



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GEOVANNA SANTANA BENEDITO

**CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA EM CÃES:
ECODOPPLERCARDIOGRAFIA E DIFERENÇAS ENTRE
MACHOS E FÊMEAS**

Londrina
2022

GEOVANNA SANTANA BENEDITO

**CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA EM CÃES:
ECODOPPLERCARDIOGRAFIA E DIFERENÇAS ENTRE
MACHOS E FÊMEAS**

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
2022

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

S232 Santana Benedito, Geovanna.
CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA EM CÃES: :
ECODOPPLERCARDIOGRAFIA E DIFERENÇAS ENTRE MACHOS E
FÊMEAS / Geovanna Santana Benedito. - Londrina, 2022.
60 f. : il.

Orientador: Fábio Nelson Gava.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Cardiomiopatia hipertensiva, Função diastólica. - Tese. I. Nelson Gava, Fábio. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619

GEOVANNA SANTANA BENEDITO

**CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA EM CÃES:
ECODOPPLERCARDIOGRAFIA E DIFERENÇAS ENTRE
MACHOS E FÊMEAS**

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

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

Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves
Carvalho
Universidade Federal de Goiás - UFG

Profa. Dra. Maria Isabel Mello Martins
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 23 de fevereiro de 2022.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meus pais, Genice E. de Santana Benedito e Manoel Luiz Benedito, pelo apoio e pelo esforço em me proporcionar tudo o que me foi necessário durante toda a minha formação.

Ao meu noivo, Eduardo Morro Rossi, por compreender e apoiar minhas decisões e estar sempre ao meu lado mesmo com a distância.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fábio Nelson Gava, por tudo que me ensinou, por estar sempre disposto a ouvir e aconselhar, e pela amizade.

Aos pacientes que contribuíram para a realização deste trabalho. Aos proprietários e animais que compuseram o grupo controle, pela especial disponibilidade.

Aos meus colegas de mestrado Ana Paula Maingué e Patrick Eugênio Luz pela parceira e pelo auxílio.

Aos residentes e plantonistas de todos os setores do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (HV UEL): Clínica médica, clínica cirúrgica, TAC, anestesiologia e diagnóstico por imagem, por sempre me avisarem sobre os pacientes com DRC que estavam em atendimento. Aos residentes por estarem sempre dispostos a me auxiliarem nas coletas e na contenção dos pacientes durante os exames. Um agradecimento especial à residente Aline Staudt, por me ajudar inclusive fora de horário, durante as avaliações dos pacientes do grupo controle.

À equipe do Laboratório de Patologia clínica (residentes, técnicos e professores) pela disponibilidade em realizar os exames dos pacientes do meu trabalho. Agradeço especialmente à residente Carolina Aparecida Milhorine, pela disponibilidade em processar minhas amostras.

Às Profs. Dras. Maria Isabel Mello Martins e Karina Keller Marques da Costa Flaiban, pela disponibilidade em participar da banca de qualificação e pelas sugestões. Agradeço ainda à professora Karina pelo auxílio na escrita da metodologia do trabalho. Às Profs. Dras. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho e Maria Isabel Mello Martins pelo aceite em participar da banca de defesa.

À CAPES pela bolsa de estudos concedida, assim como à Universidade Estadual de Londrina e ao Programa de pós-graduação em Ciência Animal.

“ Não se entregue aos sonhos de ter o que
você não tem, mas calcule a principal das
bênçãos que você possui, e então, felizmente,
lembre-se de como você ansiaria por elas se
não fossem suas. ”

Marco Aurélio

BENEDITO, Geovanna Santana. **Cardiomiopatia hipertensiva em cães: ecodopplercardiografia e diferenças entre machos e fêmeas.** 2022. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é a principal causa de hipertensão arterial sistêmica (HAS) nos cães. O coração é um dos órgãos-alvos da hipertensão, podendo gerar a cardiomiopatia hipertensiva. Assim, objetivou-se caracterizar as alterações ecocardiográficas de cães com HAS secundária à DRC e, caracterizar as possíveis diferenças em decorrência do gênero e do estado reprodutivo das fêmeas. Este é um estudo transversal, no qual foram avaliados quarenta e um cães, sendo vinte e dois saudáveis compondo o grupo controle (GC) e dezenove com HAS secundária à DRC (GHAS), os grupos foram subdivididos em subgrupos de machos (GM) e fêmeas (GF) e as fêmeas em castradas e não castradas. Foram realizados aferição da pressão arterial sistêmica (PAS) pelo método Doppler vascular, exames laboratoriais (creatinina, ureia, fósforo, urinálise e relação proteína/creatinina urinária (UPC)) e ecocardiografia convencional, os exames foram realizados no dia da admissão do paciente. As mensurações foram realizadas pelo mesmo avaliador e em triplicata. Os valores de PAS, dos parâmetros ecocardiográficos e de exames laboratoriais foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e posterior teste t (para comparação entre os animais normotensos e hipertensos) e análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey para comparação entre os subgrupos, para as variáveis que apresentaram distribuição paramétrica. Para as variáveis que apresentaram distribuição não paramétrica realizou-se teste de Mann Whitney. Ademais, foi realizada correlação de Pearson entre os valores de PAS e as variáveis ecocardiográficas e correlação de Spearman entre os valores de PAS e valores de UPC. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi menor que 0,05. A média de idade dos cães do GHAS foi $10,47 \pm 1,06$ anos de idade e a média de idade dos cães do GC foi $9 \pm 0,52$ anos de idade, não havendo diferença entre os grupos. Observou-se que não houve diferença significativa na PAS entre os subgrupos (machos vs fêmeas e fêmeas castradas vs não castradas) de pacientes hipertensos e normotensos. Observou-se ainda que cães hipertensos apresentam maiores valores de espessura de septo interventricular em diástole (ESIVDN) e parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (EPLVEDN) normalizados pelo peso em comparação com os cães saudáveis (ESIVDN. GC: $0,52 \pm 0,01$; GHAS: $0,63 \pm 0,03$; $p=0,0023$) (EPLVEDN. GC: $0,48 \pm 0,01$; GHAS: $0,60 \pm 0,03$; $p<0,0001$). Cães machos hipertensos apresentaram maiores valores de ESIVDN e de EPLVEDN em comparação com as fêmeas hipertensas (ESIVDN. GM: $0,70 \pm 0,04$; GF: $0,57 \pm 0,04$; $p<0,05$) (EPLVEDN. GM: $0,68 \pm 0,03$; GF: $0,54 \pm 0,03$; $p<0,01$). Não houve diferença estatística na análise da função diastólica entre os grupos e subgrupos. Assim como não houve diferença estatística para as mensurações ecocardiográficas na comparação de fêmeas castradas e não castradas. Observou-se correlação positiva significativa entre os valores de PAS e os valores de EPLVEDN e UPC. Conclui-se que cães com HAS secundária à DRC apresentam remodelamento miocárdico ventricular esquerdo, porém, a disfunção diastólica não foi confirmada. Conclui-se que machos hipertensos apresentam maior grau de remodelamento miocárdico do que

fêmeas e que o fato de serem castradas não interfere a interfere na patogenia da cardiomiopatia hipertensiva em cães.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertensiva; Função diastólica; Diferenças sexuais.

BENEDITO, Geovanna Santana. **Hypertensive cardiomyopathy in dogs: echodopplercardiography and differences between males and females.** 2022. 60 p. Dissertation (Master's degree in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is the main cause of systemic arterial hypertension (SAH) in dogs. The heart is one of the target organs of hypertension, which can lead to hypertensive cardiomyopathy. Thus, the objective was to characterize the echocardiographic changes in dogs with SAH secondary to CKD and to characterize possible sexual differences and reproductive status of females. This is a cross-sectional study, where forty-one dogs were evaluated, being twenty-two healthy ones composing the control group (CG) and nineteen with SAH secondary to CKD (GHAS), the groups were subdivided into subgroups of males (GM) and females (GF) and females in spayed and non-spayed. Systemic blood pressure (SBP) was measured by vascular Doppler method, laboratory tests (creatinine, urea, phosphorus, urinalysis and urinary protein/creatinine ratio (UP:C)) and conventional echocardiography, the examinations were performed on the day of patient admission. The measurements were performed by the same evaluator in triplicate. The values of SBP, echocardiographic parameters and laboratory tests were submitted to the Shapiro-Wilk normality test and subsequent t test (for comparison between normotensive and hypertensive animals) and analysis of variance (ANOVA) and Tukey test for comparison between the subgroups, for the variables that presented parametric distribution. For the variables that presented non-parametric distribution, the Mann Whitney test was performed. In addition, Pearson's correlation was performed between SBP values and echocardiographic variables, and Spearman's correlation between SBP values and UPC values. Differences were considered significant when the P value was less than 0.05. The mean age of the dogs in the GHAS was 10.47 ± 1.06 years old and the mean age of the dogs in the GC was 9 ± 0.52 years old, with no difference between the groups. It was observed that SBP values did not vary between the subgroups (males vs females and spayed females vs non-spayed females) of hypertensive and normotensive patients. It was also observed that hypertensive dogs had higher values of interventricular septum thickness in diastole (IVSdn) and left ventricular free wall in diastole (LVPWdn) normalized by weight compared to healthy dogs (IVSdn. GC: 0.52 ± 0.01 cm; GHAS: 0.63 ± 0.03 cm; $P=0.0023$) (LVPWdn. GC: 0.48 ± 0.01 cm; GHAS: 0.60 ± 0.03 cm; $P<0.0001$). Hypertensive male dogs showed higher values of IVSdn and LVPWdn, compared to hypertensive females (IVSdn. GM: 0.70 ± 0.04 cm; GF: 0.57 ± 0.04 cm; $P<0.05$) (LVPWdn. GM: 0.68 ± 0.03 cm; GF: 0.54 ± 0.03 cm; $P<0.01$). There was no statistical difference in the analysis of diastolic function between groups and subgroups and no statistical difference for any echocardiographic measurement when the subgroups of spayed and non-spayed females were evaluated. There was a significant positive correlation between SBP values and EPLVEDN and UPC values. It is concluded that hypertensive dogs present left ventricular myocardial remodeling, but diastolic dysfunction was not confirmed. It is concluded that hypertensive males have a highest degree of ventricular remodeling than females and that the fact of being neutered does not interfere with the pathogenesis of hypertensive cardiomyopathy in dogs.

Key words: Hypertensive cardiomyopathy; Diastolic function; Sex differences.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Valores de pressão arterial sistêmica de cães hígdos e normotensos (GC) e com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS), categorizados pelo gênero e estado reprodutivo das fêmeas45
- Tabela 2** – Variáveis ecocardiográficas de cães com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS) e de cães hígdos e normotensos (GC)46
- Tabela 3** – Variáveis ecocardiográficas de cães hígdos e normotensos (GC) e com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS), categorizados pelo gênero.47
- Tabela 4** – Variáveis ecocardiográficas de cadelas com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS) e de cadelas hígdas e normotensas (GC), categorizadas em castradas e não castradas.....47
- Tabela 5** – Avaliação da função diastólica de cães com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS) e de cães hígdos e normotensos (GC)48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Hormônio antidiurético
AE/Ao	Relação átrio esquerdo/aorta
Ao	Diâmetro da aorta
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEDN	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado pelo peso
DIVEs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
DMVM	Doença mixomatosa valvar mitral
DRA	Doença renal aguda
DRC	Doença renal crônica
DTI	Doppler tecidual
EPLVED	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
EPLVEDN	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole normalizada pelo peso
EPLVEs	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole
ESIVd	Espessura do septo interventricular em diástole
ESIVDN	Espessura do septo interventricular em diástole normalizada pelo peso
ESIVs	Espessura do septo interventricular em sístole
FE	Fração de ejeção
FS	Fração de encurtamento
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
hCG	Gonadotrofina coriônica humana

HV-UDEL	Hospital Veterinário Da Universidade Estadual de Londrina
iECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IRA	Injúria renal aguda
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
LH	Hormônio luteinizante
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistêmica
SIV	Septo interventricular
SNAS	Sistema nervoso autônomo simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRD	Sem raça definida
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UPC	Razão proteína/creatinina urinária
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA	17
2.2	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	19
2.3	CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA E FUNÇÃO DIASTÓLICA	22
2.4	DIFERENÇAS SEXUAIS E A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	26
3	REFERÊNCIAS	30
4	HIPÓTESES	35
5	OBJETIVOS	36
5.1	OBJETIVO GERAL	36
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
6	ARTIGO	37
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
	ANEXO 1	58

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial sistêmica (PAS) e pode ser classificada clinicamente em hipertensão primária, secundária ou situacional (ACIERNO et al., 2018). A hipertensão primária caracteriza-se por um desequilíbrio entre o débito cardíaco e a resistência vascular, sem etiologia conhecida e é rara em cães e gatos. A hipertensão secundária pode ser definida como uma elevação da PAS decorrente de uma doença sistêmica ou de medicação (CAIN; KHALIL, 2002). Cães geralmente apresentam HAS secundária às doenças renais (principalmente), hiperadrenocorticismo, *Diabetes mellitus*, hiperaldosteronismo e feocromocitoma (ACIERNO et al., 2018).

A doença renal crônica (DRC) é a doença renal mais frequente do cão, sendo mais comum em pacientes geriátricos. Da maneira com que ocorre perda de néfrons funcionais, acontece diminuição da taxa de filtração glomerular, culminando com o surgimento de azotemia (aumento de ureia e creatinina) e uremia (RODRÍGUEZ, 2012). A DRC pode ser estadiada de acordo com a concentração sérica de creatinina e subestadiada de acordo com a presença ou ausência de proteinúria e hipertensão, segundo a *International Renal Interest Society* (IRIS, 2019).

