0,242
FS	56 (50,50 – 57) ^a	48 (46,30 – 49,80) ^a	48 (35,80 – 52) ^a	53 (47,50 – 56,30) ^a	0,109
FE	87,50 (82,50 – 88,80) ^a	80,50 (78,50 – 81,80) ^a	80,50 (67,30 – 84) ^a	85,50 (80,50 – 88,30) ^a	0,109
VEdN	1,70 ± 0,36 ^a	1,69 ± 0,37 ^a	1,67 ± 0,35 ^a	1,71 ± 0,35 ^a	0,917
Ae/Ao	1,75 (1,70 – 2,03) ^a	1,70 (1,63 – 2,00) ^a	1,77 (1,71 – 1,95) ^{ab}	1,65 (1,60 – 1,70) ^b	0,034*
VPul	0,93 ± 0,26 ^a	0,85 ± 0,26 ^a	0,86 ± 0,24 ^a	0,77 ± 0,27 ^a	0,041
PGPul	0,93 ± 0,26 ^a	3,14 ± 1,93 ^a	3,18 ± 1,82 ^a	2,66 ± 1,85 ^a	0,002
VAo	1,00 ± 0,17 ^a	0,97 ± 0,23 ^a	1,15 ± 0,36 ^a	1,32 ± 0,31 ^a	0,177
PGAo	4,24 ± 1,52 ^a	4,10 ± 1,98 ^a	5,77 ± 3,31 ^a	5,45 ± 3,09 ^a	0,156
E	0,97 ± 0,27 ^a	1,00 ± 0,18 ^s	0,94 ± 0,37 ^a	0,95 ± 0,42 ^a	0,951
A	0,79 ± 0,13 ^a	0,77 ± 0,14 ^a	0,85 ± 0,23 ^a	0,79 ± 0,23 ^a	0,682
E/A	1,22 ± 0,19 ^a	1,30 ± 0,13 ^a	1,15 ± 0,42 ^a	1,16 ± 0,31 ^a	0,949
E'	0,09 ± 0,03 ^a	0,09 ± 0,02 ^a	0,09 ± 0,02 ^a	0,07 ± 0,04 ^a	0,618
A'	0,10 (0,08 – 0,12) ^a	0,12 (0,09 – 0,12) ^a	0,09 (0,08 – 0,12) ^a	0,09 (0,07 – 0,10) ^a	0,259
E'/A'	0,96 ± 0,42 ^a	0,88 ± 0,35 ^a	1,02 ± 0,35 ^a	0,88 ± 0,41 ^a	0,158
Vmitral	6,19 (5,99 – 3,36) ^a	5,44 (4,94 – 5,83) ^a	5,71 (5,64 – 5,90) ^a	5,76 (5,17 – 5,94) ^a	0,056
PGmitral	153 (143,3 – 162) ^a	118 (97,7 – 136) ^b	130 (127,1 – 139) ^b	133 (107,2 – 141) ^b	0,035*
Vtricúspide	3,10 (2,54 – 3,19) ^a	2,81 (2,14 – 3,00) ^a	2,36 (2,05 – 2,86) ^a	2,20 (1,09 – 2,46)	0,091
PGtricúspide	38,60 (28,71 – 40,7) ^a	31,60 (18,40 – 35,70) ^a	22,40 (16,86 – 32,60) ^a	19,40 (4,75 – 24,30) ^a	0,091

17 *Indica diferença estatística.

A variável Pro-BNP descritas nas tabelas **Tabela 3.** e **Tabela 4.** não demonstrou diferença estatística significativas ($p > 0,05$) quando comparadas entre os grupos e nem em relação aos tempos nos animais tratados com maleato de enalapril.

Tabela 3 - Valores de Pro-BNP pmol/L de cães com endocardiose de valva mitral classe B2, nos grupos GP e GE em relação aos tempos D0, D15, D30 e D60.

GRUPOS			
VARIÁVEIS	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	p - valor
D0	555 (500 – 692)	631 (500 – 1173)	0,732
D15	586 (500 – 693)	621 (500 – 1085)	0,608
D30	541 (500 – 636)	674 (500 – 1226)	0,608
D60	518 (500 – 567)	516 (500 – 577)	1,000

Tabela 4 - Valores de Pro-BNP pmol/L de cães com endocardiose de valva mitral classe B2, do GE em relação aos tempos D0, D15, D30 e D60.

TEMPO					
VARIÁVEL	D0	D15	D30	D60	p - valor
PRO-BNP	631 (500 – 1173) ^a	621 (500 – 1085) ^a	674 (500 – 1226) ^a	516 (500 – 577) ^a	0,615

A **Tabela 5.**, referente aos valores do método de Simpson realizados na diástole dos dois grupos apresentou diferença estatística significativa apenas no D60 nos parâmetros VdFAE NA ($p = 0,045$), sendo que o GE apresentou uma média de 75,37 (37,30 – 107,15) ml/m² enquanto o GP obteve 32,49 (26,40 – 33,29). Outro parâmetro que mostrou diferença estatística foi o VdFAE MOD A4C NA ($p=0,026$), onde o GE apresentou o valor médio de 33,63 (30,16 – 76,65) ml/m² enquanto o GP obteve 24,53 (21,30 – 27,50) ml/m². Já a **Tabela 6.** que demonstra os valores das variáveis na sístole não apresentou diferença estatística em qualquer dos grupos e em nenhum dos momentos.

