



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

DOUGLAS MAGALHÃES SILVA

**FUNÇÃO DIASTÓLICA DE CÃES COM DOENÇA
DEGENERATIVA VALVAR MITRAL EM
TRATAMENTO COM VASODILATADOR
(INIBIDOR DA ECA)**

Londrina
2025

DOUGLAS MAGALHÃES SILVA

**FUNÇÃO DIASTÓLICA DE CÃES COM DOENÇA
DEGENERATIVA VALVAR MITRAL EM TRATAMENTO
COM VASODILATADOR (INIBIDOR DA ECA)**

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

Orientador: Prof. Dr. Fábio Nelson Gava.

Londrina
2025

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

S586f Silva, Douglas Magalhães.
Função diastólica de cães com doença degenerativa valvar mitral em tratamento com vasodilatador (Inibidor da ECA) / Douglas Magalhães Silva. - Londrina, 2025.
58 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, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Função diastólica - Tese. 2. Ecocardiograma - Tese. 3. Cardiopata - Tese. 4. Insuficiência Cardíaca Congestiva - Tese. I. Gava, Fábio Nelson. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619

DOUGLAS MAGALHÃES SILVA

**FUNÇÃO DIASTÓLICA DE CÃES COM DOENÇA
DEGENERATIVA VALVAR MITRAL EM TRATAMENTO
COM VASODILATADOR (INIBIDOR DA ECA)**

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

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Profº Drº Fábio Nelson Gava
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Examinador: Profº Drº Lucas Alécio Gomes
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Examinador: Profª Drª Andressa de Freitas Dionísio
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 24 de fevereiro de 2025

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Maria da Penha Magalhães Silva
e Francisco Adinaldo da Silva e à minha irmã
Beatriz Magalhães Silva, por serem sempre
meu porto seguro, minha torcida, minha
inspiração e, principalmente, por serem
meus maiores exemplos na vida.

Eu amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, Nossa Senhora e a São Francisco de Assis, por serem meu alicerce e por me darem força e coragem para prosseguir no caminho que sempre almejei.

Aos meus pais, Maria da Penha Magalhães Silva e Francisco Adinaldo da Silva por serem minha referência de vida e por nunca medirem esforços para conduzir a minha educação, que até hoje é o que carrego de mais valioso comigo e, à minha irmã Beatriz Magalhães Silva por ser minha amiga e companheira desde a minha infância, por estar comigo em cada etapa da minha vida.

Aos meus familiares, que me acompanham nessa trajetória que estou trilhando, me apoiando e torcendo por mim.

Aos meus amigos, que sempre me apoiaram em minhas decisões e estiveram comigo durante esse período, mesmo sem citá-los, vocês sabem quem são.

Às minhas “cardiomigas”, Ana Carolina Zenckel e Valéria Tutida, que tornaram esses dois anos de mestrado, o período mais leve, divertido e incrível da minha vida profissional, com todos os nossos cafézinhos de todos os dias, nossas risadas e nosso comprometimento uns com os outros desde o início. Meninas, não tenho palavras para descrever o quão especial vocês duas são para mim! Muito obrigado por tudo!

Ao meu professor e orientador Prof. Dr. Fábio Nelson Gava, a quem tanto admiro. Professor, tenho a honra de dizer que tive o senhor como meu orientador, muito obrigado pela sua orientação e por compartilhar seu conhecimento e suas experiências comigo, os levarei para sempre!

À toda equipe de professores, residentes e funcionários do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (HV-UEL), por fazerem desse lugar, minha casa. Ao Laboratório de Cardiologia Veterinária do HV-UEL e todos os seus pós-graduandos e estagiários, colegas esses, com quem eu pude aprender, praticar, ensinar e crescer. À empresa União Química, que apoiou este projeto para que ele acontecesse e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro e, aos tutores dos animais estudados, pela confiança, disponibilidade e cooperação para com o estudo.

A todos, reitero o meu grande apreço e a minha eterna gratidão.

*“Procure ser um homem de valor,
em vez de ser um homem de sucesso.”
(Albert Einstein)*

SILVA, Douglas Magalhães. Função diastólica de cães com doença degenerativa valvar mitral em tratamento com vasodilatador (inibidor da eca). 2025. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

RESUMO

A doença degenerativa valvar mitral (DDVM) é a cardiomiopatia mais comum nos cães, encontrada principalmente em cães de pequeno porte e com idade superior a seis anos. A DDVM é caracterizada pela degeneração crônica e progressiva dos folhetos valvulares e pode ser classificada em quatro estágios, no estágio B2 da doença, se encontra cães ainda assintomáticos, mas com a presença da doença identificada pelo exame de diagnóstico ecocardiograma transtorácico, com a progressão da doença o cão pode apresentar uma evolução para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A função diastólica é a capacidade do coração de se encher com volumes e pressões dentro dos valores normais, tornando a disfunção diastólica, a incapacidade ventricular de realizar o enchimento adequado, essa alteração está presente na DDVM. Neste estudo, foi utilizado o maleato de enalapril, que é inibidor da enzima conversora de angiotensina que atua como vasodilatador, utilizado no tratamento da DDVM, com intuito de inibir a progressão da doença, tendo como objetivo, a avaliação e comparação dos valores de função diastólica em dois grupos de cães, um com o tratamento de maleato de enalapril 0,5 mg/kg BID (GE) e outro com a administração de placebo (GC), durante o período de 60 dias. Foram utilizados 12 cães provenientes de atendimento clínico, que constituíram os grupos tratado (GE) (n=6) e o grupo controle (GC) (n=6). Os cães foram avaliados pelo ecocardiograma em diferentes tempos (D_0 D_{15} D_{30} D_{60}), observando-se as alterações nos parâmetros de função diastólica que, em comparação entre os grupos GE e GC, não apresentou diferenças estatísticas em suas variáveis, desde o tempo D_0 ao D_{60} , tempo esse, que apresentou relação E/A (GE $1,15 \pm 0,31$; GC $1,18 \pm 0,32$; $p=0,903$); relação Em/Am (GE $0,86$ ($0,68 - 1,21$); GC $0,80$ ($0,73 - 0,83$); $p=0,937$); TRIV (GE 71 ($52,25 - 73,25$); GC 69 ($62,25 - 69,75$); $p=0,810$); relação E/TRIV (GE $1,82 \pm 1,34$; GC $1,09 \pm 0,35$; $p=0,229$) e TDE (GE $7,23 \pm 4,04$; GC $6,29 \pm 3,45$; $p=0,676$). Com base nos achados desse estudo, conclui-se que a função diastólica de cães com a doença degenerativa valvar mitral em estágio B2, assintomáticos e tratados com maleato de enalapril, pode não apresentar alterações significativas em estágios iniciais da doença. Em pacientes assintomáticos a percepção de alterações em parâmetros pode se tornar mínima, o que dificulta a identificação de melhora na função diastólica.

Palavras-chave: Função diastólica; Tempo de Relaxamento Isovolumétrico; Ecocardiograma; Maleato de Enalapril; Cardiopatia; Insuficiência Cardíaca Congestiva.

SILVA, Douglas Magalhães. Diastolic function of dogs with mitral valve degenerative disease under treatment with vasodilator (ACE inhibitor). 2025. 58 f. Dissertation (Master's in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

ABSTRACT

Mitral Valve Degenerative Disease (MVD) is the most common cardiomyopathy in dogs, primarily affecting small breed dogs over six years of age. MVD is characterized by chronic and progressive degeneration of the valve leaflets and can be classified into four stages. In stage B2 of the disease, dogs are still asymptomatic, but the disease is identified through diagnostic testing with transthoracic echocardiography. As the disease progresses, the dog may develop congestive heart failure (CHF). Diastolic function refers to the heart's ability to fill with blood at normal volumes and pressures, making diastolic dysfunction the inability of the ventricles to adequately fill. This alteration is present in MVD. In this study, enalapril maleate, an angiotensin-converting enzyme inhibitor that acts as a vasodilator, was used in the treatment of Mitral Valve Degenerative Disease (MVD) to inhibit disease progression. The objective was to evaluate and compare diastolic function values in two groups of dogs, one treated with enalapril maleate 0.5 mg/kg BID (treated group, GE) and the other with placebo administration (control group, GC), over a period of 60 days. A total of 12 dogs from clinical care were used, forming the treated group (GE) (n=6) and the control group (GC) (n=6). The dogs were evaluated through echocardiography at different time points (D_0 , D_{15} , D_{30} , D_{60}), observing changes in diastolic function parameters. When comparing the GE and GC groups, no statistical differences were found in their variables from D_0 to D_{60} . At D_{60} , the following results were observed: E/A ratio (GE 1.15 ± 0.31 ; GC 1.18 ± 0.32 ; $p=0.903$); Em/Am ratio (GE 0.86 ($0.68 - 1.21$); GC 0.80 ($0.73 - 0.83$); $p=0.937$); TRIV (GE 71 ($52.25 - 73.25$); GC 69 ($62.25 - 69.75$); $p=0.810$); E/TRIV ratio (GE 1.82 ± 1.34 ; GC 1.09 ± 0.35 ; $p=0.229$); and TDE (GE 7.23 ± 4.04 ; GC 6.29 ± 3.45 ; $p=0.676$). Based on the findings of this study, it is concluded that diastolic function in dogs with Mitral Valve Degenerative Disease at stage B2, asymptomatic and treated with enalapril maleate, may not show significant changes in the early stages of the disease. In asymptomatic patients, the perception of changes in parameters may be minimal, making it difficult to identify improvements in diastolic function.

Keywords: Diastolic function; isovolumetric relaxation time; echocardiogram; enalapril maleate; heart disease; congestive heart failure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curvas de velocidade onda E e onda A e tempo de desaceleração da onda E, obtidas pelo doppler pulsado	25
Figura 2 - Fluxo de via de saída e via de entrada do ventrículo esquerdo para obtenção do TRIV, obtido pelo doppler pulsado.....	26
Figura 3 - Curvas de velocidades diastólica e sistólica do músculo cardíaco, obtidas pelo doppler tecidual.....	27
Figura 4 – Avaliação dos diferentes graus de disfunção diastólica utilizando os dados obtidos do padrão de fluxo transmitral (em cima) e a análise do doppler tecidual a nível do anel mitral (em baixo)	29

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 - Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação do dia basal (D0)	43
Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação (D15)	44
Tabela 3 - Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação (D30)	45
Tabela 4 - Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação (D60)	45
Tabela 5 - Variáveis de pressão arterial de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC)	46
Tabela 6 - Variáveis dos tempos dos cães do grupo Enalapril (GE)	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Velocidade da onda A mitral
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
Am	Velocidade de onda A de movimentação do anel mitral
bpm	Batimentos por Minuto
DDVM	Doença Degenerativa Valvar Mitral
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
E	Velocidade da onda E mitral
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
Em	Velocidade de onda E de movimentação do anel mitral
FM	Foco Mitral
ICCD	Insuficiência Cardíaca Congestiva Direita
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
m/s	Metros por segundo
ms	Milissegundos
NYAH	New York Heart Association
Sm	Valor de contração sistólica positiva
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TDE	Tempo de Desaceleração da onda E
TRIV	Tempo de Relaxamento Isovolumétrico Ventricular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	16
2.1	Doença degenerativa valvar mitral	16
2.1.1	<i>Etiologia e patogenia</i>	16
2.1.2	<i>Classsificação da doença</i>	17
2.1.3	<i>Manifestações clínicas</i>	18
2.1.4	<i>Métodos diagnósticos</i>	19
2.1.5	<i>Conduta terapêutica</i>	20
2.2	Maleato de Enalapril	22
2.3	Função diastólica	24
2.3.1	<i>Disfunção diastólica</i>	24
2.3.2	<i>Fluxo transmitral</i>	25
2.3.3	<i>Classificação da disfunção diastólica</i>	28
3	REFERÊNCIAS	30
4	HIPÓTESE	34
5	OBJETIVOS	35
5.1	<i>Objetivo geral</i>	35
5.2	<i>Objetivos específicos</i>	35
6	ARTIGO - Função diastólica de pacientes com endocardiose de valva mitral em tratamento com vasodilatador (inibidor da ECA)	36
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
	ANEXOS	57
	ANEXO I – Aprovação CEUA	57
	ANEXO II – Normas para publicação	58

1. INTRODUÇÃO

A doença degenerativa valvar mitral (DDVM) é uma afecção adquirida, em que ocorre a degeneração mixomatosa da valva mitral, gerando um quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (SMITH et al., 2015). A DDVM pode acometer qualquer raça canina, no entanto, as consequências clínicas são mais frequentemente observadas em cães idosos e de pequeno porte (KEENE et al., 2019).