Atualmente, dentre os métodos não invasivos de aferição de PAS, o Doppler vascular tem sido bastante utilizado, com valores fidedignos, desde que a mensuração seja realizada de acordo com as recomendações descritas no último consenso sobre hipertensão do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACIERNO et al., 2018). Esse mesmo consenso descreveu a importância da aferição da PAS, devido à possibilidade de lesões em “órgãos-alvo” provocadas pela hipertensão, como os olhos, coração, rins e sistema nervoso central, de acordo com categorias de risco para desenvolvimento de lesão nesses órgãos. O tratamento está recomendado para pacientes hipertensos, sendo que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) devem ser a primeira escolha para cães (BROWN et al., 2007; EGNER et al., 2007; ACIERNO et al., 2018;).

De acordo com a maioria dos estudos, a espécie felina não apresenta variações pressóricas significativas em relação ao sexo, sendo machos e fêmeas afetados na mesma proporção (MISHINA et al., 1998; SPARKES et al., 1999; CHETBOUL et al., 2003). Em contrapartida, outros estudos têm demonstrado grande variabilidade entre machos e fêmeas da espécie canina. No trabalho de Bodey e

Michell (1996) foi demonstrado que os machos apresentaram valores de pressão arterial maiores que as fêmeas. O mesmo foi evidenciado nos trabalhos de Pellegrino et al. (2010) e Mattos (2012).

Em estudos com coelhos e ratos, Tatchum-Talom et al. (2005) verificaram que a regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) nas fêmeas mantém menores níveis de angiotensina II nos tecidos e plasma em relação aos machos, podendo estar relacionado à presença de menos receptores para a angiotensina II nas membranas celulares (ROGERS et al., 2007), conferindo uma vasoconstrição menos acentuada e, conseqüentemente, melhor ajuste da pressão arterial (SULLIVAN, 2008).

Em seres humanos, estudos comprovam que mulheres que apresentam menopausa precoce, especialmente àquelas que passaram por ovariectomia, têm maior risco de apresentarem doenças cardiovasculares (ATSUMA et al., 2006; GRANATA et al., 2016). MATTHEWS et al. (2009) concluíram que valores de glicose, insulina, fatores hemostáticos e pressão arterial sistêmica não sofreram variação em decorrência da menopausa. Apenas o colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) aumentou como consequência da mesma.

Como o coração é um dos “órgãos-alvo” da hipertensão arterial, faz-se necessário estudos sobre a cardiomiopatia hipertensiva. Sabe-se que a principal alteração é a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (CASTRO, 2007). Trata-se de uma resposta à tensão da parede do miocárdio devido ao aumento da pós-carga (sobrecarga de trabalho), resultante da maior resistência vascular. Outros fatores também influenciam na resposta cardíaca na hipertensão arterial, como a ativação do SRAA, aumento da pré-carga (sobrecarga de volume) e aumento da contratilidade, fisiologicamente explicado pelo mecanismo de Frank-Starling (MUNAGALA et al., 2005; WARE, 2015).

Com a hipertrofia cardíaca, podem ocorrer alterações de enchimento ventricular, o que caracteriza a disfunção diastólica. A identificação de um distúrbio diastólico tem sido alvo de investigações científicas, pois pode ocorrer antes da disfunção sistólica e instalação do quadro de insuficiência cardíaca congestiva. O estudo da diástole tornou-se mais acessível com o advento da ecodopplercardiografia e suas novas modalidades de Doppler tecidual (CHEN et al., 2007; SCHOBBER et al., 2010).

O Doppler tecidual (DTI) é uma técnica que permite avaliar a

velocidade de movimentação do miocárdio de forma quantitativa, tanto na sístole, como na diástole (DI BELLO et al., 2007; BOON, 2011). A utilização do DTI, em comparação à ecocardiografia bidimensional, proporciona o estudo da função diastólica do coração (SILVA et al., 2002).

Levando em consideração que a HAS é uma condição frequente em cães, e que a ecodopercardiografia permite avaliação das repercussões cardíacas da HAS *in vivo*, o presente trabalho realizou uma abordagem ecocardiográfica, com Doppler tecidual, em cães com HAS secundária à DRC, a fim de identificar as possíveis diferenças apresentadas em decorrência do gênero e do estado reprodutivo das fêmeas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é definida como a presença de anormalidades em um ou ambos os rins, presentes por um longo período, geralmente três meses ou mais, e é considerada irreversível e progressiva. É a doença renal mais frequente em cães e gatos, sendo mais comum em cães geriátricos. A DRC ocorre quando os mecanismos compensatórios renais não são mais capazes de manter as principais funções excretórias, regulatórias e endócrinas. A retenção de compostos nitrogenados, desequilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base e a falha na produção hormonal constituem a síndrome DRC (POLZIN, 2011; RODRÍGUEZ, 2012; DiBARTOLA; WESTROPP, 2015).

Uma vez que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui, de maneira compensatória ocorre um aumento da TFG dos néfrons remanescentes, denominada de hiperfiltração glomerular. Nos estágios iniciais da doença, a hiperfiltração consegue manter a TFG dentro dos valores de normalidade, porém, a doença renal tende a ser progressiva, pois a hiperfiltração oculta danos iniciais ao parênquima renal e juntamente lesiona os néfrons remanescentes. Sendo assim, assume-se que o paciente tem DRC quando possui uma redução da TFG superior a 50% (DiBARTOLA; WESTROPP, 2015).

Um estudo britânico mostrou que a prevalência de DRC na espécie canina está em torno de 0,21 a 0,37%. Mostrou ainda que não há diferença na prevalência entre machos e fêmeas, que o diagnóstico geralmente ocorre após os 12 anos de idade e a maioria dos pacientes são diagnosticados nos estágios três ou quatro da doença. As doenças significativamente associadas a DRC foram a HAS e doença cardíaca, e a concentração plasmática de ureia e o estágio IRIS foram variáveis associadas ao tempo de sobrevivência (O'NEILL et al., 2013).

O diagnóstico da DRC deve ser baseado em vários critérios. No histórico do paciente o proprietário pode referir poliúria, pois os rins perdem a capacidade de concentrar a urina produzida, e polidipsia compensatória. Podem apresentar vômito, hiporexia, anorexia, diarreia e hemorragia gastrointestinal. No exame físico pode-se evidenciar má condição corporal, pelame opaco, desidratação, mucosas pálidas, úlceras em cavidade oral, e hálito urêmico (DiBARTOLA;

WESTROPP, 2015).

Nos exames bioquímicos, a azotemia é evidente quando 75% ou mais néfrons estiverem lesionados. A hiperfosfatemia é comumente observada devido à diminuição da excreção renal de fósforo e está associada a uma pior progressão da doença. Pode-se observar anemia arregenerativa em decorrência da diminuição da produção renal de eritropoietina, ao menor tempo de sobrevivência das hemácias, a perda sanguínea insidiosa e também em decorrência da doença crônica (POLZIN, 2011; MEUTEN, 2015).

A incapacidade de concentração urinária ocorre quando 66% dos néfrons são afuncionais e então observa-se isostenúria na urinálise. A cilindrúria, quando presente, indica lesão renal ativa. A proteinúria também pode ser observada e no geral antecede o aparecimento da azotemia. A proteinúria persistente deve ser avaliada pelo método da razão proteína/creatinina urinária (UPC). Nesse teste, a quantidade de proteína é dividida pela quantidade de creatinina urinária, já que a excreção de creatinina é relativamente constante e reduz a variação encontrada pela concentração urinária (POLZIN, 2011; MEUTEN, 2015). JACOB et al. (2005) observaram que cães com maior grau de proteinúria também apresentam maiores valores de PAS, com uma correlação moderada entre as variáveis.

A DRC pode ser estadiada de acordo com a concentração sérica de creatinina: estágio 1 (creatinina < 1,4 mg/dL, com outras anormalidades de origem renal presentes), estágio 2 (creatinina entre 1,4 e 2,8 mg/dL), estágio 3 (creatinina entre 2,9 e 5,0 mg/dL) e estágio 4 (creatinina > 5,0 mg/dL). E subestadiada de acordo com a presença ou ausência de proteinúria e hipertensão, sendo a UPC um método mais específico para a identificação de proteinúria, segundo a *International Renal Interest Society* (IRIS, 2019). O paciente é considerado não proteinúrico quando a UPC está entre zero a 0,2, proteinúrico limítrofe quando a UPC está entre 0,2 a 0,5, e proteinúrico quando a UPC está acima de 0,5. A PAS também deve ser determinada de duas a três vezes durante várias semanas para estabelecer sua classificação (POLZIN, 2011).

O prognóstico de pacientes com DRC é variável e a presença de proteinúria e hipertensão estão associadas a uma progressão mais acelerada da doença e maior risco de óbito. Sendo que pacientes com UPC maior do que 1,0 apresentam risco relativo de morte significativamente maior que pacientes que apresentam UPC menor do que 1,0 (JACOB et al., 2003; JACOB et al., 2005). Outros

marcadores como a presença de anemia, hiperfosfatemia e baixo escore de condição corporal também estão associados a pior prognóstico. Este estudo observou ainda uma média de sobrevida significativamente menor nos cães em estágios mais avançados da doença (PERINI-PEREIRA et al., 2021).

2.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS é definida como um aumento sustentado da PAS acima do intervalo de valores considerados normais para a espécie e pode ser classificada em três tipos: a ambiental ou situacional, que ocorre em decorrência do estresse ou ansiedade desenvolvida pelo paciente por estar em um ambiente hospitalar. A primária ou idiopática, ocorre quando o paciente apresenta HAS na ausência de uma doença causadora da hipertensão. E a secundária, na qual a HAS ocorre concomitante a uma doença ou condição conhecida por causar hipertensão. A HAS secundária é a forma mais frequente de hipertensão em pequenos animais, e a DRC é a principal causa de HAS em cães, seguida por outras doenças comumente associadas como a insuficiência renal aguda (IRA), hiperadrenocorticismos e *diabetes mellitus* (ACIERNO et al., 2018).

A PAS é determinada como o produto entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Sabendo disso, o aumento da PAS é causado por doenças que aumentem o débito cardíaco ou que elevem a resistência vascular. Os principais mecanismos atuantes na manutenção e no controle da PAS são o sistema nervoso autônomo simpático (SNAS), o SRAA e o endotélio vascular. Os mecanismos pelos quais a DRC leva a hipertensão são variados e multifatoriais. Esses sistemas neuro-hormonais funcionam de modo independente e interagem para aumentar o volume vascular, por meio da retenção de sódio e água (WARE, 2015; YAMATO, 2020).

O SNAS atua por meio dos barorreceptores e quimiorreceptores e são mecanismos de controle imediato da PAS. Os barorreceptores são sensíveis ao estiramento ou distensão da parede arterial, e assim quando identificam uma diminuição da pressão arterial, ocorre ativação do SNAS por meio da liberação de catecolaminas principalmente a noradrenalina, determinando aumento da força de

contração miocárdica, aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição. Quando se observa o oposto e se detecta um aumento da pressão arterial, os barorreceptores promovem ativação do sistema nervoso autônomo parassimpático, produzindo vasodilatação, diminuição da frequência cardíaca e diminuição da força de contração cardíaca. Os quimiorreceptores são sensíveis a baixa tensão de oxigênio, aumento da concentração de dióxido de carbono ou ao excesso de íons hidrogênio. Quando tais alterações são detectadas, ativam o SNAS promovendo efeito cronotrópico e inotrópico positivo, além de vasoconstrição e ativação do SRAA. Porém, sabe-se que alterações na PAS que perduram por mais de dois dias são capazes de reprogramar parcialmente os barorreceptores que deixam de realizar a ativação nervosa, perdendo esse controle da PAS, sendo necessário a ativação de mecanismos de controle tardio, como o SRAA (MOSKO, 2020).

A baixa pressão de perfusão arterial renal leva a ativação do SRAA e consequente liberação da renina. A renina facilita a conversão do peptídeo angiotensinogênio para angiotensina I (forma inativa). A enzima conversora da angiotensina (ECA), converte a angiotensina I em angiotensina II (forma ativa). A angiotensina II tem efeito vasoconstritor potente (incluindo efeito vasoconstritor da arteríola renal eferente), aumenta a retenção de sódio, leva a ativação do sistema nervoso autônomo simpático e ainda estimula a liberação da aldosterona pelo córtex adrenal e do hormônio antidiurético (ADH). A aldosterona promove a reabsorção de sódio e cloro e consequentemente de água, levando ao aumento do volume vascular, assim como promove a excreção de potássio e hidrogênio. O ADH causa vasoconstrição e também promove reabsorção de água. Além dos efeitos sistêmicos, a angiotensina II promove efeitos locais no sistema cardiovascular que incluem o aumento dos efeitos simpáticos, promovendo remodelamento do tecido, inflamação e fibrose. Os receptores da aldosterona também são encontrados na vasculatura e no coração, e localmente medeiam a inflamação, fibrose e hipertrofia (WARE, 2015).

Os mecanismos pelos quais a angiotensina II e a aldosterona levam a fibrose são multifatoriais e envolvem a estimulação de fibroblastos, inflamação, estimulação de fatores de crescimento, levando ao aumento da expressão e síntese do gene do colágeno e diminuição da fibrinólise. O aumento dessas levam ainda a disfunção vascular endotelial, aumento da expressão de endotelina e inibição da expressão de óxido nítrico (AMES; ATKINS; PITT, 2019). A fibrose perivascular e a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, induzidas pela aldosterona, reduzem

a complacência e a capacidade de relaxamento vascular (OLIVEIRA, 2020).