- 1 **Tabela 5** - Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras
 2 em diástole, normalizado pelo peso (NP) e pela área de superfície corporal (NA), nos grupos GE e GP ao longo dos tempos D0, D15,
 3 D30 e D60.

VARIÁVEIS	D0		D15		D30		D60	
	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)
CVEd A4C NP (CM/KG)	0,22 (0,19 – 0,45)	0,30 (0,27 – 0,31)	0,26 ± 0,16	0,28 ± 0,05	0,23 (0,20 – 0,27)	0,25 (0,22 – 0,30)	0,29 ± 0,16	0,25 ± 0,03
VdFAE (A-C A4C) NP (ML/KG)	1,45 (0,93 – 2,98)	1,27 (1,04 – 1,62)	1,31 (0,83 – 3,01)	1,57 (1,38 – 1,80)	1,25 (1,03 – 3,10)	1,38 (1,13 – 1,59)	1,79 (1,71 – 3,94)	1,69 (1,48 – 1,86)
AAEd A4C NP (CM²/KG)	0,57 (0,45 – 0,94)	0,63 (0,62 – 0,70)	0,80 ± 0,63	0,70 ± 0,11	0,56 (0,53 – 0,87)	0,66 (0,57 – 0,73)	0,78 (0,60 – 1,00)	0,71 (0,69 – 0,73)
VdFAE MOD A4C NP (ML/KG)	1,16 (0,85 – 2,57)	1,09 (0,96 – 1,32)	1,24 (0,78 – 2,32)	1,23 (1,19 – 1,32)	1,08 (0,84 – 2,69)	1,18 (1,09 – 1,28)	1,51 (1,38 – 3,52)	1,32 (1,24 – 1,42)
CVEd A4C NA (cm/m²)	4,60 (4,21 – 7,00)	5,65 (5,34 – 6,04)	4,94 ± 2,02	5,47 ± 0,93	5,31 ± 1,48	5,20 ± 1,01	5,00 (4,94 – 6,42)	4,89 (4,56 – 5,31)
VdFAE (A-C A4C) NA (ml/m²)	36,68 ± 28,35	24,85 ± 7,40	25,90 (16,91 – 71,27)	30,27 (25,94 – 32,61)	27,31 (20,15 – 74,93)	28,09 (21,73 – 30,37)	75,37 (37,30 – 107,15)*	32,49 (26,40 – 33,29)*
AAEd A4C NA (CM²/M²)	30,98 (20,55 – 45,22)	24,98 (18,42 – 31,19)	12,79 (8,26 – 19,70)	13,13 (12,82 – 14,07)	11,88 (10,93 – 21,30)	12,30 (11,76 – 13,34)	15,54 (13,93 – 23,10)	13,36 (12,54 – 14,36)
VdFAE MOD A4C NA (ML/M²)	12,30 (9,74 – 19,31)	12,45 (11,10 – 14,00)	24,51 (15,82 – 55,17)	23,55 (21,09 – 24,74)	24,12 (16,03 – 59,76)	22,60 (20,47 – 24,52)	33,63 (30,16 – 76,65)*	24,53 (21,30 – 27,50)*

- 4 Abreviações: NP: normalizado pelo peso; NA: normalizado pela área de superfície corporal; CVEd A4C: comprimento do átrio em diástole apical 4 câmaras;
 5 VdFAE (A-C A4C): volume diastólico final do átrio esquerdo; AAEd: área do átrio esquerdo em diástole; MOD: Simpson modificado.

- 1 **Tabela 6** - Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras
 2 em sístole, normalizado pelo peso (NP) e pela área de superfície corporal (NA), nos grupos GE e GP ao longo dos tempos D0, D15,
 3 D30 e D60.

			D0		D15		D30		D60	
VARIÁVEIS			Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)	Enalapril (N = 6)	Placebo (N = 6)
CVes A4C NP (CM/KG)			0,18(0,17–0,20)	0,22(0,21–0,26)	0,23±0,12	0,25±0,05	0,23±0,12	0,24±0,05	0,20(0,16–0,24)	0,25(0,24–0,29)
VsFAE A4C (ML/KG)	(A-C NP)		0,62(0,53–1,25)	0,49(0,44–0,51)	0,39(0,28–1,23)	0,44(0,37–0,66)	0,74(0,42–1,22)	0,45(0,42–0,53)	0,79 (0,45 – 1,34)	0,57 (0,46 – 0,89)
AAEs A4C NP (CM ² /KG)			0,35(0,30–0,51)	0,36(0,30–0,38)	0,33(0,24–0,49)	0,34(0,30–0,45)	0,37(0,30–0,50)	0,34(0,32–0,40)	0,42(0,31–0,54)	0,39(0,36–0,55)
VsFAE A4C NP (ML/KG)	MOD		0,51(0,45–1,12)	0,46(0,38–0,48)	0,37(0,24–1,03)	0,39(0,33–0,58)	0,60(0,37–1,00)	0,39(0,38–0,49)	0,68(0,40–1,11)	0,51(0,42–0,79)
CVes A4C NA (cm/m ²)			4,35±1,39	4,49±0,82	4,49±1,38	4,78±0,90	4,45±1,54	4,64±0,91	4,39 (4,00 – 5,16)	5,00 (4,40 – 5,54)
VsFAE A4C NA (ml/m ²)	(A-C)		13,52(11,10–16,62)	9,20(8,73–9,78)	7,91(5,84–29,21)	8,74(7,41–11,52)	15,63(8,75–29,38)	9,40(8,16–10,38)	18,20(10,31–31,87)	11,78(9,33–16,36)
AAEs A4C NA (cm ² /m ²)			7,45(6,84–11,79)	6,77(6,00–7,45)	6,68(5,05–11,78)	6,48(6,00–8,01)	7,60(6,77–11,85)	6,87(6,61–7,95)	11,74±7,35	8,27±2,31
VsFAE A4C NA (ml/m ²)	MOD		11,31(9,57–18,61)	8,62(7,52–7,08)	7,38(5,09–24,80)	7,72(6,31–10,08)	12,70(7,59–24,38)	8,17(7,32–9,6)	21,23±18,18	11,01±4,97