Conforme descrito pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) os pacientes com DDVM podem ser classificados em quatro estágios de acordo com sua progressão e sinais clínicos. O estágio A é constituído por cães que possuem alto risco de desenvolver a DDVM, mas que, atualmente não apresentam qualquer alteração estrutural. O estágio B é constituído por cães que já apresentam alteração estrutural, esse estágio é subdividido em B1 e B2, os cães B1 são assintomáticos e não apresentam remodelamento cardíaco por meio dos exames de imagem e os cães B2 são assintomáticos com sinais de regurgitação significativa de forma hemodinâmica, identificadas por alterações radiográficas e ecocardiográficas. O estágio C é caracterizado por cães sintomáticos, com sinais de insuficiência cardíaca e alterações estruturais. Por fim, o estágio D é constituído pelos pacientes em fase final da doença e com sinais clínicos de ICC refratários ao tratamento (KEENE et al., 2019; ATKINS et al., 2007).

Para que a DDVM seja diagnosticada de forma precisa e para monitoração da sua progressão, o exame recomendado é a ecocardiografia transtorácica, pois é um método de diagnóstico não invasivo que detecta de forma precoce as lesões na valva mitral, avalia a gravidade da regurgitação mitral e também o seu impacto na remodelação cardíaca, função do miocárdio, pressões de enchimento ventricular esquerdo e estima a pressão arterial no tronco da artéria pulmonar (CHETBOUL e TISSIER, 2012).

O tratamento da DDVM tem como objetivo o bloqueio dos efeitos deletérios das respostas neurohumorais, secundárias a redução do débito cardíaco e melhoria do estado hemodinâmico, controlando a congestão por meio da administração de enalapril atuando como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e pimobendan como inodilatador (ATKINS e HAGGSTROM,

2012). O maleato de enalapril é utilizado no tratamento da hipertensão e também em casos de insuficiência cardíaca, apresentando seu efeito por meio da inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), retardando o início da ICC em cães com insuficiência de valva mitral compensada a grave (ATKINS et al., 2007).

A função diastólica ventricular é a capacidade do ventrículo de acomodar um adequado enchimento volumétrico em seu interior, mantendo o débito cardíaco adequado para as necessidades do organismo (LESTER et al., 2008). A disfunção diastólica ocorre em diversas cardiopatias e com sua progressão, ocorre a elevação do débito cardíaco devido ao aumento das pressões de enchimento ventricular, apresentando maior comprometimento em fases mais avançadas da disfunção diastólica (GOLDFEDER e LARSSON, 2015). Até a década dos anos 90, o exame ecocardiográfico era realizado com enfoque na função sistólica, sabendo-se que a disfunção diastólica precede a sistólica, a avaliação da função diastólica também vem apresentando importância (GHILARDI et al., 2023; COSTA et al., 2015; CAVALCANTI et al., 2007).

O uso do maleato de enalapril como tratamento em pacientes com a DDVM na classe B2 segue sendo estudado. Considerando que a DDVM pode estar presente em qualquer raça da espécie canina e principalmente em cães de pequeno porte, o presente estudo possui o intuito de avaliar a utilização desse fármaco no tratamento de cães com DDVM classe B2, com enfoque na avaliação da função diastólica ao longo do tratamento com inibidor da ECA.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA DEGENERATIVA VALVAR MITRAL

A doença degenerativa valvar mitral (DDVM), endocardiose da valva mitral, fibrose valvar crônica, entre outras denominações, é uma afecção resultante de degenerações intravalvulares. Essa doença é caracterizada pela desordem de componentes que constituem a estrutura valvular cardíaca, desencadeando em degeneração crônica e progressiva, podendo apresentar evolução para o quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (O'BRIEN et al., 2021; SMITH et al., 2015).

A ICC é uma síndrome clínica caracterizada pelo aumento nas pressões capilar e venosa, causada pelo comprometimento da função cardíaca, resultando em congestão de vasos em órgãos, levando ao extravasamento de líquidos para tecidos e cavidades (PEREIRA et al., 2015).

2.1.1 ETIOLOGIA E PATOGENIA

Sua etiologia ainda se encontra indefinida, porém, acredita-se que o processo conhecido como degeneração mixomatosa, esteja relacionado a dissolução do colágeno. A DDVM é considerada a cardiopatia mais comum na espécie canina e a mais frequente em cães machos, de raças de pequeno e médio porte, como Cavalier King Charles Spaniel, Cocker Spaniel, Dachshund, Poodle, Pinscher, Maltês e Schnauzer. Apresentando-se com maiores achados em cães com idades superiores a 12 anos de idade, já nos cães da raça Cavalier King, a DDVM pode estar presente a partir de dois a três anos, com sua progressão mais rápida do que nas demais raças predispostas (KEENE et al., 2019; CARMARGO e LARSSON, 2015; O'BRIEN et al., 2021).

A patogenia da DDVM está relacionada com a sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas, presente após a insuficiência valvar (CARMARGO e LARSSON, 2015). Esse processo é caracterizado pela perda de colágeno e o acúmulo

de glicosaminoglicanos em torno da valva, com consequente formação de nódulos (placas), gerando enfraquecimento e instabilidade valvar. Esse processo de deformação da valva impede a coaptação completa, gerando um processo de regurgitação. Essa regurgitação a longo prazo, aumenta o trabalho cardíaco com consequente remodelamento ventricular, formado pela hipertrofia excêntrica do atrio e ventrículo, alterações na estrutura valvar e matriz intracelular (KEENE et al., 2019; CARMARGO e LARSSON, 2015).

2.1.2 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA

A classificação da doença degenerativa valvar mitral é realizada em quatro estágios, de acordo com as diretrizes do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM), sendo caracterizados de acordo com os sinais clínicos apresentados pelo paciente, assim como, de acordo com a progressão da doença. Utilizando a classificação de A a D da doença cardíaca, em que a classe A é o paciente que possui apenas predisposição para a doença, até o classe D, na qual o paciente possui alterações clínicas importantes e já é refratário ao tratamento ou apresentam a ICC em fase terminal (KEENE et al., 2019; ATKINS e HAGGSTROM, 2012).

Os pacientes no estágio A da doença, são os cães que não possuem alterações em exame clínico e sem alterações na estrutura cardíaca, porém, são propensos a desenvolver a doença e possuem alto risco, devido a predisposição racial, como por exemplo, Cavalier King Charles Spaniels. O estágio classificado como B é composto por cães com a doença cardíaca leve, e que, no exame complementar de diagnóstico por imagem, observa-se alteração na estrutura cardíaca, essa classe é subdividida em B1 e B2, nas quais, os cães classificados como B1, são assintomáticos e não apresentam remodelamento cardíaco, enquanto os cães classificados como B2, são assintomáticos, porém, apresentam sinais de regurgitação significativa no exame complementar e apresentam remodelamento cardíaco, com alterações radiográficas e ecocardiográficas, subdivisão essa, em que é recomendado o início do tratamento medicamentoso, com o intuito de reduzir a progressão e avanço da doença de forma rápida, porém, sem trazer a cura da doença ao paciente (KEENE et al., 2019; ATKINS e HAGGSTROM, 2012; ATKINS et al., 2007).

O estágio C da doença é composto por cães com sinais de insuficiência cardíaca, sintomáticos, estando hospitalizados ou em tratamento domiciliar, e que, no exame de imagem, se observa cardiomegalia evidente. No estágio D, os cães se apresentam de forma semelhante ao estágio C, porém, esses pacientes já se encontram refratários ao tratamento da ICC e podem estar em fase terminal da doença. As categorizações da DDVM não possuem uma ordem específica, devido a possibilidade dos pacientes entrar e sair de estágios graves de descompensação, dependentes da progressão e da resposta ao tratamento da DDVM (KEENE et al., 2019; ATKINS e HAGGSTROM, 2012; ATKINS et al., 2007).

2.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos estágios iniciais da DDVM, os cães podem se apresentar de forma assintomática, devido mecanismos compensatórios do próprio organismo, os cães que possuem a DDVM apresentam alterações estruturais no coração, alterações essas, possíveis de serem identificadas por meio da ausculta cardíaca, realizada no período inicial de consulta, ao exame físico do paciente, em que é identificado a presença de sopro de regurgitação mitral, devido a degeneração da valva mitral, gerando um refluxo sanguíneo audível (KEENE et al., 2019; PETRUS e LARSSON, 2015).

As manifestações clínicas quando aparentes, podem se apresentar de acordo com a gravidade da DDVM, podendo ter relação com o aumento da pressão atrial e pressão venosa pulmonar, resultando em sintomas de dispnéia e tosse secundárias a um possível quadro de edema pulmonar e devido a compressão causada no brônquio principal. Assim como, quadros de síncope, fraqueza e/ou intolerância ao exercício, devido a redução do volume sistólico ventricular esquerdo ou direito. Em quadros mais graves, em que o paciente chega descompensado, é possível observar sinais de ascite e derrame pleural devido à insuficiência cardíaca congestiva direita (ICCD), por meio de exames diagnósticos, é possível observar edema pulmonar agudo ou até fibrilação ventricular, alterações essas, que podem ter uma evolução rápida para morte súbita, se não tratados de forma imediata (PETRUS

e LARSSON, 2015).

2.1.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico inicial da DDVM pode ser simples, por meio da auscultação cardiorádica, realizada pelo médico veterinário no exame físico, podendo identificar a presença de sopro cardíaco em foco mitral (FM), que é um dos sinais mais comuns que auxiliam no diagnóstico da DDVM. Muitas vezes, esse diagnóstico é feito sem pretensão, pois o cão pode apresentar o sopro à ausculta em uma consulta de rotina e o mesmo, pode não apresentar nenhuma outra característica ou sinal clínico que leve o médico veterinário a desconfiar que o animal possui a DDVM (WARE, 2015). Segundo Petrus e Larsson (2015), esse sopro identificado é sistólico e pode variar de grau entre I e VI, sendo o primeiro achado clínico dos cães com insuficiência valvar, auscultado principalmente em FM.

Após a identificação de sopro cardíaco à ausculta, a realização de exames de imagem torna-se imprescindível. A radiografia torácica é recomendada para avaliar o estado hemodinâmico da doença valvar e obtenção de informações e dados basais no momento inicial do diagnóstico, em que o paciente se apresenta assintomático para a DDVM (KEENE et al., 2019). Assim como, pelo exame radiográfico, é possível avaliar alterações pulmonares que o animal possa apresentar, estabelecendo correlações e diferenciações de causas cardíacas e não cardíacas de possíveis quadros de tosse, diante de sinais clínicos que o animal possa estar apresentando no momento ou, o mesmo apresentar como sinal clínico futuro da DDVM (PETRUS e LARSSON, 2015).