A prevalência de hipertensão arterial na espécie canina é variável. Na DRC, a prevalência de HAS pode variar entre 9 a 93% segundo o último consenso de HAS (ACIERNO et al., 2018). PAULINO JUNIOR (2006) evidenciou uma prevalência ainda maior, em que 100% dos cães com DRC avaliados pelo estudo apresentavam HAS quando a PAS foi aferida pelo método Doppler vascular.

Aumentos súbitos ou crônicos da PAS podem ocasionar lesões em “órgãos-alvo”, como os olhos, coração, rins e sistema nervoso central. Segundo Acierno et al. (2018) os pacientes podem ser classificados em “categorias de risco” para o desenvolvimento de lesão nesses órgãos, de acordo com os valores da PAS: normotensos (risco mínimo, PAS abaixo de 140 mmHg), pré-hipertensos (risco baixo, PAS entre 140 e 159 mmHg), hipertensos (risco moderado, PAS entre 160 e 179 mmHg) e hipertensos severos (risco alto, PAS acima de 180 mmHg).

Nos rins, a HAS geralmente ocasiona proteinúria. O descolamento de retina é a alteração mais frequentemente observada nos olhos em decorrência da HAS, hemorragia retiniana e vítrea, hifema e glaucoma são lesões que também podem ocorrer. A encefalopatia hipertensiva é bem descrita nos cães e os sinais clínicos observados são típicos de alterações intracraniana, como: convulsão, letargia e desorientação. A alteração cardíaca mais comumente observada é hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, alteração essa denominada de cardiomiopatia hipertensiva, e quando surge em decorrência de HAS secundária à DRC é também nomeada de *cor renale* (ACIERNO et al., 2018).

A menos que haja evidencia de lesão em órgãos-alvo ou a PAS esteja acima de 200 mmHg a decisão de iniciar a terapia anti-hipertensiva não deve ser considerada uma emergência, a hipertensão deve ser confirmada por pelo menos três aferições ao longo de algumas semanas. Após a confirmação do diagnóstico de hipertensão, a terapia deve ter como objetivo manter os níveis de PAS abaixo de 160 mmHg. Exceto em pacientes com sinais de lesão em órgãos-alvos, a redução da PAS deve ocorrer de forma gradual (POLZIN, 2011).

2.3 CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA E FUNÇÃO DIASTÓLICA

O aumento da PAS é reconhecido como um aumento da pós-carga. A pós-carga é definida como a soma de fatores externos que se opõem ao encurtamento da fibra miocárdica e, portanto, à ejeção ventricular. Aumentos crônicos da pressão arterial sistêmica levam a um aumento sustentado do estresse sistólico da parede ventricular, principalmente devido ao aumento da pressão da cavidade ventricular esquerda durante a contração isovolumétrica e os períodos de ejeção ventricular. Para mover um volume sistólico normal para a circulação, o coração deve investir uma quantidade maior de energia no desenvolvimento da tensão necessária para superar o aumento da resistência à ejeção (COLEMAN; BROWN, 2020).

Um aumento persistente na carga de trabalho cardíaco leva após várias semanas à hipertrofia cardíaca. Um ventrículo que necessita bombear sangue a uma pressão mais alta que o normal, desenvolverá importante hipertrofia concêntrica, que é caracterizada por um aumento na massa ventricular geral, tamanho dos miócitos e síntese de proteínas. Até certo ponto, a hipertrofia é uma resposta adaptativa apropriada e benéfica, entretanto, o aumento excessivo do miocárdio ventricular se torna deletério por três motivos principais: primeiro, a hipertrofia ventricular pode causar restrição da abertura da valva aórtica, causando uma estenose aórtica e fazendo com que o ventrículo tenha que aumentar sua força de ejeção, levando assim a um ciclo vicioso. Segundo, pois, a circulação coronariana pode se tornar incapaz de suprir a demanda de oxigênio requerida em decorrência do aumento do metabolismo e capacidade vasodilatadora da artéria coronária prejudicada. E por último, pelo fato de que os fatores de crescimento celular que levam a hipertrofia também predispõem a apoptose do músculo cardíaco (STEPHENSON, 2014; COLEMAN; BROWN, 2020).

Um estudo que avaliou cães com hipertensão induzida de origem renal como um modelo experimental para a avaliação da função diastólica, demonstrou que esses animais apresentavam aumento da massa indexada do VE e aumento da porcentagem de fibrose miocárdica avaliada por meio da histopatologia, em comparação com controles jovens e idosos. Os autores concluíram que a hipertrofia e fibrose observada nesses pacientes podem estar relacionadas com o comprometimento do relaxamento miocárdico (MUNAGALA et al., 2005). HART et al.

(2001) além do aumento da massa indexada do VE e fibrose miocárdica, identificaram ainda um aumento da pressão diastólica final do VE em cães com HAS induzida, sugerindo uma menor complacência miocárdica nesses pacientes. Os mesmos apresentavam fração de ejeção preservada. Um estudo semelhante mostrou que cães com doença renal induzida e com valores de PAS mais alta apresentavam menores valores de TGF, maiores valores de UPC e maiores escores de lesão renal, dano tubular e fibrose, quando comparados aos animais com PAS mais baixa (FINCO, 2004).

A hipertrofia ventricular pode aumentar a rigidez da câmara, prejudicar o relaxamento e aumentar as pressões de preenchimento, caracterizando a disfunção diastólica, e que por fim pode contribuir para insuficiência sistólica. Sendo assim, o declínio da função diastólica ocorre previamente ao declínio da função sistólica e consequentemente precede o aparecimento dos sinais clínicos (STEPHENSON, 2014).

A avaliação da função diastólica do VE é realizada por meio de ferramentas Doppler voltadas a avaliação do fluxo transvalvar mitral e da velocidade miocárdica. A avaliação da função diastólica é complexa e envolve componentes interativos, que incluem: o relaxamento do miocárdio, a contração atrial, as fases do enchimento ventricular, condições de carga, o pericárdio e propriedades elásticas do coração. A diástole se estende desde o fechamento das valvas semilunares até o fechamento das valvas atrioventriculares. O que corresponde ao período de tempo desde a onda T até o início do complexo QRS. Após a sístole, a pressão do ventrículo esquerdo cai, e uma vez menor do que a pressão aórtica, a valva se fecha e um período de relaxamento isovolumétrico se inicia. O tempo decorrido do final da ejeção ventricular até o momento quando a valva mitral se abre e o fluxo para o ventrículo esquerdo começa, compreende o período de relaxamento isovolumétrico, ou seja, nenhuma mudança de volume ocorre, mas a pressão diminui e o miocárdio relaxa (BOON, 2011; SOUSA et al., 2020).

O enchimento ventricular ocorre em duas fases. No início da diástole, a pressão do ventrículo esquerdo é menor que a do átrio esquerdo, e há um rápido influxo de sangue para o VE, fase denominada de enchimento rápido ou enchimento passivo, no qual em situações de normalidade, ocorre a maior parte do enchimento ventricular. Isso cria um aumento na pressão ventricular esquerda, e conforme as pressões atrial e ventricular se equilibram, a velocidade do fluxo desacelera. Em

seguida, ocorre a contração atrial, a velocidade do fluxo acelera, mas não ao grau da fase de enchimento rápido. Essa fase é denominada enchimento lento ou enchimento ativo. A fase de enchimento passivo é reconhecida na ecocardiografia como onda E, e a fase de enchimento ativo é reconhecida como onda A do fluxo mitral. Frequências cardíacas altas podem ocasionar a sobreposição/fusão das duas ondas, já que as fases do enchimento ventricular coincidem (BOON, 2011; SOUSA et al., 2020).

O DTI registra a velocidade da movimentação miocárdica durante a sístole e a diástole, em áreas selecionadas do miocárdio. A contração sistólica é representada pela S_m ou S' e resulta em uma onda positiva, o movimento diastólico inicial é representado pelo E_m ou E' e o movimento diastólico tardio pelo A_m ou A' , ambos com aparência negativa (BOON, 2011; SOUSA et al., 2020).

O relaxamento miocárdico em pacientes com cardiomiopatia hipertensiva é prejudicado, assim a pressão ventricular esquerda permanece alta no início da diástole, e o enchimento ventricular passivo é atrasado, resultando em uma maior contribuição da contração atrial para o enchimento ventricular. Resultando em diminuição do pico de velocidade da onda E, aumento da velocidade da onda A e conseqüente diminuição da relação E/A, e ainda aumento do TRIV (tempo de relaxamento isovolumétrico). Conhecida como disfunção diastólica tipo/grau 1 ou padrão anormal. Um outro tipo de disfunção diastólica é referido como tipo/grau 2 ou pseudonormal e ocorre quando a pressão atrial esquerda é aumentada fazendo com que a velocidade da onda E exceda a velocidade da onda A, tornando a relação E/A normal, porém o DTI ainda revela uma relação E_m/A_m menor que 1. Nesse estágio de disfunção, pode-se observar ainda um aumento da relação E/ E_m , como um reflexo do aumento da pressão atrial esquerda (BOON, 2011; SOUSA et al., 2020). Um estudo com pessoas hipertensas demonstrou que 13% dos pacientes apresentavam função diastólica normal, 66% apresentavam disfunção diastólica de padrão anormal, e 21% apresentavam disfunção diastólica de padrão pseudonormal. Esse mesmo estudo observou ainda que pacientes que apresentavam função diastólica normal eram significativamente mais jovens que os demais indivíduos (RUSCONI et al., 2001).

A disfunção diastólica foi documentada como uma alteração precoce no homem com hipertensão sistêmica antes que quaisquer alterações hipertróficas ou insuficiência sistólica ocorressem. O aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e a diminuição da relação E/A do fluxo transmitral são achados

comuns em seres humanos com hipertensão sistêmica (BOON, 2011).

A síndrome cardiorrenal tipo quatro é definida como anormalidades crônicas na função renal que levam à doença cardíaca. Em pacientes humanos, a DRC é reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, disfunção sistólica e diastólica, insuficiência cardíaca e morte súbita (GRANATA et al., 2016). Por outro lado, tais evidências ainda não foram bem caracterizadas em medicina veterinária. Hezzell et al. (2020) ao avaliarem cães com DRC, observaram que estes pacientes não apresentam diferenças ecocardiográficas significativas em relação ao grupo controle, tanto para espessura de parede miocárdica, quanto para avaliação da função diastólica. Vale ressaltar que os cães que compunham o grupo experimental dessa pesquisa apresentavam valores pressóricos variáveis, sendo alguns cães hipertensos, outros não, e alguns dos cães hipertensos já realizavam tratamento anti-hipertensivo. Sendo assim, não houve diferença estatística para a PAS entre os grupos.

Em seres humanos, a hipertensão sistêmica está associada a uma maior massa ventricular esquerda indexada e função sistólica global preservada. Quando se avalia a função diastólica, pode-se observar diminuição da relação E/A, aumento do TRIV, diminuição da velocidade do movimento diastólico inicial (Em), diminuição da relação Em/Am e aumento da relação E/Em (BOUNTIOUKOS et al., 2006).

Paulino Junior (2006) ao avaliar cães com DRC, notou que 80% desses animais apresentavam hipertensão arterial quando a avaliação foi realizada pelo método oscilométrico e 100% quando avaliados pelo método Doppler, sendo os valores significativamente maiores que o grupo controle. Com relação a ecocardiografia, observou-se um aumento significativo das variáveis espessura do septo interventricular em diástole (ESIVd), espessura do septo interventricular em sístole (ESIVs), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (EPLVEd) e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole (EPLVEs) para os pacientes DRC em relação ao grupo controle. Porém, após indexar a área de superfície corpórea nas variáveis ecocardiográficas dependentes do peso, as mesmas deixaram de apresentar diferença estatística. E diferente do que se esperava, no qual comumente em seres humanos hipertensos se observa uma diminuição da relação E/A, caracterizando a disfunção diastólica tipo 1 ou padrão anormal, nessa pesquisa, evidenciou-se um aumento significativo da relação E/A no grupo DRC em relação ao

grupo controle.

Contrariamente, Misbach et al. (2011) evidenciaram hipertrofia concêntrica do VE em 47% dos pacientes, ao avaliarem cães com hipertensão de origem variada, alguns desses pacientes apresentavam hipertrofia assimétrica de origem em septo interventricular (SIV). Sendo os valores de espessura de parede miocárdica significativamente maiores nos pacientes hipertensos em relação ao controle. Nenhuma correlação foi evidenciada entre os valores de PAS e as espessuras sistólica e diastólica de parede ou diâmetros internos do VE. Este estudo observou ainda fração de encurtamento e onda A mitral significativamente maiores nos pacientes hipertensos. No entanto, não observaram diferença estatística para onda E mitral e relação E/A e, também não houve diferença estatística para relação AE/Ao.

De maneira semelhante, alguns estudos vêm demonstrando, tanto em medicina humana, quanto em cães e gatos, não haver correlação linear entre o grau da hipertensão e o grau de hipertrofia ventricular e que outros fatores desempenham um papel no desenvolvimento da hipertrofia miocárdica (BOON, 2011; CHETBOUL et al., 2003).

Em seres humanos, o tratamento anti-hipertensivo está associado a regressão da gravidade da hipertrofia miocárdica, avaliada por meio de critérios eletrocardiográficos, e a diminuição dos riscos de morbidade e mortalidade cardiovasculares (DAHLOF et al., 2002). Um estudo mais recente mostrou ainda uma melhora significativa na deformação longitudinal do VE avaliada por meio do *Speckle Tracking*, diminuição dos níveis de leptina e aumento dos níveis de adiponectina após tratamento e controle da hipertensão (KHAIRAT; KHEDR; WERIDA, 2020).