- 4 Abreviações: NP: normalizado pelo peso; NA: normalizado pela área de superfície corporal; CVes A4C: comprimento do átrio em sístole apical 4 câmaras;
 5 VsFAE (A-C A4C): volume sistólico final do átrio esquerdo; AAEs: área do átrio esquerdo em sístole; MOD: Simpson modificado.

1

2 A **Tabela 7.** demonstrou diferença estatística significativa em diversas variáveis como
 3 VdFAE NP ($p = 0,012^*$); AAEd NP ($p = 0,010^*$); VdFAE MOD NP ($p = 0,012^*$); VdFAE
 4 NA ($p = 0,012^*$); AAEd NA ($p = 0,010^*$); VdFAE MOD NA ($p = 0,012^*$).

5 Nos resultados referentes as médias das variáveis do GE em relação aos tempos
 6 houve diferenças estatísticas ao longo do tempo em diversas variáveis na diástole,
 7 descritas na **Tabela 7.**, porém o mesmo não ocorreu durante a sístole (**Tabela 8**),
 8 onde não houve diferença estatística em nenhuma das variáveis.

9 **Tabela 7** - Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de
 10 valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras em diástole, normalizado pelo peso
 11 (NP) e pela área de superfície corporal (NA), no grupos GE ao longo dos tempos D0,
 12 D15, D30 e D60.

VARIÁVEIS	D0	D15	D30	D60	p-valor
CVEd A4C NP (CM/KG)	0,22 (0,19 – 0,45) ^a	0,20 (0,15 – 0,28) ^a	0,23 (0,20 – 0,27) ^a	0,23 (0,21 – 0,31) ^a	0,079
VdFAE (A-C A4C) NP (ML/KG)	1,45 (0,93 – 2,98) ^a	1,31 (0,83 – 3,01) ^a	1,25 (1,03 – 3,10) ^a	1,79 (1,71 – 3,95) ^b	0,012*
AAEd A4C NP (CM²/KG)	0,57 (0,45 – 0,94) ^a	0,64 (0,40 – 0,83) ^a	0,56 (0,53 – 0,87) ^a	0,78 (0,60 – 1,00) ^b	0,010*
VdFAE MOD A4C NP (ML/KG)	1,17 (0,85 – 2,57) ^a	1,24 (0,78 – 2,33) ^a	1,08 (0,84 – 2,69) ^a	1,51 (1,38 – 3,53) ^b	0,012*
CVEd A4C NA (cm/m²)	4,60 (4,22 – 7,00) ^a	4,45 (3,48 – 5,80) ^a	5,13 (4,24 – 5,49) ^a	5,00 (4,95 – 6,42) ^a	0,122
VdFAE (A-C A4C) NA (ml/m²)	31 (20,60 – 45,20) ^a	25,9 (16,90 – 71,30) ^a	27,30 (20,10 – 74,90) ^a	75,4 (37,30 – 107,20) ^b	0,012*
AAEd A4C NA (CM²/M²)	12,30 (9,74 – 19,30) ^a	12,80 (8,26 – 19,7) ^a	11,90 (10,94 – 21,30) ^a	15,50 (13,93 – 23,10) ^b	0,010*
VdFAE MOD A4C NA (ML/M²)	25,20 (18,60 – 39,00) ^a	24,50 (15,80 – 55,20) ^a	24,10 (16 – 59,80) ^a	33,60 (30,20 – 76,70) ^b	0,012*

13

14

15

16

17

18

1

2 **Tabela 8** - Método uniplanar de Simpson, realizado em cães com endocardiose de
 3 valva mitral classe B2, no corte apical 4 câmaras em sístole, normalizado pelo peso
 4 (NP) e pela área de superfície corporal (NA), no grupos GE ao longo dos tempos D0,
 5 D15, D30 e D60.