Ainda segundo Petrus e Larsson (2015), o exame radiográfico é o exame mais sensível para indicar alterações na hemodinâmica pulmonar, pois, há distensão das veias pulmonares por meio do aumento da pressão venosa pulmonar, tornando-as mais evidentes centralmente e nos campos pulmonares periféricos.

Por meio do exame eletrocardiograma, é possível a avaliação do ritmo cardíaco e anormalidades na condução elétrica que podem ser geradas no cão com a

DDVM, os cães com ICC podem apresentar taquicardia sinusal ou valores de frequência cardíaca próximos ao limite superior fisiológico para espécie, indicando ainda um ritmo sinusal (PEREIRA et. al., 2015). Assim como, é possível obter valores que sugerem aumento de câmaras cardíacas, principalmente atrial e ventricular esquerdas (PETRUS e LARSSON, 2015).

O exame denominado ecocardiograma transtorácico atualmente é o exame mais recomendado para o diagnóstico definitivo da DDVM, sendo este, um exame não invasivo, em que é possível detectar lesões valvares de forma precoce, principalmente em cães assintomáticos, sendo possível realizar a avaliação e graduação da regurgitação de valva mitral, avaliar o remodelamento cardíaco visto ao exame radiográfico, assim como, avaliar a função miocárdica e alterações atrioventriculares esquerda (KEENE et al., 2019; CHETBOUL e TISSIER, 2012). A ecocardiografia em associação com doppler, possibilita a mensuração das velocidades de fluxo sanguíneo que é transferido entre as câmaras cardíacas (GOLDFEDER e LARSSON, 2015).

2.1.5 CONDUTA TERAPÊUTICA

O tratamento da DDVM pode variar conforme o estágio em que o cão se encontra ou é diagnosticado. Os cães classificados no estágio A são aqueles que possuem predisposição para desenvolver a DDVM futuramente, mas no momento não apresentam nenhuma característica da mesma. Desta forma, não é recomendado tratamento terapêutico e/ou dietético nesse estágio, sendo recomendada a avaliação do cão pelo médico veterinário de forma regular, para ausculta e detecção precoce da DDVM (ATKINS e HAGGSTROM, 2012).

Na fase inicial da doença, denominada como estágio B, que é subdividido em B1 e B2, os cães com DDVM em estágio B1 são cães que possuem a doença cardíaca estrutural, ou seja, apresentam sopro valvar em ausculta cardíaca mas, não desenvolveram sinais clínicos causados pela insuficiência cardíaca, assim como, não apresentam alterações radiográficas ou ecodopplercardiográficas de remodelamento cardíaco. Estágio este, em que a progressão da insuficiência cardíaca

é incerta, pois a doença pode evoluir em alguns meses, assim como, demorar anos para chegar à subdivisão seguinte. Para o cão classificado com DDVM estágio B1, não se faz necessária terapia medicamentosa ou tratamento dietético, pois não há estudos que comprovam a eficácia da terapêutica nesta fase. Recomendando somente a reavaliação periódica por meio do exame ecodopplercardiograma entre 6 a 12 meses (KEENE et al., 2019).

No estágio B2 da DDVM, os cães apresentam a doença cardíaca estrutural sem sinais clínicos, porém já apresentam alterações de remodelamento cardíaco secundárias a insuficiência de valva mitral, observados nos exames radiográficos e ecodopplercardiográficos (KEENE et al., 2019; ATKINS e HAGGSTROM, 2012). Neste estágio, é recomendado o início do tratamento terapêutico, visando que o mesmo possa trazer mais benefícios do que malefícios ao cão, impedindo o desenvolvimento das manifestações clínicas, sendo destacado o uso de inodilatadores como o Pimobendan e o tratamento dietético com restrição de sódio e fornecimento de alimentação rica em proteínas e quantidades adequadas de calorias para manutenção corporal, havendo ainda a necessidade de maiores estudos que demonstrem a eficácia e os efeitos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), que ainda são empregados como coadjuvantes neste estágio (SPINOSA et al., 2023; KEENE et al., 2019).

Cães que se encontram no estágio C da DDVM são aqueles que apresentam ou apresentaram sinais clínicos de ICC, associados à alterações cardíacas estruturais ou sinais de baixo débito cardíaco, como intolerância ao exercício, fraqueza e/ou síncope (ATKINS e HAGGSTROM, 2012). Sendo responsáveis ao tratamento padrão indicado. Enquanto os cães classificados no estágio D, são os cães que possuem as mesmas características do paciente em estágio C, porém são refratários ao tratamento prescrito (KEENE et al., 2019; ATKINS e HAGGSTROM, 2012).

O tratamento recomendado para os cães nos estágios C e D se divide em períodos agudo e crônico, o tratamento agudo hospitalar da insuficiência cardíaca possui um foco em regular o estado hemodinâmico do paciente e levar oxigênio aos tecidos, administrando furosemida, que possui ação diurética visando a redução de edemas; pimobendan, que é um fármaco inodilatador e atua aumentando a

contratilidade ventricular e reduzindo a pré e pós-carga; associação ao maleato de enalapril, devido sua ação de inibição da ECA, reduzindo a atividade vasopressora e consequentemente, reduzindo a pressão arterial. A suplementação de oxigênio e tratamentos mecânicos como paracentese abdominal e toracocentese podem se tornar necessárias nesse período agudo hospitalar (KEENE et al., 2019; ATKINS e HAGGSTROM, 2012).

No tratamento agudo domiciliar, é indicada a continuidade da administração de furosemida, maleato de enalapril, pimobendan e, se necessário, espironolactona, que possui efeito diurético e atua como regulador da pressão arterial, associados à redução de atividades físicas e dieta com rações com baixo teor de sódio, ricas em proteínas e com níveis calóricos adequados (KEENE et al., 2019).

Para o paciente em estágio D, que apresentam sinais de refratariedade ao tratamento, é recomendado a continuidade de furosemida em dose diária maior, associada ao pimobendan, maleato de enalapril e espironolactona diariamente (KEENE et al., 2019; ATKINS e HAGGSTROM, 2012).

O tratamento da DDVM e ICC possui o objetivo de otimizar a função miocárdica por meio da vasodilatação mantendo o débito cardíaco. Sendo este, o tratamento paliativo, sabendo-se que a doença não tem cura, o tratamento é realizado visando a melhora na qualidade de vida do cão. Existe o tratamento cirúrgico, que é definitivo, realizado com transplante valvar, mas, ainda é pouco empregado na medicina veterinária, optando-se pelo tratamento clínico (ATKINS e HAGGSTROM, 2012; CHETBOUL e TISSIER, 2012).

2.2 MALEATO DE ENALAPRIL

Segundo a New York Heart Association (NYAH), os IECA são agentes vasodilatadores de efeito moderado e misto, ou seja, agem atuando em arteríolas e vênulas, são utilizados como coadjuvantes no tratamento da DDVM associados ao pimobendam e manejo dietético a partir do estágio B2, antes do início da ICC e também no tratamento de cães com ICC. No atual momento, seu uso ainda é

questionável, não havendo evidências quanto a sua eficácia, tornando-o de uso a critério do médico veterinário (SPINOZA et al., 2023; PETRUS e LARSSON, 2015).

O agente IECA mais comumente utilizado é o maleato de enalapril, fármaco este, que é considerado um profármaco, pois para se tornar farmacologicamente ativo, é necessária a sua metabolização (hidrolisação) por via hepática e também pode ocorrer essa biotransformação em pouca quantidade, por via renal, após ativo, o maleato de enalapril possui a capacidade de bloquear os mecanismos compensatórios deletérios, promovendo vasodilatação, com ação de bloquear a enzima responsável pela biotransformação de angiotensina I em angiotensina II, suprimindo o mecanismo compensatório sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), tornando-se um reversor da vasoconstrição que ocorre pela angiotensina II (PEREIRA et al., 2015; MACGREGOR J., 2014).

O maleato de enalapril impede a síntese de angiotensina II, que é um potente vasoconstritor, possuindo diversos efeitos com o objetivo de aumentar a perfusão tecidual quando a mesma é comprometida pela redução do débito cardíaco (SOARES e LARSSON, 2015). Em cães com hipertensão arterial pulmonar secundária à DDVM, o maleato de enalapril é o vasodilatador recomendado, apresentando efeitos benéficos no controle da ICC (YAMATO e LARSSON, 2015).

Segundo Rienzo e seus colaboradores (2009), os IECA apresentam capacidade vasodilatadora mista e promovem diminuição dos eventos coronários, seu efeito vasodilatador arterial e venoso pode resultar em menor incidência de edemas. Tornando-se um fármaco de escolha para o tratamento de hipertensão arterial, com benefícios que vão além da diminuição da pressão arterial, por meio da sua ação bloqueadora no SRAA.

No estudo de Motz e Strauer (1996), é confirmado que a inibição da ECA aumenta o fluxo sanguíneo coronário por meio da ativação crônica do SRAA. Dado esse, sugere que a estimulação do SRAA exerce efeito direto na atividade vasomotora coronária e que os IECA induzem vasodilatação coronária nessas condições, apresentando efeitos cardiorreparadores na microcirculação coronária (RIENZO et al., 2009).

Em cães com DDVM e ICC, os IECA apresentam grandes benefícios,

pois atuam promovendo a estabilização das manifestações clínicas e dos parâmetros hemodinâmicos, obtendo reflexos significativos e positivos na qualidade de vida desses cães, sabendo-se que não é possível impedir o desenvolvimento da degeneração valvar, tendo como foco principal, o prolongamento da sobrevida do cão cardiopata de forma paliativa (PEREIRA et al., 2015).

2.3 FUNÇÃO DIASTÓLICA

A função diastólica é a capacidade que o coração possui de se encher com volumes e pressões dentro dos valores normais para um coração saudável. Sendo formada por diversos fatores e mecanismos complexos, como a rigidez ventricular, condições de pré e pós-carga, pressões e complacências atriais e ventriculares, interdependência dos ventrículos, pericárdio, ritmo e frequência cardíaca (GOLDFEDER e LARSSON, 2015).

A diástole se refere ao período de relaxamento do coração, possibilitando a entrada de sangue na câmara cardíaca, a diástole ventricular compreende o tempo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura e fechamento da valva mitral (BOON, 2011; CAVALCANTI et al., 2007). Os principais componentes responsáveis pela adequada função diastólica são o relaxamento e a distendibilidade ventricular (PEREIRA et al., 2015).

A diástole é dividida em quatro fases, conforme essa sequência de eventos, sendo formada pelo tempo de relaxamento isovolumétrico ventricular (TRIV); fase rápida de enchimento ventricular; diástase e a fase lenta de enchimento ventricular ou contração atrial (BOON, 2011).

2.3.1 DISFUNÇÃO DIASTÓLICA

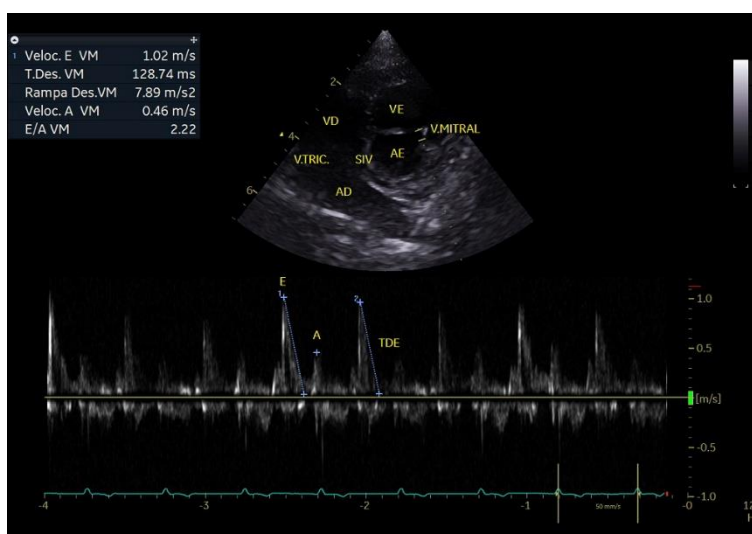
A disfunção diastólica é caracterizada pela incapacidade ventricular de realizar o enchimento adequado, com pressões regulares no interior do ventrículo (PEREIRA et al., 2015).