2.4 DIFERENÇAS SEXUAIS E A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

As cadelas são consideradas monoéstricas não estacionais e seu ciclo reprodutivo apresenta quatro fases: proestro, estro, diestro e anestro. Apresentam ciclo estral prolongado, e o estro ocorre, em média, a cada seis meses. O proestro tem duração média de sete a nove dias. Nessa fase, há crescimento folicular e aumento das concentrações séricas de estrógeno, no qual nesse período atinge sua expressão máxima. Cerca de sete a nove dias após o início do

sangramento ocorre um declínio dos níveis de estrogênio e aumento das concentrações de progesterona. Em seguida, ocorre um pico de hormônio luteinizante (LH), momento em que se considera o início do estro. O estro tem duração média de sete a nove dias. A ovulação ocorre entre 36 e 50 horas após o pico de LH. Na sequência, inicia-se o diestro, com duração média de 60 dias, e caracterizado pela presença de atividade luteínica, com predomínio da progesterona, hormônio que atua durante todo esse período. O anestro tem duração média de 18 a 20 semanas, e é caracterizado por queda da progesterona e estrogênio, retornando a níveis basais (ALVES; COVIZZI, 2015).

As concentrações estrogênicas durante o anestro nas cadelas, é um assunto no qual os estudos mostram resultados controversos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001). Um estudo demonstrou que as concentrações de estradiol em cadelas no anestro podem ocasionalmente se elevar entre sete a nove semanas antes do proestro (OLSON et al., 1982). Frank, Mullins, Rohrbach (2010) observaram uma enorme flutuação diária nas concentrações de estradiol em cães machos e fêmeas castrados, com variações entre indivíduos e em um mesmo indivíduo.

A mulher apresenta ciclo menstrual, com duração de 28 dias e constituído por três fases: menstrual, pré ovulatória e pós ovulatória. Na fase menstrual ocorre diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona, condição que leva a menstruação. É seguida pela fase pré ovulatória onde os folículos secundários crescem e secretam estrogênios e inibina, até que o folículo dominante e maduro esteja pronto para a ovulação. Um pico de LH estimula a ruptura do folículo maduro e a liberação do ovócito. A fase pós ovulatória compreende o período entre a ovulação e a próxima menstruação, na qual o corpo lúteo formado após a ovulação secreta quantidades crescentes de progesterona e também de estrogênio, porém na ausência de gravidez e de gonodotrofina coriônica humana (hCG), o corpo lúteo se degenera, ocorre queda dos níveis de progesterona e estrogênio e conseqüentemente uma nova menstruação (FERREIRA; MANNARINO; ALMEIDA, 2018).

Nos cães machos estudos indicam que com o envelhecimento ocorra uma alteração na relação andrógeno: estrogênio (APPARÍCIO; GADELHA, 2015). Alguns estudos sugerem que essa alteração é causada pelo declínio das concentrações de andrógenos na presença de níveis estáveis de estrogênio, enquanto outros demonstram concentrações mais altas de estrogênio (JOHNSTON; KUSTRITZ;

OLSON, 2001). Sun, Báez-Díaz, Sánchez-Margallo (2017) observaram maiores concentrações de estradiol em cães com hiperplasia prostática benigna.

Diferenças dependentes do sexo na epidemiologia das doenças cardíacas hipertensivas são conhecidas em diversas espécies. Em seres humanos, foi demonstrado que as mulheres apresentam hipertensão de maneira mais frequente (LENZEN et al., 2008). Sabe-se ainda que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (característica da cardiopatia hipertensiva) ocorre mais frequentemente nas mulheres que nos homens, por outro lado a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ocorre em maior grau nos homens. Sabe-se ainda que a disfunção diastólica e a rigidez vascular acometem mais as pessoas do sexo feminino em comparação ao sexo masculino. Na disfunção diastólica com fração de ejeção preservada, Gori et al. (2014) observaram que mulheres apresentavam maior espessura de parede do VE e maior relação E/Em em relação aos homens.

Acredita-se ainda que o hormônio estrogênio forneça um fator cardioprotetor, já que mulheres apresentam maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares após a menopausa, quando há uma diminuição desses hormônios (BLENCK et al., 2016). Os estrogênios induzem a liberação de óxido nítrico e prostaciclina, que são vasodilatadores. Além disso, eles podem levar a diminuição da produção de endotelina e angiotensina II, que são vasoconstritores (NEWSON, 2018). Ainda nos anos 70, Dahl et al. (1975) observaram que ao alimentarem ratas com dieta com excesso de sódio para o desenvolvimento de HAS, nas fêmeas não castradas a PAS subiu mais lentamente que nos demais grupos, apesar de ao final do experimento os grupos apresentarem mensurações de PAS semelhantes. Ademais, as fêmeas castradas apresentaram uma redução significativa da expectativa de vida quando comparado com ao grupo de fêmeas não castradas, o que não se observou nos machos. Em um estudo que avaliou o coração de ratas hipertensas, a fim de determinar possível diferença em função da ovariectomia, percebeu-se que fêmeas que passaram por ovariectomia apresentaram após um período, hipertrofia concêntrica miocárdica mais pronunciada que nas fêmeas sem ovariectomia, por outro lado as fêmeas com ovariectomia apresentavam maior relação E/Em (LUDVIGSEN et al., 2018).

Nos cães, alguns estudos demonstraram que os machos apresentam maiores valores de PAS que as fêmeas. Pellegrino et al. (2010) observaram que dentro de uma população de cães saudáveis e normotensos, os machos apresentam

PAS significativamente maior que as fêmeas. De maneira semelhante, Mattos (2012) observaram que os machos apresentaram PAS maior que as fêmeas tanto em uma população de indivíduos normotensos quanto numa população de indivíduos hipertensos. Por outro lado, Tebaldi et al. (2012) observaram que fêmeas não castradas apresentaram pressão arterial diastólica mais elevada que fêmeas castradas e que machos.

Contudo, no conhecimento dos autores, estudos sobre a cardiopatia hipertensiva em cães naturalmente hipertensos ainda são escassos, bem como a influência do gênero e da castração das fêmeas no desenvolvimento da enfermidade nessa espécie.

3 REFERÊNCIAS

- ACIERNO, M. J. et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, p. 1803-1822, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.15331>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.15331>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- ALVES, A. E.; COVIZZI, G. J. Fisiologia Reprodutiva das Cadelas. *In*: APPARÍCIO, M.; VICENTE, W. R. R. Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos. São Paulo: MedVet, 2015, p. 17-20.
- AMES, M. K.; ATKINS, C. E.; PITT, B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, p. 363-382, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15454. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806496/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- APPARÍCIO, A.; GADELHA, C. R. F. Afecções Prostáticas. *In*: APPARÍCIO, M.; VICENTE, W. R. R. Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos. São Paulo: MedVet, 2015, p. 105-126.
- AT SMA, F. et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. **The Journal of The North American Menopause Society**, v. 13, n. 2, p. 265-279, 2006. DOI: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645540/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- BLENCK, C. L. et al. The importance of biological sex and estrogen in rodent models of cardiovascular health and disease. **Circulation Research**, v. 118, p. 1294-1312, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307509. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081111/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- BODEY, A. R.; MICHELL, A. R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, p. 116-125, 1996.
- BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. *In*: **Veterinary Echocardiography**. 2nd ed. Iowa: Wiley-Blackell, p. 153-247, 2011.
- BOUNTIOUKOS, M. et al. The impact of hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. **American Heart Journal**, v. 151, n. 6, p. 1323, p. 7-12, 2006. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16781247/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- BROWN, S. et al. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 542-558, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03005.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03005.x>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- CAIN, A. E.; KHALIL, R. A. Pathophysiology of essential hypertension: Role of the pump, the vessel and the kidney. *Seminars in Nephrology*. Department of Physiology and Biophysics and the Center for Excellence in Cardiovascular-Renal Research, University of Mississippi Medical Center, Jackson, USA. v. 22, n.1, p. 3-16, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11785064/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- CAMACHO, A. A.; MUCHA, C. J. Sistema Circulatório Seção B/Semiologia do Sistema Circulatório de cães e gatos. *In*: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: a Arte do Diagnóstico**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2014. cap. 7, p. 560-563.
- CASTRO, C. A. J. Hipertensión arterial en pequeños animales. *In*: BELERENIAN, G.

- C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A.; GRAU, J. M. **Afecciones Cardiovasculares em Pequenos Animais**. Buenos Aires: Inter-médica, p. 379-398, 2007.
- CHEN, J. C. et al. Velocity vector imaging in assessing myocardial systolic function of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 23, n.12, 2007. DOI: 10.1016/s0828-282x(07)70857-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932571/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- CHETBOUL, V.; LEFEBVRE, H. P.; PINHAS, C.; CLERC, B.; BOUSSOUF, M.; POUCHELON, J. L. Spontaneous feline hypertension: Clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 89-95, 2003. DOI: 10.1892/0891-6640(2003)017<0089:sfhcae>2.3.co;2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12564732/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- COLEMAN, A. E.; BROWN, S. A. Hypertension and the heart and vasculature. In: ELLIOTT, J.; SYME, H. M.; JEPSON, R. E. **Hypertension in the Dog and Cat**. Springer, 2020, p. 187-217.
- DAHL, L. K. et al. Role of the Gonads in Hypertension-prone Rats*. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 142, p. 748-759, 1975.
- DAHLOF, B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. **Lancet**, v. 359, p. 995-1003, 2002.
- DI BELLO, V. et al. Early abnormalities of left ventricular myocardial characteristics associated with subclinical hyperthyroidism. **Journal of Endocrinology Investigation**, v. 30, n. 7, p. 564-571, 2007. DOI: 10.1007/BF03346350. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848839/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- DiBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Doenças do Trato Urinário. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 669-679.
- EGNER, B. Blood pressure measurement - basic principles and practical application. In: EGNER, B.; CARR, A.; BROWN, S. **Essential Facts of Blood Pressure in Dogs and Cats**. VBS VetVerlag, Buchhandel und Seminar GmbH, 2007. p. 1-35.
- FERREIRA, S. R.; MANNARINO, L. A. ALMEIDA, A. P. ALTERAÇÕES HORMONAIS DURANTE O CICLO MENSTRUAL E A SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL. **Pesquisa & Educação a Distância**, n. 11, 2018.
- FINCO, D. R. Association of Systemic Hypertension with Renal Injury in Dogs with Induced Renal Failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 289-294, 2004. DOI: 10.1892/0891-6640(2004)18<289:aoshwr>2.0.co;2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15188813/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- FRANK, L. A.; MULLINS, R.; ROHRBACH, B. W. Variability of estradiol concentration in normal dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 490-493, 2010.
- GORI, M et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. **European Journal of Heart Failure**, v. 16, n. 5, p. 535-542. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.67>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.67>. Acesso em: 10 jan. 2022.
- GRANATA, A. et al. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. **European Journal of Internal Medicine**, v. 30, p. 1-6, 2016. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.02.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961461/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- HART, C. Y. T. et al. Load Versus Humoral Activation in the Genesis of Early Hypertensive Heart Disease. **Circulation**, v. 104, n. 2, p. 215-220. DOI: 10.1161/01.cir.104.2.215. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11447089/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.

- HEZZELL, M. J. Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. **The Veterinary Journal**, v. 255, 2020. DOI: 10.1016/j.tvjl.2019.105420. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982083/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- International Renal Interest Society (IRIS), Staging of CKD (modified 2019).
- JACOB, F. et al. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 3, p. 322-329, 2003. DOI: 10.2460/javma.2003.222.322. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12564594/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- JACOB, F. et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 3, p. 393-400, 2005. DOI: 10.2460/javma.2005.226.393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15702689/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- JOHNSTON, SH. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P. N. S. Canine and Feline Theriogenology. Philadelphia: Saunders Company, 2001.
- KHAIRAT, I; KHEDR, L.; WERIDA, R. Valsartan Versus Amlodipine Effect on Left Ventricular Multidirectional Deformation and Adipocytokines Levels in Hypertensive Patients: Speckle Tracking Echocardiography. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 27, n. 5, p. 379-388, 2020. DOI: 10.1007/s40292-020-00398-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705504/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- LENZEN, M. J. et al. Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. **Heart**, v. 94, n. 3, p. 1-5. DOI: 10.1136/hrt.2006.099523. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17575332/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- LUDVIGSEN, S. et al. Cardiac adaptation to hypertension in adult female Dahl salt-sensitive rats is dependent on ovarian function, but loss of ovarian function does not predict early maladaptation. **Physiological Reports**, v. 6, n. 3, p. 1-14, 2018. DOI: 10.14814/phy2.13593. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417743/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- MATTHEWS, K. A. et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 25, p. 2366-2373, 2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082925/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- MATTOS, A. H. A. F. **Avaliação da pressão arterial pela mensuração com Doppler vascular e retinografia de cães hipertensos**. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, p. 71, 2012.
- MEUTEN, D. Avaliação e Interpretação Laboratorial do Sistema Urinário. In: THRALL, M. A. et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 278-325.
- MISBACH, C. et al. Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Alterations Associated with Spontaneous Canine Systemic Hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 1025-1035, 2011. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.0771.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848966/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- MISHINA, M. et al. Non-invasive blood pressure measurements in cats: Clinical significance of hypertension associated with chronic renal failure. **Journal of**