VARIÁVEIS	D0	D15	D30	D60	p-valor
CVEs A4C NP (CM/KG)	0,18 (0,17 – 0,20) ^a	0,19 (0,16 – 0,25) ^a	0,18 (0,16 – 0,25) ^a	0,20 (0,16 – 0,24) ^a	0,400
VsFAE (A-C A4C) NP (ML/KG)	0,85 ± 0,50 ^a	0,87 ± 0,91 ^a	1,04 ± 0,95 ^a	1,20 ± 1,18 ^a	0,362
AAEs A4C NP (CM²/KG)	0,35 (0,30 – 0,51) ^a	0,33 (0,24 – 0,49) ^a	0,37 (0,30 – 0,50) ^a	0,42 (0,31 – 0,54) ^a	0,144
VsFAE MOD A4C NP (ML/KG)	0,51 (0,45 – 1,13) ^a	0,37 (0,24 – 1,03) ^a	0,60 (0,37 – 1,00) ^a	0,68 (0,40 – 1,11) ^a	0,477
CVEd A4C NA (cm/m²)	4,13 (3,68 – 4,24) ^a	4,15 (3,70 – 5,18) ^a	4,09 (3,48 – 5,23) ^a	4,39 (4,01 – 5,17) ^a	0,172
VsFAE (A-C A4C) NA (ml/m²)	13,52 (11,10 – 19,60) ^a	7,92 (5,84 – 29,20) ^a	15,63 (8,75 – 29,40) ^a	18,20 (10,31 – 31,90) ^a	0,494
AAEs A4C NA (CM²/M²)	7,46 (6,84 – 11,80) ^a	6,68 (5,05 – 11,80) ^a	7,61 (6,78 – 11,90) ^a	9,55 (7,21 – 12,70) ^a	0,102
VsFAE MOD A4C NA (ML/M²)	11,32 (9,57 – 18,60) ^a	7,38 (5,10 – 24,80) ^a	12,70 (7,60 – 24,40) ^a	15,54 (9,23 – 26,40) ^a	0,597

6

7

8

9

10

11

12

13

14

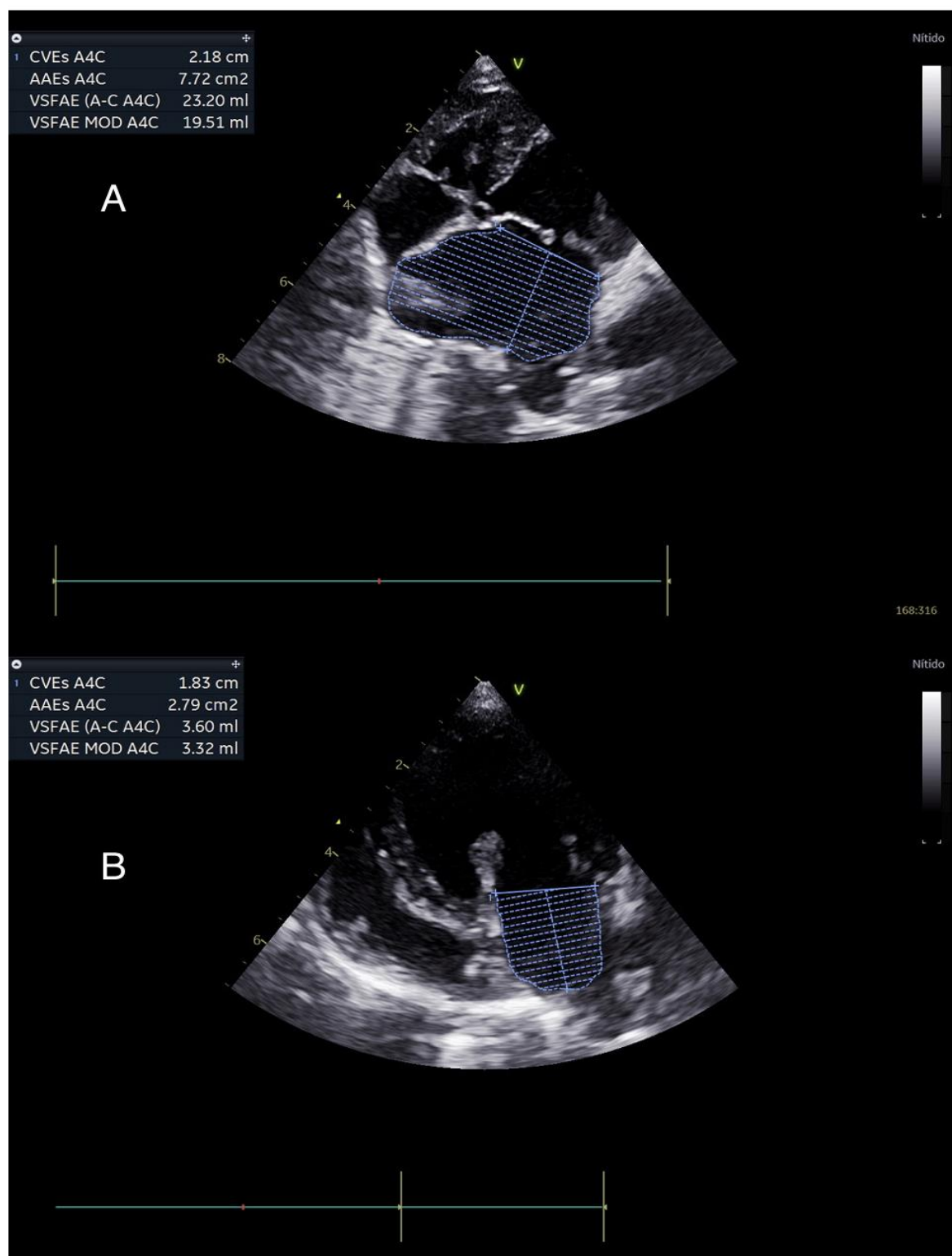
15

16

17

18

- 1 **Figura 2** – Método uniplanar de Simpson, realizada na projeção apical de quatro
2 câmaras, em cão com endocardiose de valva mitral classe B2, ao final da diástole e
3 sístole atriais no D30.