A disfunção diastólica está presente em diversas cardiopatias e possui importante influência no prognóstico do paciente. Conforme ocorre a evolução da progressão da disfunção diastólica, ocorre também o aumento do débito cardíaco, por meio do aumento das pressões de enchimento (GOLDFEDER e LARSSON, 2015; CAVALCANTI et al., 2011).

2.3.2 FLUXO TRANSMITRAL

A avaliação da função diastólica é obtida por meio do padrão de fluxo mitral no corte apical quatro câmaras, pelo Doppler pulsado. Nesse posicionamento, os valores e parâmetros obtidos do fluxo transmitral ou fluxo transvalvar mitral são o pico de velocidade da onda de enchimento precoce (onda E), o pico de velocidade da onda de enchimento atrial (onda A) e a partir desses parâmetros de ondas E e A, se obtém a relação E/A e o tempo de desaceleração da onda E (TDE) (Figura 1) (GOLDFEDER e LARSSON, 2015; CAVALCANTI et al., 2011).

Figura 1. Curvas de velocidade onda E e onda A e tempo de desaceleração da onda E, obtidas pelo doppler pulsado.



Abreviações: E: velocidade de enchimento ventricular rápido/precoce; A: velocidade de contração/enchimento atrial; TDE: tempo de desaceleração da onda E mitral; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; SIV: septo inter-ventricular; V. TRIC.: valva tricúspide; V.MITRAL.: valva mitral.

Fonte: o próprio autor.

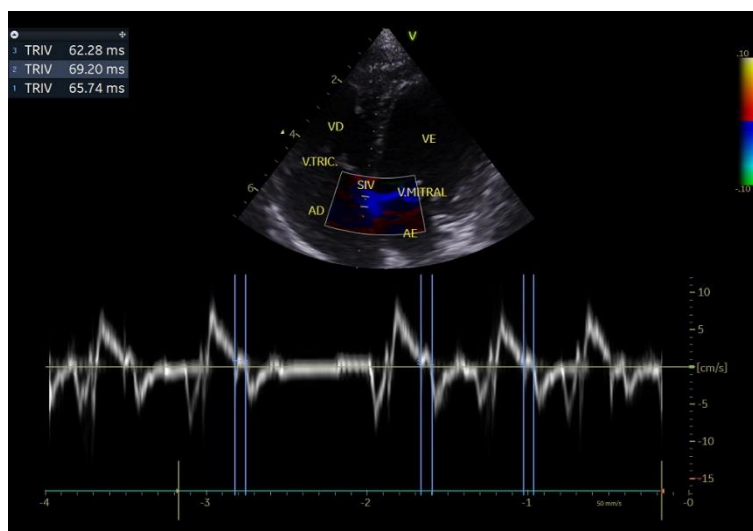
O TDE é caracterizado pelo intervalo entre o pico de velocidade E, até

o momento em que a onda retorna à linha de base. É o período em que sucede o equilíbrio entre as pressões atrial e ventricular esquerda, ou diástase, e ocorre entre a fase de enchimento rápido e a fase de contração atrial (LESTER et al., 2008).

Os dois picos de velocidades apresentados na obtenção do fluxo transmitral, por meio do doppler pulsado, são as ondas E e A, que se assemelham a uma letra M, pois formam duas ondas positivas quando o paciente não está com taquicardia. Pacientes que apresentam a quantidade de batimentos cardíacos por minuto (bpm) superiores a 125bpm, podem apresentar sobreposição das ondas, tornando impossível a delimitação e diferenciação das ondas E e A quando a frequência cardíaca chega aos 200bpm (BOON, 2011).

Por meio da avaliação da função diastólica, é possível obter o valor de TRIV, que se inicia portanto, com o fechamento da valva aórtica e termina no momento em que ocorre a abertura da valva mitral (Figura 2). O TRIV é mensurado no plano apical cinco câmaras com o doppler pulsado ou contínuo. Com o Doppler pulsado, a amostra de volume é colocada na via de saída do folheto esquerdo, próxima ao folheto septal da valva mitral, registrando de forma simultânea o fluxo de via de saída e via de entrada do ventrículo esquerdo (GOLDFEDER e LARSSON, 2015; BOON, 2011).

Figura 2. Fluxo de via de saída e via de entrada do ventriculo esquerdo para obtenção do TRIV, obtido pelo doppler pulsado.



Abreviações: TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo;

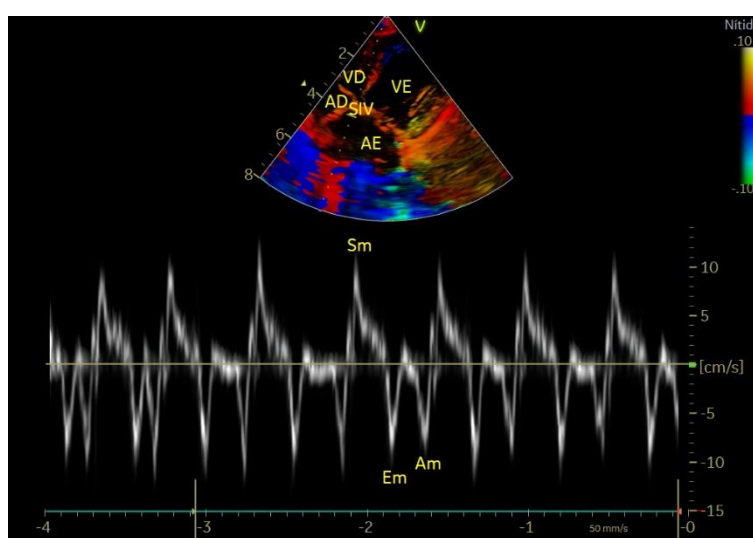
AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; SIV: septo inter-ventricular; V.TRIC.: valva tricúspide; V.MITRAL.: valva mitral.

Fonte: o próprio autor.

Segundo Boon (2011), o valor do TRIV em cães saudáveis possui variação entre 38 e 54 milissegundos (ms), valores esses, que podem ser alterados devido o relaxamento reduzido do ventrículo esquerdo ou o aumento da pressão no átrio esquerdo, sendo fatores que podem prolongar ou diminuir o valor de TRIV, respectivamente.

O doppler tecidual é mais sensível às variações de carga, as velocidades obtidas por meio do doppler tecidual no anel mitral são utilizadas para avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo. Os valores obtidos nas paredes septal e lateral são uma onda Sm de contração sistólica positiva e duas ondas diastólicas negativas, ondas Em que é formada pelo relaxamento precoce e onda Am, que é formada pela contração atrial (Figura 3). Em cães com disfunção diastólica, a velocidade Em se apresenta diminuída, com a relação Em/Am inferior a 1,0 metros por segundo (m/s) (GOLDFEDER e LARSSON, 2015; FILHO et al., 2009).

Figura 3. Curvas de velocidades diastólica e sistólica do músculo cardíaco obtidas pelo doppler tecidual.



Abreviações: Em: relaxamento precoce; Am: contração atrial; Sm: contração sistólica; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; SIV: septo inter-ventricular.

Fonte: o próprio autor.

Cães com alterações de aumento da pressão atrial esquerda e

alterações no relaxamento, podem apresentar aumento da velocidade da onda E, encurtamento do TRIV e, conseqüentemente, o prolongamento de TDE, o que denominamos como padrão de enchimento ventricular do tipo pseudonormal, isso ocorre devido ao fato de que as velocidades são dependentes da pré-carga na avaliação do índice de disfunção diastólica (GOLDFEDER e LARSSON, 2015).

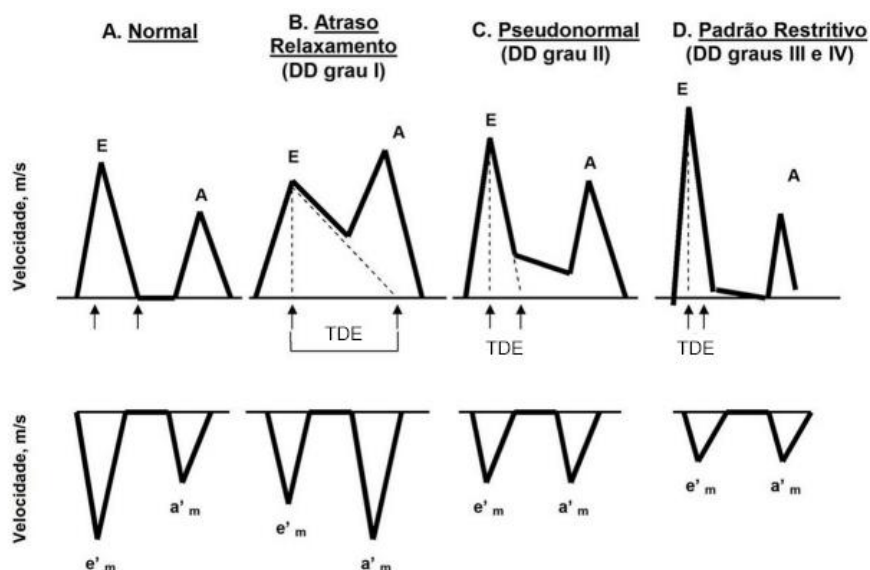
É possível calcular a relação entre o pico de velocidade da onda de enchimento precoce e o tempo de relaxamento isovolumétrico, sendo denominados como (E:TRIV). Que segundo o estudo de Chetboul e Tissier (2012), essas variáveis estão correlacionadas com a pressão atrial esquerda e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo no cão.

No estudo de Schober e seus colaboradores (2010), é descrito que a relação E:TRIV concede dados importantes para a identificação de pacientes em ICC, referindo que ao combinar E:TRIV, o efeito do relaxamento sobre o pico de velocidade E é reduzido, avaliando-se a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Como o aumento da pressão de enchimento é a alteração hemodinâmica frequentemente presente na ICC, espera-se que ocorra o aumento do pico de velocidade E com diminuição do TRIV. Ou seja, cães com doença cardíaca descompensada apresentaram a relação E:TRIV maior do que em cães cardiopatas compensados.

2.3.3 CLASSIFICAÇÃO DA DISFUNÇÃO DIASTÓLICA

Segundo Goldfeder e Larsson (2015), a disfunção diastólica pode ser classificada em discreta, moderada e importante. A disfunção diastólica discreta é composta por alteração no relaxamento ventricular, sem aumento das pressões de enchimento, com padrão de enchimento diastólico reduzido. A disfunção moderada é caracterizada por alteração no relaxamento ventricular, com aumento das pressões de enchimento. Na disfunção diastólica importante, ocorre alteração na complacência ventricular, resultando em enchimento diastólico mais rápido, seguido da abertura da valva mitral, apresentando TRIV e TDE curtos. Na classificação importante, a pressão diastólica ventricular aumenta rapidamente devido à rigidez da câmara, apresentando menor complacência (figura 4).

Figura 4. Avaliação dos diferentes graus de disfunção diastólica utilizando os dados obtidos do padrão de fluxo transmitral (em cima) e da análise do Doppler tecidual a nível do anel mitral (em baixo).