- Veterinary Medicine Science**, v. 60, n. 7, p. 805-808, 1998. DOI: 10.1292/jvms.60.805. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9713807/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- MOSKO, P. E. Síndrome cardiorenal. *In*: LARSSON, M. H. M. A. **Tratado de Cardiologia de Cães e Gatos**. São Caetano do Sul: Interbook, 2020, p. 313-331.
- OLIVEIRA, V. M. C. Doenças sistêmicas e seus reflexos no sistema cardiovascular. *In*: LARSSON, M. H. M. A. **Tratado de Cardiologia de Cães e Gatos**. São Caetano do Sul: Interbook, 2020, p. 379-399.
- MUNAGALA, V. K. et al. Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension: A model of experimental diastolic heart failure. **Circulation**, v. 111, n. 8, p. 1128-1135, 2005. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157183.21404.63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15723971/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- NEWSON, L. Menopause and cardiovascular disease. **Post Reproductive Health**, v. 24, p. 44-49, 2018. DOI: 10.1177/2053369117749675. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2053369117749675>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- O'NEILL, D. G. et al. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: OLSON, P. N. et al. Concentrations of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus, and estrus. **Biology of Reproduction**, v. 27, p. 1196-1206, 1982.
- PAULINO JUNIOR, Daniel. **Caracterização Clínica da Cardiomiopatia Hipertrofica Hipertensiva em Cães com Doença Renal Crônica (DRC)**. 2010. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2010.
- PELLEGRINO, A. et al. Valores de pressão arterial de cães da raça Golden Retriever clinicamente sadios. **Brazilian Journal of Veterinary Reserch and Animal Science**, v. 47, p. 307-314, 2010.
- PERINI-PEREIRA, S. et al. Evaluation of Chronic Kidney Disease Progression in Dogs With Therapeutic Management of Risk Factors. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.621084>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.621084/full>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 41, p. 15-30, 2011. DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.09.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251509/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- Prevalence, Risk Factors, and Survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 814-821, 2013. DOI: 10.1111/jvim.12090. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647231/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- RODRÍGUEZ, O. C. Estadiamento e Tratamento da Doença Renal Crônica. *In*: CORTADELLAS, O. **Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina**. São Paulo: Editora MedVet. 2012. p. 161-177.
- ROGERS, J. L. et al. Effect of sex hormones on renal estrogen and angiotensin type 1 receptors in female and male rats. **American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology**. v. 292, p. 794-799, 2007. DOI: 10.1152/ajpregu.00424.2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990489/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- RUSCONI, C. et al. Prevalence of Isolated Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Hypertension as Assessed by Combined Transmitral and Pulmonary Vein Flow Doppler Study. **The American Journal of Cardiology**, v. 8, p. 357-360, 2001. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01378-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11165980/>. Acesso em: 10 Jan. 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, 2010. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0592.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20840304/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- SILVA, C. E. S. et al. Estudo das velocidades de contração e relaxamento do miocárdio pela ecocardiografia com Doppler tecidual. Nova alternativa para a avaliação da função ventricular segmentar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 78, n. 2, p. 200-205, 2002.
- SOUZA, M. G. et al. Exame ecocardiográfico. *In*: LARSSON, M. H. M. A. **Tratado de Cardiologia de Cães e Gatos**. São Caetano do Sul: Interbook, 2020, p. 97-124.
- SPARKES, A. H. et al. Inter- and intraindividual variation in Doppler ultrasonic indirect blood pressure measurements in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, p. 314-318, 1999. DOI: 10.1892/0891-6640(1999)013<0314:iaivid>2.3.co;2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10449221/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- STEPHENSON, R. B. Fisiologia cardiovascular. *In*: KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, p. 158-263.
- SULLIVAN, J. C. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 294, p. 220-226, 2008. DOI: 10.1152/ajpregu.00864.2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18287217/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- SUN, F.; BÁEZ-DÍAZ, C.; SÁNCHEZ-MARGALLO, F. M. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: part II, benign prostatic hyperplasia models. **Translational Andrology and Urology**, v. 6, n. 3, p. 547-555, 2017.
- TATCHUM-TALOM, R.; EYSTER, K. M.; MARTIN, D. S. Sexual dimorphism in angiotensin II induced hypertension and vascular alterations. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 83, p. 413-422, 2005. DOI: 10.1139/y05-012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897923/>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
- TEBALDI, M. et al. Estudo da pressão arterial pelo método indireto oscilométrico (petmap®) em cães domésticos não anestesiados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 6, p. 1456-1464, 2012.
- WARE, W. A. Distúrbios do Sistema Cardiovascular. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 53-57.
- YAMATO, R. J. Hipertensão arterial sistêmica de cães e gatos. *In*: LARSSON, M. H. M. A. **Tratado de Cardiologia de Cães e Gatos**. São Caetano do Sul: Interbook, 2020, p. 301-313.

4 HIPÓTESES

O presente trabalho foi realizado para responder as seguintes perguntas:

- 1) Cães com HAS secundária à DRC apresentam alterações cardíacas?
- 2) Quanto mais elevada a pressão arterial sistólica, maior é o remodelamento cardíaco?
- 3) Existem diferenças sexuais na apresentação da cardiomiopatia hipertensiva em cães?
- 4) O estado reprodutivo das fêmeas influencia na apresentação da cardiomiopatia hipertensiva em cães?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo ecodopplercardiográfico em cães portadores de hipertensão arterial sistêmica, de origem renal, identificando as possíveis diferenças apresentadas em decorrência do gênero e do estado reprodutivo das fêmeas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar as alterações ecodopplercardiográficas encontradas em pacientes portadores de HAS secundária à DRC;
- Correlacionar o valor de pressão arterial encontrado com os índices ecocardiográficos e UPC;
- Avaliar se essas alterações ocorrem na mesma intensidade em machos e fêmeas;
- Avaliar se há influência do estado reprodutivo das fêmeas na apresentação da cardiomiopatia hipertensiva.

6 ARTIGO

Artigo a ser submetido a revista: Journal of Veterinary Internal Medicine - ISSN: 1939-1676. As normas da revista estão disponíveis no ANEXO 1.

CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA EM CÃES: ECODOPPLERCARDIOGRAFIA E DIFERENÇAS ENTRE MACHOS E FÊMEAS

Geovanna S. Benedito¹ | Carolina A. Milhorine² | Karina K. M. C. Flaiban² | Fábio N. Gava¹

¹ Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

² Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Autor correspondente: Fábio N. Gava, Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

Email:gava@uel.br

Resumo

Revisão: A doença renal crônica (DRC) é a principal causa de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em cães e pode levar à cardiomiopatia hipertensiva.

Hipóteses/Objetivos: caracterizar as alterações ecocardiográficas na HAS secundária à DRC, descrever as diferenças sexuais e a influência da castração das fêmeas na cardiomiopatia hipertensiva em cães.

Animais: 41 cães, provenientes de atendimento clínico, constituíram os seguintes grupos: GC (controle, n=22); GHAS (hipertensos, n=19) e os subgrupos: GC-M (controle, machos, n=10); GHAS-M (hipertensos, machos, n=9); GC-F (controle, fêmeas, n=12); GHAS-F (hipertensas, fêmeas, n=10); GC-FC (controle, fêmeas castradas, n=6); GC-FNC (controle, fêmeas não castradas, n=6); GHAS-FC: (hipertensas, fêmeas castradas, n=5); GHAS-FNC: (hipertensas, fêmeas não castradas, n=5).

Métodos: Estudo transversal. Foram realizados aferição da pressão arterial sistêmica (PAS), exames laboratoriais e ecodopplercardiografia. As medidas morfológicas foram

normalizadas pelo peso.

Resultados: Cães hipertensos apresentaram maiores valores de espessura (cm) do septo interventricular em diástole (ESIVDN) e da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole normalizados pelo peso (EPLVEDN) do que cães saudáveis (ESIVDN. GC: $0,52 \pm 0,01$; GHAS: $0,63 \pm 0,03$; $p=0,0023$) (EPLVEDN. GC: $0,48 \pm 0,01$; GHAS: $0,60 \pm 0,03$; $p<0,0001$). Cães machos hipertensos apresentaram valores de ESIVDN e EPLVEDN maiores que as fêmeas (ESIVDN. GHAS-M: $0,70 \pm 0,04$; GHAS-F: $0,57 \pm 0,04$; $p<0,05$) (EPLVEDN. GHAS-M: $0,68 \pm 0,03$; GHAS-F: $0,54 \pm 0,03$; $p<0,01$). Não houve diferença na comparação entre fêmeas castradas e não castradas. Houve correlação positiva entre os valores da PAS e os valores de EPLVEDN e a relação proteína/creatinina urinária (UPC).

Conclusões: Quanto maior o valor da PAS, maior é o remodelamento cardíaco em cães; machos hipertensos apresentam hipertrofia cardíaca, o mesmo não foi observado em fêmeas; o estado reprodutivo das fêmeas não interfere na patogênese da cardiomiopatia hipertensiva em cães.

Palavras-chave: hipertrofia cardíaca, função diastólica, hipertensão, canino.

HYPERTENSIVE CARDIOMYOPATHY IN DOGS: ECODOPPLERCARDIOGRAPHY AND DIFFERENCES BETWEEN MALE AND FEMALE

Abstract

Review: Chronic kidney disease (CKD) is the main cause of systemic arterial hypertension (SAH) in dogs and can lead to hypertensive cardiomyopathy.

Hypotheses/Objectives: to characterize the echocardiographic changes in SAH secondary to CKD, to describe sex differences and the influence of female sex hormones in dogs with HC.

Animals: 41 dogs, from clinical care, constituted the following groups: CG (control, n=22); GHAS (hypertensive, n=19) and the subgroups: GC-M (control, males, n=10); GHAS-M (hypertensive, males n=9); GC-F (control, females, n=12); GHAS-F (hypertensive, females, n=10); GC-FC (control, spayed females, n=6); GC-FNC (control, non-spayed females, n=6); GHAS-FC: (hypertensive, spayed females, n=5); GHAS-FNC: (hypertensive, non-spayed females, n=5).

Methods: Cross-sectional study. Measurement of systemic blood pressure (SBP), laboratory tests and echodopplercardiography were performed. The morphological measurements were normalized by weight.

Results: Hypertensive dogs presented higher values of thickness (cm) of interventricular septum in diastole (IVSdn) and left ventricular free wall thickness in diastole (LVPWdn) than healthy dogs (IVSdn. GC: 0.52 ± 0.01 ; GHAS: 0.63 ± 0.03 ; $P=0.0023$) (LVPWdn. GC: 0.48 ± 0.01 ; GHAS: 0.60 ± 0.03 ; $P<0.0001$). Hypertensive male dogs had higher IVSdn and LVPWdn values than females (IVSdn. GM: 0.70 ± 0.04 ; GF: 0.57 ± 0.04 ; $P<0.05$) (LVPWdn. GM: 0.68 ± 0.03 ; GF: 0.54 ± 0.03 ; $P<0.01$). There was no difference in the comparison between spayed and non-spayed females. There was a positive correlation between SBP values and LVPWdn values and urinary protein/creatinine ratio (UPC).

Conclusions: The higher the SBP value, worse is the cardiac remodeling in dogs; hypertensive males present cardiac hypertrophy, this was not observed in females; the reproductive status of females do not interfere with the pathogenesis of hypertensive cardiomyopathy in dogs.

Keywords: cardiac hypertrophy, diastolic function, hypertension, canine.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial sistêmica (PAS) e pode ser classificada clinicamente em hipertensão primária, secundária ou situacional. A hipertensão secundária pode ser definida como uma elevação da PAS decorrente de uma doença sistêmica ou de medicação. Cães geralmente apresentam HAS secundária às doenças renais (principalmente), hiperadrenocorticismismo, *Diabetes mellitus* e feocromocitoma.¹

Aumentos súbitos ou crônicos da PAS podem ocasionar lesões em “órgãos-alvo”, como os olhos, coração, rins e sistema nervoso central. No coração, o aumento crônico da pós-carga em decorrência da hipertensão, leva a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, enfermidade esta reconhecida como cardiomiopatia hipertensiva.² Em seres humanos a cardiomiopatia hipertensiva é bem estudada e é reconhecida por causar insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, e representa um importante problema de saúde devido à sua crescente prevalência e morbidade, mortalidade e custo relacionados aos sistemas de saúde.^{3,4}

A mulher apresenta ciclo menstrual com 28 dias de duração, assim, está sob ação de elevadas concentrações de estrógeno mensalmente.⁵ Acredita-se que o estrógeno desempenhe um fator cardioprotetor, já que mulheres apresentam maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares após a menopausa, quando há uma diminuição desses hormônios.⁶ Estudos demonstram que mulheres apresentam um aumento da pressão arterial sistólica e diastólica após a menopausa, assim como aumento dos riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^{7,8} Já a cadela apresenta ciclo estral, em média, a cada seis meses, com um longo período em anestro, fase em que o estrógeno permanece em níveis basais.⁹

Contudo, no conhecimento dos autores, estudos sobre a cardiopatia hipertensiva em cães naturalmente hipertensos ainda são escassos, bem como a influência das diferenças sexuais no desenvolvimento da enfermidade nessa espécie. Assim, os objetivos desse estudo foram caracterizar as alterações ecocardiográficas de cães portadores de hipertensão arterial sistêmica secundária à doença renal crônica, descrever a influência das diferenças sexuais e do estado reprodutivo das fêmeas, em cães com cardiomiopatia hipertensiva. A fim de avaliar se a castração da cadela gera consequências ao sistema cardiovascular, assim como a menopausa gera nas mulheres.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo transversal, aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEL) sob o protocolo n° 006.2020 e o consentimento informado do proprietário foi obtido.