4

5

Descrição: A: diástole atrial; B: sístole atrial. **Fonte:** a própria autora.

5. Discussão

Foi observada uma sutil redução da relação Ae:Ao, além de PG mitral no D60 do GE em relação ao D0, que pode ser explicado devido a capacidade de vasodilatação periférica da medicação, o que sugere eficácia no tratamento com o maleato de enalapril, indo de encontro com o estudo de Atkins e colaboradores realizado em 2007, que evidenciou atraso no início da ICC em cães tratados com iECA na dose de 0,5 mg/kg por dia, entretanto, sugeriu que seu efeito parece ser melhor em certas subpopulações de cães em relação a população geral.

Em contrapartida um estudo de realizado por Kvart e colaboradores em 2002 acompanhou cães, da raça Cavalier Kings Charles, que possuíam DDVM, durante cinco anos, e concluiu que mesmo nos que apresentavam cardiomegalia ao início do tratamento com o iECA não houve prevenção da ICC. Já em 2021 Donati e colaboradores avaliaram o uso dos iECAs em cães com DDVM pré-clínica e concluíram que, em pacientes que já apresentam cardiomegalia (B2), por mais que seja segura, a administração desse fármaco resulta em pouca ou nenhuma diferença no risco de desenvolver uma ICC (DONATI et al., 2021), não diferindo muito dos resultados obtidos em 2002.

Uma pesquisa publicada em 2024 (STAVEREN; MUIS; SZATMÁRI, 2024) que teve como objetivo avaliar, por meio de uma enquete, como os veterinário da Bélgica e Holanda estavam tratando pacientes portadores de DDVM de diversas classes, concluiu, especificamente nos pacientes B2, que 81% dos profissionais optaram pela monoterapia com o pimobendan enquanto apenas 1% optou pela monoterapia como o iECA, sendo que o restante escolheu por uma terapia combinada, incluindo alguns diuréticos ou nenhuma medicação. Isso mostra que o uso do iECA nos B2 vem decrescendo.

No estudo QUEST (HAGGSTROM et al., 2013) realizado em 2013 os pesquisadores compararam o tratamento de pacientes portadores de DDVM em que um grupo recebeu pimobendam e o outro iECA e concluíram que ambos proporcionavam qualidade de vida similar aos animais, porém o pimobendam oferecia um período de tempo maior sem os sinais da ICC quando comparada a segunda medicação.

Foi possível observar na atual pesquisa que mesmo se tratando de pacientes B2, que apresentam algum grau de remodelamento cardíaco detectado pelo ecocardiograma, os valores de Pro-BNP encontravam-se dentro dos valores de referência em todos os momentos e em ambos os grupos. Um trabalho realizado por Hori e colaboradores (2008) demonstrou o aumento gradual do Pro-BNP, em sobrecargas crônicas, que estava também relacionado com o período de tempo, no caso desse estudo de 2008 os animais foram avaliados durante seis meses. Pensando nisso o resultado obtido no presente estudo pode se justificar em virtude ao baixo numero de animais e curto período em que foram avaliados, tendo em mente que grande parte foi diagnosticada no momento inicial da pesquisa não havendo histórico prévio da valvulopatia.

Os aumentos de pro-BNP e da silhueta cardíaca estão relacionados negativamente com a sobrevida do paciente. Existem relatos também de que pacientes com DDVM pré-clínica com o aumento de 1500 pmol/L desse neuro-hormônio na circulação apresentavam cerca de seis vezes mais chances de evoluir para uma ICC dentro de três a seis meses quando comparados com animais com os valores normais (OYAMA, 2015). Portanto pensando em seu valor prognóstico seria ideal fazer o acompanhamento desses pacientes por um período de tempo mais longo.

A classificação, evolução e prognóstico dessa doença pode ser estimada por meio de alguns parâmetros, sendo um deles a relação Ae:Ao utilizada rotineiramente, porém esse método pode subestimar o tamanho do AE já que realiza a mensuração em uma única extensão do corpo atrial, em contrapartida os métodos de mensuração de área e volume, como é o caso do método de Simpson, mais indicado por sua maior precisão e capacidade de detectar mudanças sutis dessas câmaras, deveriam ser mais estudados e utilizados na rotina clínica. O método de Simpson nos permite uma estimativa mais precisa do AE, já que é uma estrutura tridimensional que pode remodelar de maneira disforme, e quando associada a outros achados do ecocardiograma nos permite uma avaliação cardiológica mais completa (FARNCO, 2014). Um estudo realizado em 2010 (WES et al., 2010) analisou o método de Simpson em dobermans com cardiomiopatia dilatada oculta na tentativa de obter um diagnóstico precoce dessa doença, e concluiu que esse método é eficiente e capaz de detectar alterações precocemente sendo superior ao modo M.

1 Sabe-se que o VAE (volume atrial esquerdo) e a área atrial possuem alta
2 correlação com o peso corporal do animal, como foi descrito por Franco (2014), e por
3 esse motivo os valores desse estudo foram indexados a ASC, ao contrário da relação
4 Ae:Ao que não apresenta essa mesma correlação de acordo com Prada et al. (2012).