Abreviações: DD - disfunção diastólica; TDE - tempo de desaceleração da onda E mitral; E - velocidade de fluxo transmitral durante o enchimento ventricular precoce; A - velocidade de fluxo transmitral durante a contração atrial; e' - velocidade do doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce; a' - velocidade do doppler tecidual a nível do anel mitral durante a contração atrial.

Fonte: Adaptado de Carvalho e Moreira (2011).

A atuação dos IECA sob a função diastólica dos cães é minimamente relatada em associação com outros fármacos e em estágios mais avançados da DDVM, não sendo estudado de forma isolada (RESENDE et al., 2012). Fato este, que demonstra que há a necessidade de dados do IECA na função diastólica de cães com a DDVM.

3. REFERÊNCIAS

ATKINS, C. E.; HAGGSTROM, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 14, n. 1, p. 165-184, 2012. doi: 10.1016/j.jvc.2012.02.002

ATKINS, C. E.; KEENE, B. W.; BROWN, W. A.; COATS, J. R.; CRAWFORD, M. A.; DEFRANCESCO, T. C.; EDWARDS, N. J.; FOX, P. R.; LEHMKUHL, L. B.; LUETHY, M. W.; MEURS, K. M.; PETRIE, J.; PIPERS, F. S.; ROSENTHAL, S. L.; SIDLEY, J. A.; STRAUS, J. H. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 231, n. 7, p. 1061-1069, 2007. doi:10.2460/javma.231.7.1061

BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: **Veterinary Echocardiography**. 2 ed. Iowa: Wiley-Blackell, p. 153-247, 2011.

CAMARGO, L. C. P.; LARSSON, M. H. M. A. Valvulopatias adquiridas. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: ROCA, p. 3519-3553, 2015.

CARVALHO, R. F.; MOREIRA, A. L. Heart failure with preserved ejection fraction: fighting misconceptions for a new approach. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 96, p. 504-14, 2011. doi:10.1590/S0066-782X2011000600012

CAVALCANTI, G. A. O.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B.; CHEREM, M. Avaliação ecodopplercardiográfica da função diastólica em cães da raça boxer. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 5, p. 1169-1176, 2007. doi:10.1590/s0102-09352007000500012

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of veterinary cardiology**. v.14, p. 127-148, 2012.

doi:10.1016/j.jvc.2011.11.005

COSTA, A. P. A.; NASCIUTTI, P. R.; JUNIOR, M. S.; SANTOS, T.; CARVALHO, R. Métodos ecodopplercardiográficos para avaliação da função diastólica em pequenos animais. **Enciclopédia Biosfera** – v. 11, n. 22, p. 2235, 2015.

FILHO, O. G.; GIL, M. A.; TATANI, S. G. Ecocardiografia. In: STEFANINI, E.; TIMERMAN, A.; SERRANO, C. V. **Tratado de Cardiologia SOCESP**. São Paulo: Monole, p. 366-406, 2009.

GHILARDI, S.; PRADELLI, D.; RIZZI, R.; POLLI, M.; BAGARDI, M.; SANTILLI, R. A.; BRAMBILLA, G.; BUSSADORI, C. M.; A study of the inter and intra operator variability on selected echocardiographic measurements in dogs. **Veterinary research communications**. v. 47, p. 2323 – 2331, 2023.

GOLDFEDER, G. T.; LARSSON, M. H. M. A. Exame ecocardiográfico. In: JERICO, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Eds.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, p. 3283-3317, 2015.

KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. D.; FOX, P. R.; HAGGSTROM, J.; FUENTES, V. L.; OYAMA, M. A.; RUSH, J. E.; STEPIEN, R. UECHI, M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 33, n. 3, p. 1127-1140, 2019.
doi:10.1111/jvim.15488

LESTER, S. J.; NISHIMURA, R. A.; KHANDHEIRA, B. K. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. **Journal Of The American College of Cardiology**, Washington, v. 51, n. 7, p. 679- 689, 2008.

MACGREGOR, J. ACVIM Fact Sheet; **Myxomatous mitral valve degeneration**. American College Veterinary Internal Medicine. Fact Sheet, 2014.

O'BRIEN, M. J.; BEIJERINK, N. J; WADE, C. M. Genetics of canine myxomatous mitral

valve disease. **Animal Genetics**. v. 52, n. 4, p. 409-421, 2021. doi: 10.1111/age.13082

PEREIRA, G. G.; YAMATO, R. J.; LARSSON, M. H. M. A. Insuficiência cardíaca congestiva. In: JERICO, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Eds.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, p. 3336-3394, 2015.

PETRUS, L. C.; LARSSON, M. H. M. A. Valvulopatias adquiridas. In: JERICO, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Eds.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, p. 1162-1179, 2015.

RESENDE, R. M.; MUZZI, R. A. L.; MANTOVANI, M. M.; SILVA, A. C.; NOGUEIRA, R. B.; REIS, G. F. M. Impacto do volume/massa ventricular esquerda na função diastólica em cães com degeneração crônica da valva mitral. **Archives of Veterinary Science**, v. 17, 2012.

RIENZO, M.; SARAIVA, J. F. K.; NOGUEIRA, P. R.; GOMES, E. P. S. G.; MORETTI, M. A.; FERREIRA, J. F. M.; ARMAGNAJIAN, D.; MANSUR, A. P.; RAMIRES, A. F.; CÉSAR, L. A. M. Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos com doença coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 183-189, 2009. doi:10.1590/s0066-782x2009000300004

SCHOBER, K. E.; HART, T. M.; STERN, J. A.; LI, X.; SAMII, V. F.; ZEKAS, L. J.; SCANSEN, B. A.; BONAGURA, J. D. Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 24, p. 1358-1368, 2010.

SMITH, F. W. K.; TILLEY, L. P.; OYAMA, M. A.; SLEEPER, M. M. Manual of canine and feline cardiology. In: **Canine Internal Medicine Secrets**. Elsevier, 5ª ed. 2015.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. E-book. ISBN 9788527738941. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738941/>. Acesso em: 08 jan. 2024.

SOARES, E. C.; LARSSON, M. H. M. A. Cardiomiopatias em cães. In: JERICO, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Eds.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, p. 3572-3627, 2015.

WARE, W. A. Doenças do sistema cardiovascular. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1512, 2015.

YAMATO, R. J.; LARSSON, M. H. M. A. Hipertensão pulmonar. In: JERICO, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Eds.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, p. 3720-3748, 2015.

4. HIPÓTESE

O presente trabalho teve como hipótese:

1. O tratamento com maleato de enalapril em cães com doença degenerativa valvar mitral assintomáticos, altera os valores de função diastólica em avaliação ecodopplercardiográfica?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Avaliar a função diastólica por ecodopplercardiografia em cães assintomáticos com doença degenerativa valvar mitral tratados com inibidor da ECA.

5.2 Objetivos específicos

Avaliar as alterações cardiovasculares em cães com doença degenerativa valvar mitral classe B2, tratados com maleato de enalapril.

1. Obter parâmetros ecodopplercardiográficos e de pressão arterial sistólica em cães com doença degenerativa valvar mitral, Classe B2, pré e pós início do tratamento terapêutico com maleato de enalapril e cães do grupo controle, submetidos a administração de placebo.
2. Avaliar a função diastólica de cães portadores da doença degenerativa de valva mitral classe B2, ao longo do tratamento com inibidor da ECA.
3. Comparar valores ecodopplercardiográficos de função diastólica entre cães com doença degenerativa valvar mitral em tratamento com maleato de enalapril e cães controle.

6. ARTIGO

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

Função diastólica de cães com doença degenerativa valvar mitral em tratamento com vasodilatador (inibidor da ECA).

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

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

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

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

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

Autores correspondentes em: Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, DMVP, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

E-mail: kkflaiban@uel.br (K.K.M.C. Flaiban).

RESUMO

A doença degenerativa valvar mitral (DDVM) é a cardiomiopatia mais comum nos cães, encontrada principalmente em cães de pequeno porte e com idade superior a seis anos. A DDVM é caracterizada pela degeneração crônica e progressiva dos folhetos valvulares e pode ser classificada em quatro estágios, no estágio B2 da doença, se encontra cães ainda assintomáticos, mas com a presença da doença identificada pelo exame de diagnóstico ecocardiograma transtorácico, com a progressão da doença o cão pode apresentar uma evolução para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A função diastólica é a capacidade do coração de se encher com volumes e pressões dentro dos

valores normais, tornando a disfunção diastólica, a incapacidade ventricular de realizar o enchimento adequado, essa alteração está presente na DDVM. Neste estudo, foi utilizado o maleato de enalapril, que é inibidor da enzima conversora de angiotensina que atua como vasodilatador, utilizado no tratamento da DDVM, com intuito de inibir a progressão da doença, tendo como objetivo, a avaliação e comparação dos valores de função diastólica em dois grupos de cães, um com o tratamento de maleato de enalapril 0,5 mg/kg BID (GE) e outro com a administração de placebo (GC), durante o período de 60 dias. Foram utilizados 12 cães provenientes de atendimento clínico, que constituíram os grupos tratado (GE) (n=6) e o grupo controle (GC) (n=6). Os cães foram avaliados pelo ecocardiograma em diferentes tempos (D_0 D_{15} D_{30} D_{60}), observando-se as alterações nos parâmetros de função diastólica que, em comparação entre os grupos GE e GC, não apresentou diferenças estatísticas em suas variáveis, desde o tempo D_0 ao D_{60} , tempo esse, que apresentou relação E/A (GE $1,15 \pm 0,31$; GC $1,18 \pm 0,32$; $p=0,903$); relação Em/Am (GE $0,86$ ($0,68 - 1,21$); GC $0,80$ ($0,73 - 0,83$); $p=0,937$); TRIV (GE 71 ($52,25 - 73,25$); GC 69 ($62,25 - 69,75$); $p=0,810$); relação E/TRIV (GE $1,82 \pm 1,34$; GC $1,09 \pm 0,35$; $p=0,229$) e TDE (GE $7,23 \pm 4,04$; GC $6,29 \pm 3,45$; $p=0,676$). Com base nos achados desse estudo, conclui-se que a função diastólica de cães com a doença degenerativa valvar mitral em estágio B2, assintomáticos e tratados com maleato de enalapril, pode não apresentar alterações significativas em estágios iniciais da doença. Em pacientes assintomáticos a percepção de alterações em parâmetros pode se tornar mínima, o que dificulta a identificação de melhora na função diastólica.

Palavras-chave: Função diastólica; Tempo de Relaxamento Isovolumétrico; Ecocardiograma; Maleato de Enalapril; Cardiopatia; Insuficiência Cardíaca Congestiva.

Diastolic function of dogs with degenerative mitral valve disease undergoing treatment with vasodilator (ACE inhibitor).