Animais

Foram avaliados cães, de diferentes raças e idades, oriundos do atendimento clínico de um Hospital Veterinário Escola e que foram diagnosticados com DRC e hipertensão arterial sistêmica secundária. O diagnóstico de DRC foi realizado com base no histórico clínico, na presença de azotemia, diminuição da densidade urinária, presença de proteinúria (evidenciada por meio do aumento do UPC em amostras de urina com sedimento inativo), e na presença de alterações ultrassonográficas consistentes com DRC. Os cães foram avaliados e os exames realizados no dia da admissão do paciente no atendimento. Os critérios de exclusão foram: cães com doença cardíaca pré-existente (exceto doença degenerativa valvar mitral classe B1, em que as alterações cardíacas não geram repercussão hemodinâmica), cães com DRC em tratamento, presença de outras enfermidades sistêmicas.

Exames bioquímicos e urinálise

Para a realização dos exames bioquímicos, foram coletados 2 ml de sangue por meio de venopunção jugular, que foi acondicionado em tubo com heparina, o plasma foi obtido a partir da centrifugação do sangue heparinizado (1200 G por cinco minutos) e foram determinadas as concentrações plasmáticas de creatinina, ureia e fósforo. As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina. As concentrações plasmáticas de ureia, creatinina, fósforo foram determinadas por meio do analisador bioquímico automatizado Dimension Xpand Plus (Siemens®) com a utilização dos kits comerciais da mesma marca, conforme recomendações do fabricante.

Foram realizadas urinálise e relação proteína/creatinina urinária (UPC), e as amostras de urina foram obtidas por cistocentese guiada por ultrassonografia. A urinálise foi realizada de maneira habitual por meio de exame físico, químico e análise microscópica do sedimento. O exame químico da urina foi realizado com tiras reagentes (Urofit 10DL Alere®). Nas amostras de urina com sedimento inativo foram

mensuradas as concentrações de creatinina e de proteína por meio do analisador bioquímico automatizado Dimension Xpand Plus (Siemens®) com a utilização dos kits comerciais da mesma marca conforme recomendações do fabricante, para determinação do valor de UPC. O processamento das amostras de sangue e urina foi realizado logo após a coleta.

Aferição da pressão arterial

A aferição da pressão arterial sistólica foi realizada pelo método Doppler, com Doppler vascular veterinário Delta Life®, seguindo as recomendações do consenso sobre hipertensão do *American College of Veterinary Internal Medicine*.¹ Após acondicionamento do paciente em ambulatório por cinco a dez minutos, foi colocado manguito, de tamanho próximo a 40% da circunferência da região, no membro anterior direito na região de rádio e ulna, o valor da primeira mensuração foi descartado e foi realizada uma média das cinco a sete mensurações consecutivas.

Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico incluiu a avaliação em modo bidimensional, modo M e avaliações de Doppler espectral, colorido e tecidual. Foi utilizado ecocardiógrafo DC-7 Mindray® Bio-Medical Electronics Shenzhen com transdutores setoriais multifrequenciais (4-2 MHz e 3-8 MHz). Todos os cães foram submetidos à tricotomia da parede torácica, bilateralmente. Todas as mensurações foram realizadas em triplicada e posteriormente foram obtidas suas médias. Os exames foram realizados por um mesmo observador, com treinamento prévio em cardiologia e ecocardiografia, e realizados sem sedação. Com o animal posicionado em decúbito lateral direito, foi localizada a janela paraesternal direita, para obtenção dos seguintes parâmetros (em mm): espessura do septo interventricular em diástole (ESIVd); diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (EPLVEd), espessura do septo interventricular em sístole (ESIVs), diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs) e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole (EPLVEs). As frações de encurtamento (FS) e de ejeção (FE) (%) foram calculadas a partir da obtenção desses valores. Também foi obtida a imagem da aorta e do átrio esquerdo, e as medidas dessas estruturas foram realizadas no modo bidimensional, para posterior cálculo da relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao). As médias das mensurações de ESIVd, DIVEd e

EPLVEd foram normalizadas pelo peso corporal conforme fórmulas propostas pelo método de Cornell.¹⁰

Posteriormente, os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, para obtenção das imagens apicais quatro e cinco câmaras, para registro dos valores de velocidade de onda E (enchimento ventricular rápido) e A (sístole atrial) do fluxo mitral e posterior cálculo E/A. Para a mensuração do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), o cursor do Doppler foi posicionado equidistante entre a via de saída do ventrículo esquerdo e o fluxo transmitral, determinando-se o tempo desde o término do fluxo transaórtico até o início do enchimento ventricular rápido (onda E). A partir disso foi calculada a relação E/TRIV. O doppler tecidual (DTI) do ventrículo esquerdo foi realizado na imagem apical quatro câmaras com a amostra de volume posicionado às margens septal e lateral do anel mitral, para a mensuração das medidas de velocidade de enchimento rápido (E_m) e a velocidade de enchimento na fase de contração atrial (A_m). A partir disso foram calculadas as relações: E_m/A_m ; E/E_m septal; E/E_m lateral. A classificação da disfunção diastólica, quando presente, seguiu os critérios descritos por Boon.¹¹

Análise Estatística

Os valores de pressão arterial, dos parâmetros ecocardiográficos e de exames laboratoriais obtidos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e posterior teste t (para comparação entre os animais normotensos e hipertensos) e análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey para comparação entre os subgrupos, para as variáveis que apresentaram distribuição paramétrica. Para as variáveis que apresentaram distribuição não paramétrica foi realizado teste de Mann Whitney. Além disso, foi realizada correlação de Pearson entre os valores de pressão arterial sistólica e os valores ecocardiográficos que demonstraram remodelamento miocárdico esquerdo e correlação de Spearman entre os valores de pressão arterial sistólica e valores de UPC. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi menor que 0,05. As análises estatísticas foram realizadas com o software GraphyPad Prism 4®.

RESULTADOS

Foram avaliados 46 cães, destes cinco apresentavam doença mixomatosa valvar mitral classe B2 e foram excluídos do estudo. Dos 41 cães incluídos no estudo, 28 apresentavam doença mixomatosa valvar mitral classe B1, sendo 16 cães do grupo hipertensão e 12 do grupo controle.

Os cães foram distribuídos em dois grupos, a saber: GC: Controle (saudáveis e com idade pareada ao grupo doente, n = 22); GHAS: Cães com hipertensão arterial secundária à DRC (n = 19). Dos cães do GHAS, nove eram machos e 10 eram fêmeas, a média de idade foi $10,47 \pm 1,06$ anos de idade e a média do peso foi $10,65 \pm 1,44$ kg. A maioria dos cães era sem raça definida (n = 12), seguido por Poodles (n = 3), Dálmata (n=1), Lhapa apso (n = 1), Boiadeiro-australiano (n = 1) e Teckel de pelo longo (n=1). Dos pacientes do GC (n = 22), 10 eram machos e 12 eram fêmeas, a média de idade foi $9 \pm 0,52$ anos de idade e a média do peso foi $7,13 \pm 0,68$ kg. A maioria dos cães era sem raça definida (n = 10), seguido pelos Pinschers (n = 4), Shih tzus (n = 4), Pequinês (n = 1), Teckel (n=1), Buldogue francês (n = 1), e Poodle (n = 1). Houve diferença estatística em relação à média dos pesos entre os grupos ($p = 0,02$), sendo assim foi realizada correção das variáveis dependentes do peso.⁶

Os pacientes foram ainda subdivididos em subgrupos de acordo com o sexo e as fêmeas foram subdivididas de acordo com seu estado reprodutivo, a saber: Subgrupos de machos e fêmeas: GC-M: machos normotensos: (n=10); GHAS-M machos hipertensos: (n=9); GC-F: fêmeas normotensas: (n=12); GHAS-F: fêmeas hipertensas: (n=10). Subgrupos de fêmeas castradas e fêmeas não castradas: GC-FC: fêmeas normotensas castradas: (n=6); GC-FNC: fêmeas normotensas não castradas: (n=6); GHAS-FC: fêmeas hipertensas castradas: (n=5); GHAS-FNC: fêmeas hipertensas não castradas: (n=5).

Parâmetros laboratoriais

Os valores das concentrações plasmáticas de ureia, creatinina, fósforo, densidade urinária e UPC foram maiores no GHAS ($p < 0,0001$). Creatinina (mg/dL): GC: $0,89 \pm 0,03$; GHAS: $6,93 \pm 1,27$. Ureia (mg/dL): GC: $36,14 \pm 1,82$; GHAS: $330,9 \pm 57,53$. Fósforo (mg/dL): GC: $3,17 \pm 0,12$; GHAS: $16,36 \pm 2,55$. Densidade urinária: GC: $1041 \pm 2,83$; GHAS: $1018 \pm 2,83$. UPC: GC: $0,21 \pm 0,03$; GHAS: $3,82 \pm 0,73$.

Pressão arterial sistêmica

A PAS dos pacientes hipertensos ($206,8 \text{ mmHg} \pm 6,79$) foi significativamente maior que a PAS dos pacientes do grupo controle ($135,7 \text{ mmHg} \pm 2,82$) ($p < 0,0001$). Dos pacientes hipertensos, três foram classificados como hipertensos (PAS entre 160 e 179 mmHg) e 16 foram classificados como severamente hipertensos (PAS acima de 180 mmHg). Não houve diferença entre os valores de PAS entre machos e fêmeas hipertensos, e entre as fêmeas hipertensas castradas e não castradas (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de pressão arterial sistêmica de cães hípidos e normotensos (GC) e com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS), categorizados pelo gênero e estado reprodutivo das fêmeas.

	GC fêmea (n = 12)	GHAS fêmea (n = 10)	GC macho (n = 10)	GHAS macho (n = 9)
PAS (mmHg)	$131,3 \pm 4,23^a$	$205,0 \pm 9,80^b$	$141,0 \pm 9,69^a$	$208,9 \pm 9,92^b$
	GC fêmeas castradas (n = 6)	GHAS fêmeas castradas (n = 5)	GC fêmeas não castradas (n = 6)	GHAS fêmeas não castradas (n = 5)
PAS (mmHg)	$125,0 \pm 6,19^a$	$196,0 \pm 10,3^b$	$137,5 \pm 4,96^a$	$214,0 \pm 16,91^b$

Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística entre os grupos. Abreviações: DRC: doença renal crônica; GC: grupo controle; GHAS: grupo hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistêmica.

Ecocardiografia modo M

Ao avaliar as mensurações de espessura de parede, septo e cavidade do ventrículo esquerdo em diástole, observou-se que os pacientes do GHAS apresentavam maiores mensurações de espessura de parede e de septo em diástole em relação ao GC. Comparando os valores de ESIVd e EPLVEd dos pacientes, com os valores de normalidade para a espécie¹¹, observou-se que 73,6% dos cães hipertensos apresentavam hipertrofia miocárdica, sendo que em 42,8% desses casos a hipertrofia era assimétrica. Nenhum paciente do grupo controle apresentou hipertrofia concêntrica de acordo com os valores de normalidade para a espécie. Não houve diferença entre os grupos para fração de encurtamento, fração de ejeção e relação AE/Ao. As mensurações de diâmetro da aorta (Ao) foram significativamente maiores para os pacientes hipertensos (Tabela 2).

Tabela 2. Variáveis ecocardiográficas de cães com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS) e de cães hígdos e normotensos (GC).

	GC (n = 22)	GHAS (n = 19)	p valor
ESIVDN(cm/[kg. ²⁴¹])	0,52 ± 0,01*	0,63 ± 0,03*	0,0023
DIVEDN(cm/[kg. ²⁹⁴])	1,19 ± 0,04	1,21 ± 0,05	0,8175
EPLVEDN(cm/[kg. ²³²])	0,48 ± 0,01*	0,60 ± 0,03*	<0,0001
Ao (cm)	0,68 ± 0,01*	0,78 ± 0,02*	0,0005
AE/Ao	1,36 ± 0,03	1,28 ± 0,03	0,1672
FS (%)	41,27 ± 1,78	44,55 ± 1,77	0,2255
FE (%)	73,95 ± 2,02	76,39 ± 2,27	0,4247

* representa diferença estatística entre os grupos. Abreviações: AE/Ao: relação átrio esquerdo/aorta; Ao: diâmetro da aorta; DIVEDN: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado pelo peso; DRC: doença renal crônica; EPLVEDN: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole normalizada pelo peso; ESIVDN: espessura do septo interventricular em diástole normalizada pelo peso; FE: fração de ejeção; FS: fração de encurtamento; GC: grupo controle; GHAS: grupo hipertensão arterial sistêmica.

Ao avaliar os pacientes de acordo com os subgrupos, observou-se que machos hipertensos apresentaram maiores valores de espessura de septo e de parede livre que as fêmeas hipertensas e que seu respectivo grupo controle. Porém, não houve diferença estatística entre o grupo de fêmeas hipertensas e normotensas. Os machos hipertensos também apresentaram maiores valores de diâmetro da aorta que os machos e fêmeas do grupo controle (Tabela 3). Não houve diferença estatística para nenhum parâmetro ecocardiográfico quando se avaliou as fêmeas de acordo com seu estado reprodutivo (castradas e não castradas) (Tabela 4).

Tabela 3. Variáveis ecocardiográficas de cães hígdos e normotensos (GC) e com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS), categorizados pelo gênero.