5 A Sociedade Americana de Ecocardiografia recomenda a utilização do método
6 de Simpson para a mensuração do volume atrial em humanos e descreve a
7 possibilidade de realizar o método uniplanar, onde apenas um plano é avaliado, porém
8 ressalta que comparado ao biplanar o primeiro tende a ser 1 a 2 ml/m² menores do
9 que o segundo (LANG et al., 2015). Os dados deste estudo sugerem que o método
10 uniplanar de Simpson, ao contrario da ecocardiografia convencional, sugeriu uma
11 sobrecarga do AE, o que difere dos resultados esperados. Isso poderia ser explicado
12 pelo fato do método uniplanar ter sido empregado em imagens realizadas na rotina,
13 que não estavam sendo feitas especificamente para esse fim, podendo não estar
14 perfeitamente alinhadas.

15 Franco demonstrou em seu estudo de 2014 que o alinhamento das imagens
16 pode influenciar os resultados, por alterar o formato da câmara cardíaca, portanto as
17 imagens devem ser realizadas por um profissional experiente. Algumas diferenças nas
18 variáveis podem ser explicadas justamente por esse motivo, visto que o método de
19 Simpson não é empregado na rotina clínica e consequentemente a experiência ao
20 utilizá-lo é menor, uma vez que além de boa qualidade de imagem também faz-se
21 necessária uma demarcação precisa dos bordos atriais e qualquer rotação na imagem
22 pode alterar seu resultado.

23 Um estudo realizado em humanos em 2018 por MYHR e colaboradores
24 analisou a reprodutibilidades de alguns métodos 2D e 3D, dentre eles o uniplanar de
25 Simpson, e teve como resultado que quando aplicados intra-examinador esses
26 métodos apresentavam variabilidade menor do que quando aplicados inter-
27 examinador, além disso observaram também que examinadores mais experientes
28 tendiam a apresentar menor variabilidade nos resultados, demonstrando a
29 importância do profissional treinado, o que vai de encontro com Franco.

30 Apesar das várias vantagens do método de Simpson em relação ao parâmetro
31 linear de relação Ae:Ao relatadas em literatura, ainda não existem valores de
32 referência genéricos deste método para o AE, apesar de alguns estudos

1 determinarem valores para raças como Salukis, Whippets e o Boxer (SMETS,
2 DAMINET, WESS, 2013; SECKERDIECK et al., 2015).

3 Um trabalho de 2021 determinou intervalos de referência de medidas
4 volumétricas do VE para cães (WEES, BAUER, KOPP, 2021.), por isso ainda não
5 pode ser utilizado na rotina clínica como substituição do método linear, apenas como
6 método complementar. Além disso um software específico é necessário para sua
7 realização e as imagens devem estar muito bem alinhadas, não sendo possíveis em
8 todos os pacientes da rotina, pois muitos são agitados ou agressivos, tornando-se
9 uma medida nada prática.

10 Com base nos achados desse estudo entende-se que o maleato de enalapril
11 pode ser usado no tratamento dos pacientes com endocardiose de valva mitral classe
12 B2, pois melhora alguns dos parâmetros ecocardiográficos além de diminuir o AE,
13 porém seus resultados só foram evidentes por volta do D60, ou seja, com cerca de
14 dois meses de tratamento, não sendo a primeira escolha quando comparado ao
15 pimobendan (HAGGSTROM et al., 2013), ainda que seja uma escolha viável para
16 animais e tutores que possuam restrições ao seu uso.

17 Atkins e colaboradores (2007) já apresentaram a hipótese de que o maleato de
18 enalapril é um fármaco seguro e quando administrado de forma crônica na dose
19 aproximada de 0,5 mg/kg por dia em cães com insuficiência valvar compensada
20 moderada a grave, leva a um atraso singelo no início dos sinais clínicos da ICC. Os
21 animais do grupo enalapril desse estudo não apresentaram sinais de
22 descompensação durante o período de 60 dias e suas funções renais se mantiveram
23 inalteradas

24 O pro-BNP não pôde ser utilizado no auxílio do diagnostico dos pacientes B2
25 nesse caso, uma vez que não se apresentou aumentado em nenhum dos momentos,
26 porém não deve ser descartado pois é capaz de nos auxiliar nos casos em que existe
27 um aumento desse parâmetro, nos fornecendo dados importantes sobre prognóstico,
28 predição da ICC e nos ajudando na diferenciação de sinais de alteração cardíacas e
29 respiratórias.

30 O método uniplanar de Simpson foi escolhido para ser realizado nesse estudo
31 pois a projeção utilizada (apical quatro câmaras) é a mesma utilizada na rotina clínica

para mensurações na ecocardiografia convencional, em contrapartida o método biplanar emprega também a projeção duas câmaras, “corte” este que não é usual na rotina clínica veterinária. Pensando nisso, o método uniplanar seria o mais viável, porém nesse estudos os dados da ecocardiografia convencional diferiram daqueles apresentados pelo método uniplanar, muito provavelmente devido ao posicionamento das imagens salvas na ecocardiografia convencional, que frequentemente não estão perfeitamente alinhadas ou não possuem qualidade adequada devido ao perfil dos pacientes, nessa pesquisa por exemplo foram utilizados apenas pacientes B2, saudáveis, sem sinais clínicos, ativos e não foram realizadas sedações ou anestésias o que condiz com o dia a dia na profissão. Por esse motivo o método de Simpson continua sendo inviável para realização na rotina e continua como uma ferramenta complementar para pesquisas.