ABSTRACT

Mitral Valve Degenerative Disease (MVD) is the most common cardiomyopathy in dogs, primarily affecting small breed dogs over six years of age. MVD is characterized by chronic and progressive degeneration of the valve leaflets and can be classified into four stages. In stage B2 of the disease, dogs are still asymptomatic, but the disease is identified through diagnostic testing with transthoracic echocardiography. As the disease progresses, the dog may develop congestive heart failure (CHF). Diastolic function refers to the heart's ability to fill with blood at normal volumes and pressures, making diastolic dysfunction the inability of the ventricles to adequately fill. This alteration is present in MVD. In this study, enalapril maleate, an angiotensin-converting enzyme inhibitor that acts as a vasodilator, was used in the treatment of Mitral Valve Degenerative Disease (MVD) to inhibit disease progression. The objective was to evaluate and compare diastolic function values in two groups of dogs, one treated with enalapril maleate 0.5 mg/kg BID (treated group, GE) and the other with placebo administration (control group, GC), over a period of 60 days. A total of 12 dogs from clinical care were used, forming the treated group (GE) (n=6) and the control group (GC) (n=6). The dogs were evaluated through echocardiography at different time points (D_0 , D_{15} , D_{30} , D_{60}), observing changes in diastolic function parameters. When comparing the GE and GC groups, no statistical differences were found in their variables from D_0 to D_{60} . At D_{60} , the following results were observed: E/A ratio (GE 1.15 ± 0.31 ; GC 1.18 ± 0.32 ; $p=0.903$); Em/Am ratio (GE 0.86 (0.68 – 1.21); GC 0.80 (0.73 – 0.83); $p=0.937$); TRIV (GE 71 (52.25 – 73.25); GC 69 (62.25 – 69.75); $p=0.810$); E/TRIV ratio (GE 1.82 ± 1.34 ; GC 1.09 ± 0.35 ; $p=0.229$); and TDE (GE 7.23 ± 4.04 ; GC 6.29 ± 3.45 ; $p=0.676$). Based on the findings of this study, it is concluded that diastolic function in dogs with Mitral Valve Degenerative Disease at stage B2, asymptomatic and treated with enalapril maleate, may not show significant changes in the early stages of the disease. In asymptomatic patients, the perception of changes in parameters may be minimal, making it difficult to identify improvements in diastolic function.

Keywords: Diastolic function; isovolumetric relaxation time; echocardiogram; enalapril maleate; heart disease; congestive heart failure.

1. Introdução

A doença degenerativa valvar mitral (DDVM) é uma afecção adquirida, em que ocorre a degeneração mixomatosa da valva mitral, gerando um quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (SMITH et al., 2015). A DDVM pode acometer qualquer raça canina, no entanto, as consequências clínicas são mais frequentemente observadas em cães idosos e de pequeno porte (KEENE et al., 2019).

Conforme descrito pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) os pacientes com DDVM podem ser classificados em quatro estágios de acordo com sua progressão e sinais clínicos. O estágio A é constituído por cães que possuem alto risco de desenvolver a DDVM, mas que, atualmente não apresentam qualquer alteração estrutural. O estágio B é constituído por cães que já apresentam alteração estrutural, esse estágio é subdividido em B1 e B2, os cães B1 são assintomáticos e não apresentam remodelamento cardíaco por meio dos exames de imagem e os cães B2 são assintomáticos com sinais de regurgitação significativa de forma hemodinâmica, identificadas por alterações radiográficas e ecocardiográficas. O estágio C é caracterizado por cães sintomáticos, com sinais de insuficiência cardíaca e alterações estruturais. Por fim, o estágio D é constituído pelos pacientes em fase final da doença e com sinais clínicos de ICC refratários ao tratamento (KEENE et al., 2019; ATKINS et al., 2007).

Para que a DDVM seja diagnosticada de forma precisa e para monitoração da sua progressão, o exame recomendado é a ecocardiografia transtorácica, pois é um método de diagnóstico não invasivo que detecta de forma precoce as lesões na valva mitral, avalia a gravidade da regurgitação mitral e também o seu impacto na remodelação cardíaca, função do miocárdio, pressões de enchimento ventricular esquerdo e estima a pressão arterial no tronco da artéria pulmonar (CHETBOUL e TISSIER, 2012).

O tratamento da DDVM tem como objetivo o bloqueio dos efeitos deletérios das respostas neurohumorais, secundárias a redução do débito cardíaco e melhoria do estado hemodinâmico, controlando a congestão por meio da administração de enalapril atuando como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e pimobendan como inodilatador (ATKINS e HAGGSTROM, 2012). O maleato de enalapril é utilizado no tratamento da hipertensão e também em casos de insuficiência cardíaca,

1 apresentando seu efeito por meio da inibição da enzima conversora de angiotensina
2 (ECA), retardando o início da ICC em cães com insuficiência de valva mitral compensada
3 a grave (ATKINS et al., 2007).

4 A função diastólica ventricular é a capacidade do ventrículo de acomodar um
5 adequado enchimento volumétrico em seu interior, mantendo o débito cardíaco
6 adequado para as necessidades do organismo (LESTER et al., 2008). A disfunção
7 diastólica ocorre em diversas cardiopatias e com sua progressão, ocorre a elevação do
8 débito cardíaco devido ao aumento das pressões de enchimento ventricular,
9 apresentando maior comprometimento em fases mais avançadas da disfunção diastólica
10 (GOLDFEDER e LARSSON, 2015). Até a década dos anos 90, o exame ecocardiográfico
11 era realizado com enfoque na função sistólica, sabendo-se que a disfunção diastólica
12 precede a sistólica, a avaliação da função diastólica também vem apresentando
13 importância (GHILARDI et al., 2023; COSTA et al., 2015; CAVALCANTI et al., 2007).

14 O uso do maleato de enalapril como tratamento em pacientes com a DDVM na
15 classe B2 segue sendo estudado. Considerando que a DDVM pode estar presente em
16 qualquer raça da espécie canina e, principalmente em cães de pequeno porte (KEENE
17 et al., 2019; SMITH et al., 2015; ATKINS et al., 2007).

18 O objetivo desse estudo foi avaliar a função diastólica por ecodopplercardiografia
19 em cães assintomáticos com doença degenerativa valvar mitral tratados com inibidor da
20 ECA.

21

22

23

24

25

26

27

28

2. Materiais e métodos

O presente estudo obteve aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) pelo número 081/2023 da instituição onde o estudo foi executado.

2.1 Animais

Foram avaliados 12 cães machos e fêmeas, que possuem a doença degenerativa valvar mitral classe B2, sem histórico de ingestão de medicação nos últimos 30 dias que antecederam a avaliação, esses cães tiveram o diagnóstico da doença após um processo de triagem realizada pelo autor, no laboratório de cardiologia veterinária do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – HV UEL – Londrina/PR.

2.2 Método de diagnóstico

Os cães foram diagnosticados por meio de exame ecodopplercardiografico, com base na presença de sopro cardíaco em foco mitral auscultado durante o exame físico e na presença de alterações ecocardiográficas sugestivas da doença, como espessamento, irregularidade e hiperecogenicidade valvar mitral e presença de regurgitação mitral avaliada pelo Doppler colorido e contínuo, utilizando o aparelho GE Medical Systems modelo Vivid IQ com transdutores setoriais 3S e 6S de modelo Logiq p9, seguindo as recomendações de Boon (2011).

Os cães diagnosticados com a doença, após autorização do tutor, foram distribuídos em 2 grupos: GC – Grupo controle com uso de placebo (n=6); GE – Grupo tratado com maleato de enalapril 0,5 mg/kg BID (n=6).

Os cães selecionados para o projeto passaram por 4 avaliações, no dia 0, o qual antecedia o início do tratamento, e nos dias 15, 30 e 60, denominado dia final de avaliação.

2.3 Aferição de pressão arterial

A aferição da pressão arterial sistólica foi realizada pelo método Doppler, com Doppler vascular veterinário DV610V Medmega®, seguindo as recomendações do consenso sobre hipertensão do American College of Veterinary Internal Medicine (ACIERNO et al., 2018). Após acondicionamento do paciente em ambulatório por cinco a dez minutos, foi colocado manguito no membro do mesmo, 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.

2.4 Análise ecocardiográfica

O exame ecocardiográfico incluiu a avaliação da função diastólica. Foi utilizado ecocardiógrafo GE Medical Systems modelo Vivid IQ com transdutores setoriais 3S e 6S de modelo Logiq p9, e seguindo as recomendações de Boon (2011). Todos os cães foram submetidos à tricotomia da parede torácica. 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.

Os cães 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 com posterior cálculo E/A e mensuração do tempo de desaceleração da onda E mitral (TDE). 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 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 Carvalho e Moreira (2011) e Boon (2011).

3. Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e ao teste de homogeneidade de variâncias Levene. Dados paramétricos foram submetidos ao teste t de Student para amostras independentes e dados não paramétricos foram submetidos ao teste U de Mann-Whitney. As variáveis paramétricas do grupo de tratamento com enalapril (GE) foram submetidas ao teste ANOVA de medidas repetidas e as variáveis não paramétricas ao teste de Friedman, considerando os tempos D0, D15, D30 e D60, utilizando um nível de significância de 95%. Todos os dados foram submetidos a análise descritiva e, as interpretações dos resultados à avaliação de frequências. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi menor que 0,05. As análises estatísticas foram realizadas com o software Jamovi® versão 2.4.11.

4. Resultados

No total 178 cães passaram pelo processo de triagem, dentre esses, apenas 12 cães se enquadraram aos requisitos do estudo. No ecodopplercardiograma, em avaliação do dia basal (D0) comparando os grupos enalapril (GE) e controle (GC) pelo doppler pulsado não foram observadas diferenças estatísticas para valores de ondas E, A, relação E/A e TDE. Em avaliação pelo doppler tecidual, não houve diferenças estatísticas em ondas Em, Am, relação Em/Am e TRIV. Assim como, os valores de relação E/TRIV e frequência cardíaca (FC) não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos GE e GC. Os valores das variáveis ecocardiográficas estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação do dia basal (D0).

Variáveis	Enalapril (N = 6)	Controle (N = 6)	p - valor
Onda E (m/s)	0,97 ± 0,26	0,78 ± 0,13	0,141
Onda A (m/s)	0,71 ± 0,13	0,68 ± 0,13	0,195
E/A	1,22 ± 0,18	1,20 ± 0,37	0,933
Em (m/s)	0,09 ± 0,03	0,07 ± 0,01	0,515
Am (m/s)	0,10 ± 0,03	0,07 ± 0,01	0,148

Em/Am	0,96 ± 0,42	1,09 ± 0,54	0,649
TRIV (ms)	54,50 (49,50 – 57,25)	72 (57,50 – 84,25)	0,521
E:TRIV (ms)	1,65 (1,42 – 1,92)	1,15 (1,03 – 1,26)	0,128
FC (bpm)	112 (111 – 123,5)	120 (101,75 – 135,50)	0,936
TDE (m/s2)	7,97 (4,43 – 11,12)	5,16 (4,977 – 5,83)	0,937

Abreviações: Onda E: enchimento ventricular rápido; Onda A: contração atrial; Em: velocidade tecidual diastólica precoce; Am: velocidade tecidual diastólica tardia; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; FC: frequência cardíaca; TDE: tempo de desaceleração da onda E mitral.

Fonte: o próprio autor.

Em avaliação do décimo quinto dia após o início do estudo (D15) dos grupos GE e GC, pelo doppler pulsado não foram observadas diferenças estatísticas para valores de ondas E, A, relação E/A e TDE. Em avaliação pelo doppler tecidual, não houve diferenças estatísticas em ondas Em, Am, relação Em/Am e TRIV. Assim como, os valores de relação E/TRIV e FC não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos GE e GC. Os valores das variáveis ecocardiográficas estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação (D15).

Variáveis	Enalapril (N = 6)	Controle (N = 6)	p - valor
Onda E (m/s)	0,92 ± 0,97	0,89 ± 0,88	0,839
Onda A (m/s)	0,77 ± 0,80	0,78 ± 0,79	0,893
E/A	1,19 ± 1,23	1,13 ± 1,12	0,714
Em (m/s)	0,09 ± 0,08	0,07 ± 0,07	0,227
Am (m/s)	0,11 ± 0,12	0,08 ± 0,08	0,139
Em/Am	0,85 ± 0,76	0,91 ± 0,69	0,786
TRIV (ms)	59 ± 56,50	89,33 ± 97,50	0,076
E:TRIV (ms)	1,56 ± 1,56	1,21 ± 0,95	0,344
FC (bpm)	128,33 ± 126,50	123,50 ± 122,50	0,742
TDE (m/s2)	7,05 ± 5,76	7,62 ± 7,28	0,816

Fonte: o próprio autor.