	GC fêmea (n = 12)	GHAS fêmea (n = 10)	GC macho (n = 10)	GHAS macho (n = 9)
ESIVDN(cm/[kg. ²⁴¹])	0,52 ± 0,03 ^a	0,57 ± 0,04 ^a	0,52 ± 0,04 ^a	0,70 ± 0,04 ^b
DIVEDN(cm/[kg. ²⁹⁴])	1,17 ± 0,05 ^a	1,23 ± 0,09 ^a	1,24 ± 0,06 ^a	1,2 ± 0,045 ^a
EPLVEDN(cm/[kg. ²³²])	0,48 ± 0,02 ^a	0,54 ± 0,03 ^a	0,49 ± 0,01 ^a	0,68 ± 0,03 ^b
Ao (cm)	0,69 ± 0,02 ^a	0,75 ± 0,03 ^{ab}	0,66 ± 0,02 ^a	0,81 ± 0,03 ^b

Letras diferentes representam diferença estatística entre os grupos. Abreviações: Ao: diâmetro da aorta; DIVEDN: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado pelo peso; DRC: doença renal crônica; EPLVEDN: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole normalizada pelo peso; ESIVDN: espessura do septo interventricular em diástole normalizada pelo peso; GC: grupo controle; GHAS: grupo hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 4. Variáveis ecocardiográficas de cadelas com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS) e de cadelas hígdas e normotensas (GC), categorizadas em castradas e não castradas.

	GC fêmeas castradas (n = 6)	GC fêmeas não castradas (n = 6)	GHAS fêmeas castradas (n = 5)	GHAS fêmeas não castradas (n = 5)
ESIVDN(cm/[kg. ²⁴¹])	0,47 ± 0,02 ^a	0,57 ± 0,03 ^a	0,62 ± 0,06 ^a	0,52 ± 0,06 ^a
DIVEDN(cm/[kg. ²⁹⁴])	1,18 ± 0,06 ^a	1,15 ± 0,08 ^a	1,25 ± 0,12 ^a	1,20 ± 0,16 ^a
EPLVEDN(cm/[kg. ²³²])	0,47 ± 0,03 ^a	0,48 ± 0,02 ^a	0,53 ± 0,03 ^a	0,55 ± 0,06 ^a
Ao (cm)	0,72 ± 0,03 ^a	0,68 ± 0,02 ^a	0,78 ± 0,04 ^a	0,72 ± 0,04 ^a

Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística entre os grupos. Abreviações: Ao: diâmetro da aorta; DIVEDN: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado pelo peso; DRC: doença renal crônica; EPLVEDN: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole normalizada pelo peso; ESIVDN: espessura do septo interventricular em diástole normalizada pelo peso; GC: grupo controle; GHAS: grupo hipertensão arterial sistêmica.

Avaliação da função diastólica

Doppler espectral e tecidual foram realizados em todos os pacientes e os valores de onda E, relação E/A, Em lateral, Em septal, Em/Am lateral, Em/Am septal, TRIV, relação E/TRIV não diferiram entre os grupos (Tabela 5). Observou-se ainda que 58% dos pacientes do GHAS apresentavam disfunção diastólica de padrão anormal, caracterizada pela velocidade da onda A do fluxo transmitral maior que a velocidade da onda E, enquanto no GC 41% dos pacientes apresentavam esse

padrão.

Tabela 5. Avaliação da função diastólica de cães com hipertensão arterial sistêmica secundária à DRC (GHAS) e de cães hígdos e normotensos (GC).

	GC (n = 22)	GHAS (n = 19)	p valor
Onda E (cm/s)	70,26 ± 2,32	66,05 ± 3,99	0,3512
E/A	0,99 ± 0,04	0,90 ± 0,07	0,2289
Em lateral (cm/s)	7,97 ± 0,42	7,59 ± 0,70	0,6355
Em septal (cm/s)	6,04 ± 0,30	7,01 ± 0,55	0,1162
Em/Am lateral	0,92 ± 0,06	0,77 ± 0,77	0,0772
Em/Am septal	0,80 ± 0,04	0,82 ± 0,06	0,8376
TRIV (ms)	67,82 ± 2,62	79,06 ± 7,51	0,128
E/TRIV	1,07 ± 0,06	0,99 ± 0,12	0,5084

* representa diferença estatística entre os grupos. Abreviações: DRC: doença renal crônica; GC: grupo controle; GHAS: grupo hipertensão arterial sistêmica; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico.

Correlações

Observou-se uma correlação positiva moderada entre os valores de EPLVEDN e de PAS ($p = 0,0049$; $r = 0,4315$) (Figura 1A), porém o mesmo não se observou ao avaliar a ESIVDN. Também se observou uma forte correlação positiva entre os valores de PAS e UPC ($p < 0,0001$; $r = 0,7272$) (Figura 1B).

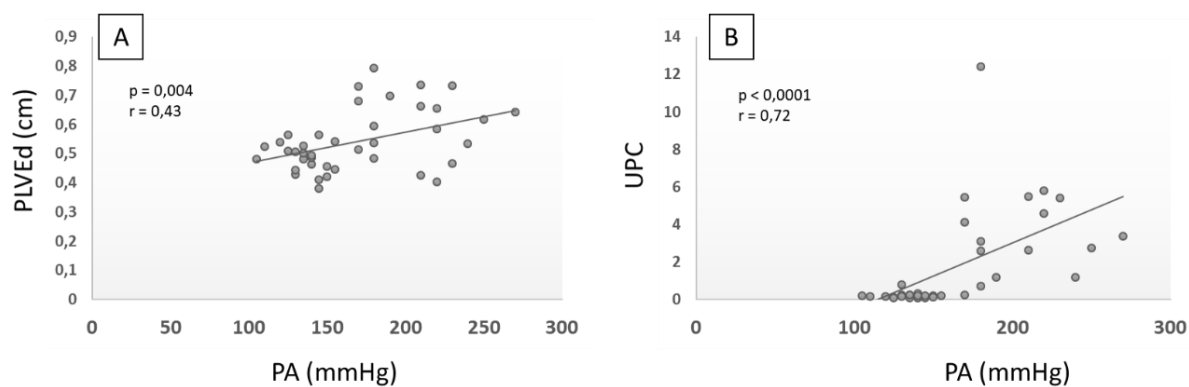


Figura 1. Gráfico de dispersão mostrando a correlação positiva existente entre os valores de pressão arterial sistêmica (PAS) e os valores de espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole normalizada pelo peso (EPLVEDN) (A) e da PAS com relação proteína/creatinina urinária (UPC) (B), em cães.

DISCUSSÃO

Nesse estudo observou-se que cães hipertensos apresentavam maiores valores de ESIVDN e EPLVEDN em comparação com cães normotensos, assim como observou-se que machos hipertensos apresentavam maiores valores de ESIVDN e EPLVEDN em comparação com as fêmeas hipertensas. Constatou-se ainda que as mensurações ecocardiográficas não diferiram entre as fêmeas hipertensas castradas e não castradas, demonstrando que a castração parece não interferir na PAS das fêmeas tanto normotensas quanto hipertensas e também na apresentação da cardiomiopatia hipertensiva. A prevalência de disfunção diastólica não variou entre os grupos. Uma correlação positiva significativa foi identificada entre os valores de PAS e EPLVEDN, e de PAS e UPC. Os resultados encontrados nesse estudo têm grande aplicabilidade clínica e demonstraram que a cardiomiopatia hipertensiva é uma realidade nos cães, principalmente nos machos, atentando que uma maior atenção deve ser dispendida a esses pacientes.

Alguns estudos demonstram que cães machos apresentam valores pressóricos significativamente maiores que as fêmeas, essas evidências já foram demonstradas tanto em pacientes normotensos, quanto em hipertensos.^{12,13} Nesse estudo não evidenciou-se diferença estatística para os valores de PAS nos diferentes grupos em relação ao gênero dos pacientes e também em relação a castração ou não das fêmeas, tanto para pacientes normotensos, quanto para os hipertensos.

A cardiomiopatia hipertensiva já foi caracterizada em algumas espécies^{2,3,14} e no presente estudo foi observado que cães com hipertensão arterial sistêmica secundária à doença renal crônica apresentavam maiores valores de espessura de septo interventricular e de parede livre de ventrículo esquerdo em diástole que os pacientes que compunham o grupo controle. Comparando os valores de ESIVd e EPLVEd dos pacientes, com os valores de normalidade para a espécie¹¹, observou-se que 73,6% dos cães hipertensos apresentavam hipertrofia miocárdica, sendo que em 42,8% desses casos a hipertrofia era assimétrica. Nenhum paciente do grupo controle apresentou hipertrofia concêntrica de acordo com os valores de normalidade para a espécie. De maneira semelhante, hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo foi evidenciada em 47% dos indivíduos em um grupo de cães com HAS de origem variada.¹⁴

Uma vez que não foi observada diferença na PAS entre machos hipertensos e

fêmeas hipertensas e que os machos apresentaram maiores valores de EPLVEDN e de ESIVDN que as fêmeas, é possível que esse maior grau de remodelamento dos machos ocorra devido a fatores hormonais. Além disso, fêmeas hipertensas não apresentaram remodelamento cardíaco quando comparadas com fêmeas normotensas, levando ao raciocínio de que as fêmeas são mais resistentes ao desenvolvimento da cardiomiopatia hipertensiva. Porém, essa resistência não parece estar ligada ao estado reprodutivo das fêmeas, uma vez que não houve diferença entre fêmeas castradas e não castradas. Em seres humanos, ao se avaliar estrutura e função cardiovascular específicas do gênero na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, em um grupo de indivíduos predominantemente hipertensos, os pesquisadores encontraram resultados contrários aos nossos, no qual as mulheres apresentaram maior espessura de parede do ventrículo esquerdo.³

Outro fato curioso é que a menopausa cirúrgica em mulheres (queda brusca de estrógeno), leva a efeitos cardiovasculares mais pronunciados que a menopausa de ocorrência natural⁶, porém em nosso estudo não foram observadas diferenças ecocardiográficas entre as cadelas castradas e não castradas, isso talvez se justifique pela fato da cadela apresentar ciclo estral longo, no qual o anestro, período em que o estrógeno permanece em níveis basais, representa a maior fase do ciclo.⁹ Por outro lado, a mulher apresenta ciclo menstrual de 28 dias, ficando mais tempo sobre influência do estrógeno que as cadelas.⁵ Assim, o estado reprodutivo da cadela parece ter pouco influência sobre a PAS, e estudos que incluíssem dosagem hormonal de estrógeno poderiam contribuir para essa questão. Contudo, a cadela parece não ser um bom modelo para estudos translacionais sobre a menopausa.

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é bem descrita em seres humanos hipertensos, e de maneira semelhante, cães hipertensos também apresentam função sistólica normal na avaliação por meio da ecocardiografia convencional.^{15,16} Corroborando achados anteriores, os cães avaliados pelo nosso estudo apresentaram função sistólica preservada. Observamos ainda, por meio da ecocardiografia em modo B, que os cães machos hipertensos apresentaram maior diâmetro da raiz aórtica. O mesmo foi observado para gatos hipertensos, sendo identificado ainda correlação positiva entre o diâmetro da raiz aórtica e o grau de hipertensão.¹⁷ Um estudo em seres humanos demonstrou que os diâmetros da aorta torácica se correlacionam significativamente com idade, sexo masculino e peso corporal. Esse estudo demonstrou ainda que a HAS apresentou uma relação com o

diâmetro da aorta na aferição do arco aórtico e da aorta descendente.¹⁸

Na cardiomiopatia hipertensiva, o relaxamento miocárdico se torna prejudicado, assim a pressão ventricular esquerda permanece alta no início da diástole e o enchimento ventricular passivo é atrasado, resultando em maior contribuição da contração atrial para o enchimento ventricular. Isso gera diminuição do pico de velocidade da onda E, aumento da velocidade da onda A e conseqüente diminuição da relação E/A e aumento do TRIV. Tais alterações definem a disfunção diastólica tipo 1 ou ainda conhecida como disfunção diastólica de padrão anormal.¹¹ Em pessoas hipertensas, tais desordens são bem descritas.^{19,20} Por outro lado, diferente do que se observa em seres humanos, estudos que avaliam a função diastólica de cães hipertensos demonstram que a espécie não apresenta disfunção diastólica nesse cenário.^{15,21}

De maneira semelhante aos estudos anteriores em cães e contrariando o que se observa nos seres humanos, neste trabalho não foram identificadas diferenças significativas nos parâmetros de função diastólica dos pacientes hipertensos em relação aos pacientes do grupo controle, mesmo com 52% dos cães do GHAS apresentando alterações compatíveis com disfunção diastólica tipo 1. Contudo, muitos cães do grupo controle também apresentavam disfunção diastólica, e uma possível explicação para isso se deve ao fato da idade dos pacientes, predominantemente acima dos sete anos. Estudos demonstraram que os valores dos fluxos transmitral sofrem influência da idade dos pacientes e que os valores do pico de velocidade da onda A aumentam progressivamente com a idade, com diferença significativa após os seis anos, e conseqüentemente, houve diminuição da relação E/A.^{22,23} Em seres humanos, o envelhecimento também é reconhecido por causar disfunção diastólica e estudos apontam que a sobreposição da idade com a hipertensão pode tornar desafiador a avaliação da disfunção diastólica.³

Foi observada correlação positiva moderada entre os valores de EPLVEDN e de PAS. Estudos anteriores tanto em cães quanto em gatos não demonstraram correlação entre o grau de hipertrofia miocárdica e o grau de hipertensão.^{15,24} Por fim, foi observado correlação positiva entre o grau de hipertensão e o grau de proteinúria. Estudos demonstram que a proteinúria e a hipertensão estão associadas a uma progressão mais acelerada da DRC e maior risco de óbito desses pacientes.^{25,26}

Historicamente, o cão foi utilizado como modelo de hipertensão arterial sistêmica por meio de técnicas cirúrgicas para indução de hipertensão²⁷⁻³⁰ e estudo

da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.³¹ Por motivos éticos, técnicas cirúrgicas de indução de hipertensão são desencorajadas na atualidade e cães com hipertensão arterial sistêmica de ocorrência natural, como utilizado neste estudo, tornam-se modelos promissores para estudos translacionais.