Em conclusão, o método uniplanar de Simpson ainda não está pronto para ser utilizado na rotina clínica com o intuito de avaliar o átrio esquerdo de paciente com endocardiose classe B2, o maleato de enalapril é capaz de reduzir o tamanho do átrio esquerdo e melhorar parâmetros ecocardiográficos desses mesmos pacientes e por fim o NT-pro-BNP não foi capaz de auxiliar no diagnóstico da doença, nessa classe em específico, nesse estudo.

Sobre as limitações do estudo, o período de acompanhamento poderia ter sido maior nos permitindo assim um resultado diferente nas dosagens de Pro-BNP, além do material escasso sobre o método de Simpson uniplanar para comparação de resultados.

Declaração de contribuição e créditos autorais

Valéria Ferraz Tutida: Escrita – revisão & edição, Escrita – rascunho original, Administração do projeto, Metodologia, Investigação, Análise formal e Coleta de dados. **Douglas Magalhães Silva:** Coleta de dados, Metodologia. **Tayná Mesias Martinelli:** Coleta de dados, Metodologia. **Patrick Eugênio Luz:** Metodologia. **Karina Keller Marques da Costa Flaiban:** Coleta de dados, Validação, Metodologia, Análise formal. **Fábio Nelson Gava:** Supervisão, Recursos, Metodologia, Aquisição de fundos, Coleta de dados, Contextualização.

1

2 **Declaração de conflito de interesses**

3 Os autores declaram não haver conflito de interesses.

4

5 **Agradecimentos**

6 Agradecemos ao programa de pós-graduação em Ciência Animal, a Universidade
7 Estadual de Londrina (UEL), aos tutores e pacientes que participaram desse estudo,
8 a todos que contribuíram de alguma forma.

9

10 **Referências**

- 11 Atkins, C. E., Keene, B. W., Brown, W. A., Coats, J. R., Crawford, M. A., DeFrancesco,
12 T. C., Edwards, N. J., Fox, P. R., Lehmkuhl, L. B., Luethy, M. W., Meurs, K. M., Petrie,
13 J.-P., Pipers, F. S., Rosenthal, S. L., Sidley, J. A., & Straus, J. H. (2007). Results of
14 the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs
15 chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral
16 valve insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(7),
17 1061–1069. <https://doi.org/10.2460/javma.231.7.1061>
- 18 Donati, P., A. Tarducci, Zanatta, R., Verdier, N., G. Belerenian, Cordero, I., Villalta, C.,
19 Franco, J., & L. Tarragona. (2021). Angiotensin-converting enzyme inhibitors in
20 preclinical myxomatous mitral valve disease in dogs: systematic review and meta-
21 analysis. *the Journal of Small Animal Practice/Journal of Small Animal*
22 *Practice*, 63(5), 362–371. <https://doi.org/10.1111/jsap.13461>
- 23 Franco, R. (2014). Mensuração do volume atrial esquerdo pelo método biplanar de
24 Simpson, em cães portadores de doença mixomatosa da valva mitral. Tese –
25 doutorado. 132p.
- 26 Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal*
27 *of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103–126. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.001>
- 28 Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M.,
29 Gavaghan, B., Kresken, J. -G., Patteson, M., Åblad, B., Bussadori, C. M., Glaus, T.,
30 Kovačević, A., Rapp, M., Santilli, R. A., Tidholm, A., Eriksson, A., Belanger, M. C., &
31 Deinert, M. (2013). Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic,
32 Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Myxomatous Mitral Valve
33 Disease Receiving Pimobendan or Benazepril: The QUEST Study. *Journal of*
34 *Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1441–1451. <https://doi.org/10.1111/jvim.12181>
- 35 Häggström, J., Duelund Pedersen, H., & Kvart, C. (2004). New insights into
36 degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small*
37 *Animal Practice*, 34(5), 1209–1226. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.05.002>

- 1 Häggström, J., Höglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and
2 prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small*
3 *Animal Practice*, 50, 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00800.x>
- 4 Hori, Y., Tsubaki, M., Katou, A., Ono, Y., Yonezawa, T., Li, X., Higuchi, S.I., (2008).
5 Evaluation of NT-pro BNP and CT-ANP as markers of concentric hypertrophy in dogs
6 with a model of compensated aortic stenosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*
7 22, 1118–1123.
- 8 Hsue, W., & Visser, L. C. (2020). Reproducibility of echocardiographic indices of left
9 atrial size in dogs with subclinical myxomatous mitral valve disease. *Journal of*
10 *Veterinary Internal Medicine*, 34(5), 1779–1786. <https://doi.org/10.1111/jvim.15850>
- 11 Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V.
12 L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus
13 guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in
14 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140.
15 <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>
- 16 Kwart, C., Häggström, J., Pedersen D., Hansson K., Eriksson A., Järvinen A., Tidholm
17 A., Bsenko K., Ahlgren E., Ilves M., Ablad B., Falk T., Bjerkfås E., Gundler S., Lord,
18 P., Wegeland G., Corfitzen E.A.J. (2002). Efficacy of Enalapril for Prevention of
19 Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic
20 Mitral Regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16. 80-88
- 21 Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf
22 F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P.; Muraru D., Picard M.H.,
23 Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J. (2015).
24 Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults:
25 An Update from the American Society of Echocardiography and the European
26 Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular*
27 *Imaging*, 16. doi:10.1093/ehjci/jev014
- 28 Li, Q., Heaney, A., Langenfeld-McCoy, N., Boler, B. V., & Laflamme, D. P. (2019).
29 Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early preclinical
30 myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36
31 dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2169-1>
- 32 Lempek, M.R., Veado, J.C.C., Rosa, D.B.S.K., Tassini, L.E.S., Melo MM. (2015).
33 Síndrome Cardiorrenal – Revisão de Literatura. *Medvop - Revista Científica de*
34 *Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 13(43); 90-96.
- 35 Myhr, K. A., Pedersen, F. H. G., Kristensen, C. B., Visby, L., Hassager, C., &
36 Mogelvang, R. (2018). Semi-automated estimation of left ventricular ejection fraction
37 by two-dimensional and three-dimensional echocardiography is feasible, time-efficient,
38 and reproducible. *Echocardiography*, 35(11), 1795–1805.
39 <https://doi.org/10.1111/echo.14112>
- 40 Oyama, M. A. (2015). Using Cardiac Biomarkers in Veterinary Practice. *Clinics in*
41 *Laboratory Medicine*, 35(3), 555–566. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.005>
- 42 Prada, D. G.; Oliveira, V. M. C.; Larsson, M. H. M. A.; Yamaki, F. L. (2012) Avaliação
43 ecocardiográfica do átrio esquerdo de cães sadios por meio do modo-M