Em avaliação do trigésimo dia após o início do estudo (D30) dos grupos GE e GC, pelo doppler pulsado não foram observadas diferenças estatísticas para valores de ondas E, A, relação E/A e TDE. Em avaliação pelo doppler tecidual, não houve diferenças estatísticas em ondas Em, Am, relação Em/Am e TRIV. Assim como, os valores de

relação E/TRIV e FC não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos GE e GC. Os valores das variáveis ecocardiográficas estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação (D30).

Variáveis	Enalapril (N = 6)	Controle (N = 6)	p - valor
Onda E (m/s)	0,94 ± 0,37	0,85 ± 0,23	0,608
Onda A (m/s)	0,85 ± 0,23	0,72 ± 0,07	0,230
E/A	1,09 (0,802– 1,45)	1,15 (1,14 – 1,16)	0,818
Em (m/s)	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,03	0,175
Am (m/s)	0,10 ± 0,03	0,08 ± 0,02	0,321
Em/Am	1,02 ± 0,35	0,89 ± 0,50	0,612
TRIV (ms)	62,16 ± 20,46	72,33 ± 18,02	0,383
E:TRIV (ms)	1,37 (1,04 – 1,61)	1,25 (0,95 – 1,49)	0,699
FC (bpm)	112,50 (107,75 – 119,50)	115,50 (101,25 – 138,75)	0,937
TDE (m/s ²)	7,38 ± 3,87	6,63 ± 2,32	0,692

Fonte: o próprio autor.

Em avaliação do sexagésimo dia após o início do estudo (D60) e dia final de avaliação dos grupos GE e GC, pelo doppler pulsado não foram observadas diferenças estatísticas para valores de ondas E, A, relação E/A e TDE. Em avaliação pelo doppler tecidual, não houve diferenças estatísticas em ondas Em, Am, relação Em/Am e TRIV. Assim como, os valores de relação E/TRIV e FC não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos GE e GC. Os valores das variáveis ecocardiográficas estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4. Variáveis ecocardiográficas de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC) em avaliação (D60).

Variáveis	Enalapril (N = 6)	Controle (N = 6)	p - valor
Onda E (m/s)	0,94 (0,58 – 1,30)	0,80 (0,65 – 0,81)	0,630
Onda A (m/s)	0,79 ± 0,23	0,64 ± 0,12	0,210
E/A	1,15 ± 0,31	1,18 ± 0,32	0,903
Em (m/s)	0,06 (0,05 – 0,10)	0,06 (0,06 – 0,07)	0,871
Am (m/s)	0,09 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,408
Em/Am	0,86 (0,68 – 1,21)	0,80 (0,73 – 0,83)	0,937
TRIV (ms)	71 (52,25 – 73,25)	69 (62,25 – 69,75)	0,810
E:TRIV (ms)	1,82 ± 1,34	1,09 ± 0,35	0,229
FC (bpm)	121,66 ± 17,87	127,16 ± 27,28	0,688

TDE (m/s ²)	7,23 ± 4,04	6,29 ± 3,45	0,676
-------------------------	-------------	-------------	-------

Fonte: o próprio autor.

Em aferição da pressão arterial sistólica (PAS) dos grupos GE e GC, nos tempos D0, D15, D30 e D60, as variáveis não demonstraram diferenças estatísticas em nenhuma das avaliações. Os valores das variáveis de PAS estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Variáveis de pressão arterial de cães do grupo Enalapril (GE) e cães do grupo Controle (GC).

Variáveis	Enalapril (N = 6)	Controle (N = 6)	p - valor
D0	155 ± 40,4	153 ± 36,7	0,942
D15	163 ± 39,3	141 ± 26,2	0,270
D30	160 ± 31,60	133 ± 17,5	0,101
D60	147 ± 18,6	137 ± 24,2	0,441

Fonte: o próprio autor.

Os resultados de média dos tempos do grupo GE foram submetidos ao teste ANOVA de medidas repetidas e ao teste de Friedman nos quais, em valores de ondas E, A, relação E/A e TDE, não houve diferença estatística entre os tempos. A avaliação de ondas Em, Am, relação Em/Am e TRIV não apresentou diferença estatística, assim como, em relação E/TRIV, FC e pressão arterial, também não foram observadas diferenças estatísticas. Os valores das variáveis estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Variáveis dos tempos dos cães do grupo Enalapril (GE).

Variáveis	Tempo			
	D0	D15	D30	D60
Onda E (m/s)	0,97 ± 0,27 ^a	0,72 ± 0,25 ^a	0,94 ± 0,37 ^a	0,95 ± 0,42 ^a
Onda A (m/s)	0,79 ± 0,13 ^a	0,77 ± 0,12 ^a	0,85 ± 0,23 ^a	0,79 ± 0,23 ^a
E/A	1,22 ± 0,19 ^a	1,20 ± 0,27 ^a	1,15 ± 0,42 ^a	1,16 ± 0,31 ^a
Em (m/s)	0,09 ± 0,03 ^a	0,09 ± 0,02 ^a	0,09 ± 0,02 ^a	0,07 ± 0,04 ^a
Am (m/s)	0,10 ± 0,03 ^a	0,11 ± 0,02 ^a	0,10 ± 0,03 ^a	0,09 ± 0,02 ^a
Em/Am	0,96 ± 0,42 ^a	0,85 ± 0,32 ^a	1,02 ± 0,35 ^a	0,88 ± 0,41 ^a
TRIV (ms)	54,5 (49,5 – 57,3) ^a	56,5 (48 – 69,5) ^a	65 (51 – 78,3) ^a	71 (52,3 – 73,3) ^a
E:TRIV (ms)	1,65 (1,42 – 1,93) ^a	1,56 (1,45 – 1,66) ^a	1,37 (1,04 – 1,61) ^a	1,54 (0,95 – 1,92) ^a
FC (bpm)	112 (111 – 124) ^a	127 (113 – 143) ^a	113 (108 – 120) ^a	123 (114 – 136) ^a
TDE (m/s ²)	8,66 ± 5,13 ^a	7,05 ± 5,38 ^a	7,38 ± 3,88 ^a	7,23 ± 4,04
PAS mmHg	155 ± 40,4 ^a	163 ± 39,3 ^a	160 ± 31,6 ^a	147 ± 18,6 ^a

Fonte: o próprio autor.

5. Discussão

No presente estudo, observamos que não houve diferenças estatísticas na avaliação da função diastólica entre o grupo de cães com degeneração de valva mitral classe B2 tratados com maleato de enalapril e o grupo controle, formado por cães com a mesma doença, que foram submetidos a administração de placebo. Segundo Petrus e Larsson (2015), a doença degenerativa valvar mitral pode não apresentar sintomas clínicos por diversos anos e alguns cães podem ter a doença mesmo sendo saudáveis e nunca desenvolverem sinais de insuficiência cardíaca congestiva, ou seja, pode ocorrer a estabilização da doença em determinado estágio. No estudo foram inclusos cães hígidos, sem manifestações clínicas, que não possuíam doenças concomitantes, assim como, livres de qualquer tipo de tratamento medicamentoso, porém, diagnosticados com a doença degenerativa valvar mitral. Os cães deste estudo preenchem esses requisitos mencionados no estudo supracitado.

No exame ecodopplercardiograma, foi constatado que 100% dos cães do estudo apresentavam degeneração em valva mitral, com regurgitação mitral e insuficiência valvar confirmadas no doppler, enquanto a degeneração em valva tricúspide foi demonstrada em 58,4% dos cães e 0% dos cães apresentavam alterações em valvas aórtica e pulmonar. O estudo de Borgarelli e Buchanan (2012) confirma este achado, pois referem que na espécie canina a doença possui maior prevalência em valva mitral, seguida pela tricúspide, valva aórtica e por fim, valva pulmonar, de forma respectiva.

Em avaliação do fluxo transmitral foi obtido a velocidade de onda E de enchimento ventricular precoce, velocidade de onda A de enchimento atrial e a relação E/A, não apresentando diferenças estatísticas em suas variáveis. Segundo o estudo de Schober e seus colaboradores (2010) cães assintomáticos com a doença degenerativa valvar mitral ou cães saudáveis com mais de 10 anos de idade, apresentam valores compatíveis com disfunção diastólica do tipo I/anormal. No presente estudo somente 25% dos cães avaliados apresentaram a disfunção diastólica do tipo I, o que difere do estudo acima.

Ainda na avaliação do fluxo transmitral, 25% dos cães apresentaram disfunção diastólica do tipo pseudonormal, 0% dos cães apresentaram disfunção diastólica do tipo III ou restritiva e os demais cães (50%) apresentaram um padrão de enchimento normal. No estudo de Schober e seus colaboradores (2010), os mesmos relatam que a disfunção do tipo III está presente em cães com a doença degenerativa valvar mitral e que

1 apresentam sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva, relato esse, que
2 corrobora os achados do estudo, pois os cães não apresentavam sinais clínicos de
3 insuficiência cardíaca congestiva, pois eram assintomáticos.

4 Conforme descrito no estudo de Pereira e seus colaboradores (2009), os valores
5 de normalidade de onda E são de $0,75 \pm 0,117$, onda A são $0,49 \pm 0,062$ e relação E/A
6 são de $1,53 \pm 0,198$, o que comprova que os cães do estudo se mantiveram com os
7 valores de variáveis E, A e relação E/A, dentro dos valores de normalidade durante o
8 estudo.

9 O tempo de desaceleração de onda E mitral (TDE) é obtido pelo doppler pulsado,
10 podendo apresentar-se com valores maiores ou menores, confirmando a disfunção
11 diastólica no cão. Segundo o estudo de Pereira e seus colaboradores (2009), os mesmos
12 relatam que o valor médio de normalidade do TDE é de $89 \pm 9,2$ ms. Os cães do estudo
13 apresentaram valores de TDE dentro da normalidade, não apresentando diferença
14 estatística em sua avaliação. Segundo Boon (2011), os valores de TDE em cães acima
15 de 6 anos podem variar de 49 a 98 ms, uma vez que todos os cães selecionados para o
16 atual estudo apresentavam idade acima de seis anos de idade, é confirmada a descrição
17 desse dado.

18 Na avaliação do influxo ventricular esquerdo por meio do doppler tecidual,
19 observou-se que as ondas Em, Am e relação Em/Am não apresentaram diferenças
20 estatísticas. A onda Em com valores baixos é um indicativo de anormalidade no
21 relaxamento do ventrículo esquerdo (disfunção diastólica), mesmo quando as pressões
22 de enchimento do ventrículo esquerdo de apresentam aumentadas, a onda Am também
23 tem relação significativa com o relaxamento ventricular (NAGUEH et al., 2001). Porém,
24 conforme reportado no estudo de Hori e seus colaboradores (2007), as mensurações
25 ecocardiográficas com o doppler tecidual podem ser afetadas pela raça, idade, peso
26 corporal dos cães. O que opõem-se a confirmação do estudo de Nagueh e seus
27 colaboradores (2001).

28 Segundo Goldfeder e Larsson (2015), em cães com disfunção diastólica, a
29 velocidade Em se encontra diminuída, associada a relação Em/Am também inferior a 1,0
30 ms, dados esses, que corroboram os valores encontrados em 50% dos cães do estudo,
31 confirmando a presença de disfunção diastólica.