Como limitações do estudo, sabe-se que um número maior de animais poderia trazer resultados diferentes sobre a avaliação da função diastólica. Outra limitação diz respeito ao fato dos autores não saberem há quanto tempo esses cães eram hipertensos e há quanto tempo as cadelas eram castradas. Mas como essa dúvida ocorreu em todos os grupos, essa limitação parece não interferir nos resultados. Dosagens hormonais não foram realizadas e as mesmas poderiam auxiliar no entendimento do papel que os hormônios sexuais desenvolvem na cardiomiopatia hipertensiva.

Conclui-se que os cães com hipertensão arterial sistêmica secundária à doença renal crônica apresentaram remodelamento miocárdico ventricular esquerdo e a disfunção diastólica não foi confirmada nesse estudo. Conclui-se que machos hipertensos apresentam remodelamento miocárdico mais acentuado do que fêmeas hipertensas e que a castração das fêmeas não interfere na patogenia da cardiomiopatia hipertensiva em cães.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e à Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da UEL. Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado. Agradecemos à equipe do Hospital Veterinário da UEL por referirem os pacientes ao Serviço de Cardiologia Veterinária da Universidade Estadual de Londrina.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DECLARAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS OFF-LABEL

Os autores não declaram o uso off-label de antimicrobianos.

COMISSÃO INSTITUCIONAL DE CUIDADOS E USO DE ANIMAIS (IACUC) OU OUTRA DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

Aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA-UEL) sob o protocolo n° 006.2020.

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DE ÉTICA HUMANA

Os autores declaram que a aprovação de ética humana não foi exigida para este estudo.

ORCID

Geovanna Santana Benedito <https://orcid.org/0000-0002-9914-8069>

Carolina Aparecida Milhorine <https://orcid.org/0000-0002-1132-3417>

Karina Keller Marques da Costa Flaiban <https://orcid.org/0000-0001-6461-6961>

Fábio Nelson Gava <https://orcid.org/0000-0003-0249-4860>

REFERÊNCIAS

1. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2018;32:1803-1822.
2. Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia cardíaca. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8: 63-75.
3. Gori M, Lam CSP, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:535-542.
4. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD, et al. Diastolic dysfunction and hypertension. *Med Clin N Am.* 2017;101:7-17.
5. Ferrreira SR, Mannarino, LA, Almeida, AP. Alterações hormonais durante o ciclo menstrual e a síndrome pré-menstrual. *Pesquisa & Educação a Distância.* 2018;16.
6. Blenck CL, Harvey PA, Reckelhoff JF, et al. The Importance of Biological Sex and Estrogen in Rodent Models of Cardiovascular Health and Disease. *Circulation.* 2016;118:1294-1312.
7. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006;13:265-279.

8. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018;24:44-49.
9. Alves AE, Covizzi GJ. Fisiologia Reprodutiva das Cadelas. In: Apparício M, Vicente WRR: Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos. São Paulo: MedVet, 2015:17-20.
10. Cornell CCC, Kittleson MD, Della Torre P, et al. Allometric scaling of M-Mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med*. 2004;18:311-321.
11. Boon JA. *Veterinary Echocardiography*. 2th edition, Local: Wiley-Blackwell; 2011.
12. Pellegrino P, Petrus LC, Yamaki FL, et al. Valores de pressão arterial de cães da raça Golden Retriever clinicamente sadios. *Braz J Vet Res Anim. Sci*, 2010;47:307-314.
13. Mattos AHAFM. Avaliação da pressão arterial pela mensuração com Doppler vascular e retinografia de cães hipertensos [dissertation]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2012.
14. Misbach C, Gouni V, Tissier R, et al. Echocardiographic and tissue Doppler imaging alterations associated with spontaneous canine systemic hypertension. *J Vet Intern Med*. 2011;25:1025-1035.
15. CHEN H-Y, Lien Y-H, Huang H-P. Assessment of left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in small breed dogs with hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scand*. 2014;56:1-10.
16. Imbalzano E, Zito C, Carerj S, et al. Left ventricular function in hypertension: New insight by Speckle Tracking echocardiography. *Wiley Periodicals*. 2011;28:649-657.
17. Nelson L, Reidesel E, Ware WA, et al. Echocardiographic and radiographic changes associated with systemic hypertension in cats. *J Vet Intern Med*. 2002;16:418-425.
18. Barbosa AS, Camarozano AC, Carmo DC, et al. Avaliação das dimensões da aorta torácica ao ecocardiograma transtorácico bidimensional: Correlação com fatores de risco cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2018;31(3):191-197.

19. Rusconi C, Sabatini T, Faggiano, P, et al. Prevalence of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension as assessed by combined transmitral and pulmonary vein flow Doppler study. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87:357-360.
20. Bountiukos M, Schinkel AFI, Bax JJ, et al. The impact of hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. *Am Heart J.* 2006; 151:1323.e7-1323.e12.
21. Paulino Junior D. Caracterização clínica da cardiomiopatia hipertrófica em cães com doença renal crônica (DRC). [thesis]. Jaboticabal (SP): Universidade Estadual Paulista; 2010.
22. Pereira GG, Petrus LC, Santos ALF, et al. Evaluation of left ventricular diastolic echocardiographic parameters in healthy dogs by pulsed-wave Doppler. *Pesq Vet Bras.* 2009;29:291-294.
23. Schober KE, Fuentes VL. Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2001;62:1447-1454.
24. Chetboul V, Lefebvre HP, Pinhas C, et al. Spontaneous feline hypertension: Clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *J Vet Intern Med.* 2003;17:89-95.
25. Jacob F, Polzin DJ, Osborne, CA, et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *JAVMA.* 2005;226:393-400.
26. Jacob F, Polzin DJ, Osborne, CA, et al. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *JAVMA.* 2003;222:322-329.
27. Douglas OS, Tallant, B. Hypertrophy, Fibrosis and diastolic dysfunction in early canine experimental hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:530-536.6
28. Finco, DR. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. *J Vet Intern Med.* 2004;18:289-294.
29. Munagala VK, Hart CYT, Burnett JC, et al. Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension A Model of experimental diastolic heart failure. *Circulation.* 2005;111:1128-1135.
30. Hart CYT, Meyer DM, Tazelaar HD, et al. Load versus humoral activation in the genesis of early hypertensive heart disease. *Circulation.* 2001;104:215-220.

31. Silva KAS, Emter CA. Large animal models of heart failure A Translational Bridge to clinical success. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5:840-856.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo foi encorajado pelo fato de que a doença renal crônica e a hipertensão arterial sistêmica estão presentes na rotina clínica veterinária e que as pesquisas sobre a cardiomiopatia hipertensiva em cães são escassas. Observamos ainda o quanto se pesquisa na medicina humana sobre a influência do gênero no desenvolvimento das doenças cardiovasculares e identificamos essa lacuna na medicina veterinária. No conhecimento dos autores, este foi o primeiro estudo em que se avaliou as consequências da hipertensão no coração atentando-se para as possíveis diferenças de gênero e a influência do estado reprodutivo das fêmeas, em cães com cardiomiopatia hipertensiva.

Os resultados aqui apresentados têm grande aplicabilidade clínica e demonstram que cães machos hipertensos apresentam maior grau de remodelamento miocárdico, e que a castração das fêmeas parece não interferir na patogenia da cardiomiopatia hipertensiva na espécie. Além disso, cães portadores de DRC, hipertensos, constituem um bom modelo experimental *in vivo* para o estudo da cardiomiopatia hipertensiva, situação extremamente comum em outras espécies, como a humana.

Sobre as dificuldades enfrentadas para o desenvolvimento desta pesquisa, destacamos o atual momento de pandemia que enfrentamos, responsável pelo fechamento da rotina de atendimentos do HV-UEL durante o período de desenvolvimento da pesquisa, momento em que foram atendidos apenas casos emergenciais, dificultando o recrutamento de animais, já que essa se tratava de uma pesquisa clínica. Mencionamos ainda a dificuldade encontrada para a realização do exame de ecocardiografia, já que o aparelho de ultrassonografia disponível no HV-UEL atende simultaneamente a rotina do hospital e os projetos de pesquisa, tornando os horários bastante concorridos.

Como perspectivas futuras ressaltamos a necessidade da realização de dosagens hormonais que possibilitem avaliar as concentrações hormonais nos diferentes gêneros e estado reprodutivos dos cães com cardiomiopatia hipertensiva.

ANEXO 1



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 53/2020

Londrina, 5 de maio de 2020.

Prezado (a) professor (a),

Certificamos que o projeto intitulado: "**Hipertensão arterial sistêmica em cães: avaliação cardíaca e diferenças sexuais**" protocolo CEUA nº 006.2020 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 da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UUEL) em reunião realizada no dia **05/05/2020**.

Este projeto tem por objetivo realizar um estudo eletrocardiográfico e ecodopplercardiográfico em cães portadores de hipertensão arterial sistêmica, de origem renal, com ênfase nas alterações do ventrículo esquerdo. **Grau de invasividade: 1.**

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa científica
Vigência da autorização	01/06/2020 a 28/03/2022
Espécie/ linhagem/ raça	Cães/ raças variadas
Nº de animais	48 Sendo 24 machos e 24 fêmeas
Peso/ Idade	Variados / Adultos
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina
Amostras a serem coletadas	Sangue, urina

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

Em cumprimento às exigências do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (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,

Maria Fernanda R. Graciano
Profª Drª Maria Fernanda Rodrigues Graciano
Coordenadora da CEUA/UUEL

Profª Drª **Maria Fernanda
Rodrigues Graciano**
Coordenadora da Comissão de
Ética no Uso de Animais
Universidade Estadual de Londrina
ceua@uel.br / (43) 3371-5454

Ilmo.(a) Sr.(a)

Prof. (a) Dr (a). **Fábio Nelson Gava**

Responsável pelo projeto

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

C/C para a Direção do Centro de Ciências Agrárias

C/C para o Hospital Veterinário da UEL

Proposals in Veterinary Medicine

PLEASE NOTE that, for all types of manuscripts, **word count** includes text starting at the beginning of the introduction and ending at the end of the discussion; it does not include title page, abstract, references, tables or figure legends.

Standard Paper

Maximum length: 5,000 words

Abstract (structured): The abstract should stand alone (i.e. accurately convey the essential features of the study without the necessity of having read the entire article). It must be included in the manuscript document and be uploaded to the submission website. The abstract must be < 250 words and formatted using the following subheadings:

Background – Brief explanation of why the study was performed.

Hypothesis/Objectives – A brief statement of the principal hypothesis tested in the study, the major objectives of the study, or both.

Animals – A concise description of the number of animals used in the study including the population from which they were drawn (e.g., research colony, hospital population) and any special characteristics of the animals (e.g., disease status).

Methods – A statement of overall study design (e.g., randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial; cohort study; case-control study; case series;) and principal interventions or methods.

Results – All important results of the study, along with summary statistics (a measure of central tendency and variation such as mean and standard deviation or median and range), confidence intervals (where appropriate) and P values for all important numerical results. For studies comparing ≥ 2 interventions, the effect size and 95% (or similar) confidence intervals for the effect size should be reported.

Conclusions and clinical importance – A summary of the study's conclusions and a statement of the clinical importance of these conclusions. Do not restate the results.

Introduction (titled as such)

Length maximum: 500 words

The introduction should provide a clear statement of the rationale and objectives of the study, and include only pertinent references. A brief overview of the topic is appropriate to set the context for the study. Do not review basic physiology, pathophysiology, medical principles, or other aspects of the disease that were not studied. An extensive review of the subject is not acceptable.

Materials and Methods

The materials and methods section should include sufficient detail that another investigator could replicate the study.

- Study design should be clearly described using accepted terminology (e.g., randomized double-blind placebo controlled study, retrospective review of medical records).
- Common methods or procedures need not be described in detail, and wherever possible techniques used in the study that have been reported elsewhere should be cited rather than described. A statement of animal care must be made (e.g., "animals were cared for according to the principles outlined in the NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals").
- A concise description of the statistical methods should be provided including analytical software used and citation of uncommon statistical methods. Detailed information can be found in the [Statistical Guidelines](#) for the Journal.
- All laboratory or clinical chemistry analytical methods should be fully validated. Previous validation of methods should be supported by appropriate citation. Validation information for new or previously unvalidated analytical methods can be included as supplemental information.

Results

The results of the study should be presented concisely and in a logical sequence.

- Subheadings should be used for relevant sections (e.g., clinical findings, radiographic findings).
- Tables are a concise means of presenting large amounts of numerical data in a logical format. Do not duplicate data presented in the text of the manuscript in tables and do not reproduce the same data in both tables and figures.
- The Journal does not publish tables that contain individual animal data. Such data can be included in the text or tables of the manuscript in summary form using descriptive statistics or, if preferable, as supplemental information.
- Tables should not contain only 2 rows with ≥ 2 columns or 2 columns with ≥ 2 rows (e.g., a table providing hematologic data for 1 group of animals). Such data should be reported in the text.
- Do not editorialize or discuss the implication or importance of results in the "Results" section.

Discussion

The discussion should explain the relevance and importance of the study. Excessive detail can obscure important findings and should be avoided.

- The first paragraph of the discussion should provide an overview of the results and a brief description of the importance of these results. It should introduce the major points to be expanded in the remainder of the discussion section.
- The discussion should be concise and should focus on novel and innovative aspects of the study and explain the results in light of earlier studies. Do not discuss aspects of the topic that you did not study (e.g., treatment options if you did not study treatment, pathophysiological mechanisms).