convencional e do modo bidimensional. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia, 64(3), 585-592.

Seckerdieck M., Holler, P., Smets, P., & Wess, G. (2015). Simpson's method of discs in Salukis and Whippets: Echocardiographic reference intervals for end-diastolic and end-systolic left ventricular volumes. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.08.002>

Smets, P., Daminet, S., & Wess, G. (2013). Simpson's Method of Discs for Measurement of Echocardiographic End-Diastolic and End-Systolic Left Ventricular Volumes: Breed-Specific Reference Ranges in Boxer Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 116–122. <https://doi.org/10.1111/jvim.12234>

Staveren M.D.B., Muis, E., & Szatmári V. (2024). Self-Reported Utilization of International (ACVIM Consensus) Guidelines and the Latest Clinical Trial Results on the Treatment of Dogs with Various Stages of Myxomatous Mitral Valve Degeneration: A Survey among Veterinary Practitioners. *Animals*, 14(5), 772–772. <https://doi.org/10.3390/ani14050772>

Wess, G., Bauer, A., & Kopp, A. (2021). Echocardiographic reference intervals for volumetric measurements of the left ventricle using the Simpson's method of discs in 1331 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 724–738. <https://doi.org/10.1111/jvim.16089>

Wess, G., Mäurer, J., Simak, J., & Hartmann, K. (2010). Use of Simpson's Method of Disc to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1069–1076. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0575.x>

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método uniplanar de Simpson, ainda não pode ser utilizado na rotina clínica para a avaliação do átrio esquerdo nos pacientes com endocardiose de valva mitral classe B2, já que são necessárias imagens muito bem alinhadas e de boa qualidade além de um software específico para sua realização. O método de Simpson apesar de já ser realizado na medicina veterinária em pesquisas ainda precisa de avanços antes de ser introduzido na rotina clínica.

O maleato de enalapril é capaz de reduzir o tamanho do átrio esquerdo e melhorar alguns parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com endocardiose de valva mitral classe B2.

O NT-pro-BNP não foi capaz de auxiliar na investigação diagnóstica da DDVM em pacientes B2 deste estudo.

ANEXOS

ANEXO A

Aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais.



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 082/2023

Londrina, 26 de julho de 2023.

Prezado(a) professor(a),

Certificamos que o projeto intitulado: **“Estudo de eficácia do pimobendand em pacientes com doença degenerativa crônica mitral classe B2”** protocolo CEUA nº 028.2023 sob a responsabilidade de **Fábio Nelson Gava** que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/Uel) no dia **25/07/2023**.

Este projeto tem por objetivo realizar um estudo amplo sobre a terapêutica com pimobendand em cães com endocardiose de valva mitral Classe B2. **Grau de invasividade: G12.**

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa científica
Vigência da autorização	01/08/2023 a 31/12/2024
Espécie/ linhagem/ raça	Cão
Nº de animais	60
Peso/ Idade	5-20 kg / adulto
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Pacientes caninos do Hospital Veterinário da UEL.
Amostras a serem coletadas	Sangue

Cumpre orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/Uel anteriormente à execução das modificações.

Em cumprimento às exigências do CONCEA, em até 30 dias da finalização do projeto de pesquisa ou extensão envolvendo o uso de animais (verificar período de vigência expresso neste ofício), é necessário encaminhar relatório da descrição de uso de animais para ceua@uel.br conforme modelo disponível no site da CEUA: <http://www.uel.br/comites/ceua/pages/relatorio-de-projetos.php>.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo-me, cordialmente,


 Profª Drª Patricia Chimin Perandini
 Coordenadora da CEUA/Uel

Ilmo. Sr. Prof. Dr. Fábio Nelson Gava
Coordenador do Projeto

C/C para a Chefia do Departamento de Clínicas Veterinárias/CCA

C/C para a Direção de Centro de Ciências Agrárias/CCA

C/C para o Hospital Veterinário/CCA

ANEXO B

Normas para publicação

Form of papers

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.