32 O TRIV é o parâmetro capaz de avaliar sobretudo o relaxamento ventricular,
33 mensurando o intervalo de tempo desde o encerramento valvar aórtico até a abertura da

1 valva mitral (GOLDFEDER e LARSSON, 2015). Em análise, a variável TRIV não
2 apresentou diferença estatística, assim como, em avaliações dos tempos o valor de TRIV
3 dos cães do estudo se apresentaram dentro dos valores de normalidade para espécie
4 (GOLDFEDER e LARSSON, 2015; KIRBENGER et al., 1992).

5 Conforme descrito por Boon (2011) e Carvalho e Moreira (2011), o valor de TRIV
6 é de 41-65 ms e os mesmos referem que quando o relaxamento ventricular esquerdo se
7 apresenta reduzido ou atrasado, ocorre o aumento do valor de TRIV, enquanto a
8 diminuição do valor de TRIV pode ocorrer em momentos de aumento de pressão atrial
9 esquerda. Em alguns estudos, foi observado divergências quanto ao valor de
10 normalidade do TRIV, no estudo de Kirbenger e seus colaboradores (1992), mencionado
11 por Goldfeder e Larsson (2015), é relatado o valor de normalidade de 54-88 ms,
12 variações essas, que foram mantidas pelos cães do estudo.

13 Segundo o estudo de Pereira e seus colaboradores (2009), os mesmos relatam
14 que o valor de TRIV pode apresentar interferência conforme peso corporal e frequência
15 cardíaca dos cães no momento da avaliação. Foram observados valores de frequência
16 cardíaca alternados entre os cães avaliados e entre os dias de avaliação, devido
17 agitação, estresse e ambiente, comprovando que valores de TRIV em limite inferior,
18 podem estar relacionados ao aumento da frequência cardíaca do cão. Em análise, a
19 variável frequência cardíaca não apresentou diferenças estatísticas.

20 A relação E/TRIV é um dos principais parâmetros para identificar um quadro de
21 descompensação cardíaca (SCHOBER et al., 2010). Segundo Chetboul e Tissier (2012)
22 a relação E/TRIV são variáveis que estão relacionadas com a pressão atrial esquerda e
23 a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Os valores da relação E/TRIV de 83,4%
24 dos cães se apresentaram dentro dos valores de normalidade (até 2,5 ms), enquanto
25 apenas 16,6% apresentou-se com aumento de relação E/TRIV (>2,5 ms) (BONAGURA
26 e SCHOBER, 2009).

27 Conforme o estudo de Schober e seus colaboradores (2010), o aumento dessa
28 variável ocorre em cães com a doença degenerativa valvar mitral em cardiopatas
29 descompensados, relato esse que opõe-se às informações obtidas durante avaliação,
30 pois os cães se apresentavam estáveis e sem sinais de descompensação, dado esse,
31 que retorna ao estudo de Pereira e seus colaboradores (2009) em que os mesmos
32 referem que o valor de TRIV pode apresentar interferências externas como peso corporal
33 e frequência cardíaca. Considerando os valores encontrados no estudo, é possível

1 afirmar que os cães não apresentavam sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

2 Segundo Keene e seus colaboradores (2019), a aferição da pressão arterial é de
3 suma importância para os pacientes que apresentam a doença degenerativa valvar mitral
4 pois, além de estabelecer a pressão arterial basal do cão, é possível identificar ou
5 descartar hipertensão sistêmica concomitante. A pressão arterial dos cães se manteve
6 com médias entre 147 e 166 mmHg, não apresentando diferenças estatísticas em
7 análise. Pelo estudo de Brown e seus colaboradores (2007), é possível confirmar que os
8 valores de normalidade de pressão arterial pelo método de aferição Doppler (120 – 180
9 mmHg) corroboram os valores de média apresentados pelos cães do estudo.
10 Descartando assim, a presença de hipertensão sistêmica (KEENE et al., 2019).

11 Os IECA podem ser utilizados em cães com insuficiência de valva mitral, nos
12 períodos pré e pós o quadro de insuficiência cardíaca congestiva (KEENE et al., 2019).
13 Segundo Petrus e Larsson (2015), não há evidências de que a administração de qualquer
14 medicação a um animal com doença degenerativa valvar mitral apresente papel
15 preventivo no desenvolvimento e progressão dos sinais de insuficiência cardíaca ou, que
16 aumente a sobrevida desses animais. Com base nessa afirmação, o presente estudo
17 demonstra que em parâmetros de função diastólica, a utilização do maleato de enalapril
18 não apresentou diferenças estatísticas, demonstrando que não houve a progressão da
19 doença nos cães durante dois meses de avaliação. Fato este, que pode confirmar que o
20 maleato de enalapril pode inibir a progressão da doença.

21 A literatura mais atual publicada pelo *American College of Veterinary Internal*
22 *Medicine* (ACVIM), descrita por Keene e seus colaboradores (2019), refere que a
23 utilização dos IECA na doença degenerativa valvar mitral classe B2 é de escolha do
24 clínico, não possuindo uma recomendação definitiva neste estágio (SPINOZA et al.,
25 2023).

26 No estudo foi observado que o uso do maleato de enalapril não apresentou
27 diferenças significativas nas variáveis de função diastólica. Em um estudo da medicina
28 humana, realizado por Szajnbok e seus colaboradores (1993) em que o maleato de
29 enalapril foi utilizado durante o período de dois meses em pacientes com insuficiência
30 cardíaca congestiva, foi observado importantes resultados na melhora da função
31 diastólica, os pacientes apresentavam disfunção diastólica do tipo III restritiva e após dois
32 meses de tratamento esse padrão de disfunção foi alterado para mais próximo do padrão
33 normal. Com base nesse estudo, pode-se pressupor que em cães que apresentam sinais

1 clínicos da doença degenerativa valvar mitral crônica com sinais de insuficiência cardíaca
2 congestiva, possam apresentar melhores respostas ao tratamento com o maleato de
3 enalapril, por ser um fármaco vasodilatador misto, de ação arterial e venosa (PETRUS e
4 LARSSON, 2015).

5 Segundo Soares e Larsson (2015), por meio da inibição da enzima conversora
6 de angiotensina I para angiotensina II, este fármaco é capaz de aumentar a perfusão
7 tecidual quando a mesma é comprometida pelo débito cardíaco. Fato este, que corrobora
8 os resultados do estudo de Szajnbock e seus colaboradores (1993), em que demonstra
9 que cardiopatas em estágios mais avançados da doença e com presença de sinais
10 clínicos e insuficiência cardíaca congestiva, alterações que geram alterações no débito
11 cardíaco, apresentam estabilização e melhora do quadro clínico e em parâmetros de
12 função diastólica em avaliação ecocardiográfica. No presente estudo, os cães eram
13 assintomáticos, isso se dá ao fato de mínimas ou nenhuma alteração nas variáveis de
14 função diastólica durante o período de dois meses de avaliação.

15 A capacidade vasodilatadora mista e de ação periférica do maleato de enalapril,
16 age aumentando o fluxo sanguíneo coronário por meio da ativação crônica do sistema
17 renina-angiotensina-aldosterona, apresentando efeitos cardiorreparadores na
18 microcirculação e resultando em menor incidência de edemas (RIENZO et al., 2009;
19 MOTZ e STRAUER, 1996). Fato este, que demonstra mais uma vez, que a ação do
20 maleato de enalapril é mais aparente em cães que se encontram em estágios mais
21 avançados da doença degenerativa valvar mitral. Tendo como foco principal, a
22 estabilização das manifestações clínicas e parâmetros hemodinâmicos, atuando na
23 qualidade de vida e prolongando a sobrevida de forma paliativa (PEREIRA et al., 2015).

24 Segundo Goldfeder e Larsson (2015), a disfunção diastólica possui influência
25 negativa no prognóstico do paciente cardiopata, quando ocorre a progressão da
26 disfunção diastólica, ocorre a elevação do débito cardíaco por motivo do aumento das
27 pressões de enchimento e em fases mais avançadas de disfunção diastólica é possível
28 identificar um maior comprometimento do débito. No presente estudo, não houve a
29 progressão da disfunção diastólica nos cães do grupo enalapril e do grupo controle,
30 portadores da doença degenerativa valvar mitral em estágios iniciais, mantendo os
31 parâmetros próximos aos valores do dia basal D0.

Conforme descrito por Petrus e Larsson (2015), é sabido que o tratamento dos pacientes com regurgitação mitral moderada à grave com maleato de enalapril pode retardar o aparecimento de sinais de insuficiência cardíaca em comparação aos cães que recebem placebo. O que pode colocar em questão, o tempo de avaliação dos cães, podendo ser considerado baixo, para apresentar alterações mais evidentes.

Como limitações do estudo, acredita-se que um número maior de animais e um tempo maior de avaliação possam apresentar resultados mais fidedignos, assim como a avaliação e comparação de cães com a doença degenerativa com sinais clínicos presentes, possam nos trazer informações melhores quando a utilização do maleato de enalapril.

Com base nos achados desse estudo, conclui-se que a função diastólica de cães com a doença degenerativa valvar mitral em estágio B2, assintomáticos e tratados com maleato de enalapril, pode não apresentar alterações significativas em estágios iniciais da doença. Em pacientes assintomáticos a percepção de alterações em parâmetros pode se tornar mínima, o que dificulta a identificação de melhora na função diastólica.

Declaração de contribuição e créditos autorais

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

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL), à Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da UEL e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradecemos à equipe do Hospital Veterinário da UEL por referirem os pacientes ao Serviço de Cardiologia Veterinária da Universidade Estadual de Londrina e a empresa União Química Farmacêutica Nacional S/A, por disponibilizar o fármaco utilizado nos cães do estudo.

Referências

- ACIERNO, M. J. et al., 2018. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32, 6, 1803-1822.
- ATKINS, C. E.; HAGGSTROM, J., 2012. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 1, 165-184.
- ATKINS, C. E. et al., 2007. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231, 7, 1061-1069.
- BONAGURA, J. D.; SCHOBBER, K. E., 2009. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *The Journal of Small Animal Practice*, 50, 1, 12-24.
- BOON, J. A., 2011. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: *Veterinary Echocardiography*, 2th edition, 153-247.
- BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. W., 2012. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 1, 93-101.
- BROWN S. et al., 2007. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*,

21, 542-58.

CARVALHO, R. F.; MOREIRA, A. L., 2011. Heart failure with preserved ejection fraction: fighting misconceptions for a new approach. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 96, 504-14.

CAVALCANTI, G. A. O. et al., 2007. Avaliação ecodopplercardiográfica da função diastólica em cães da raça boxer. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 59, 5, 1169-1176.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R., 2012. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of veterinary cardiology*, 14, 127-148.

COSTA, A. P. A. et al., 2015. Métodos ecodopplercardiográficos para avaliação da função diastólica em pequenos animais. *Enciclopédia Biosfera*, 11, 22, 2235.

GHILARDI, S. et al., 2023. A study of the inter and intra operator variability on selected echocardiographic measurements in dogs. *Veterinary research communications*, 47, 2323 – 2331.

GOLDFEDER, G. T.; LARSSON, M. H. M. A., 2015. Exame ecocardiográfico. In: JERICO, M. M. et al., *Tratado de medicina interna de cães e gatos*, 3283-3317.

HORI, Y. Et al., 2007. Comparison of the myocardial performance indices derived by use of pulsed doppler echocardiography and tissue doppler imaging in dogs with volume overload. *American Journal of Veterinary Research*, 68, 1077-1082.

KEENE, B. W. et al., 2019. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33, 3, 1127-1140.

KIRBENGER, R. M. et al., 1992. Doppler echocardiography in the normal dog: Part TT. Factors influencing blood flow velocities and a comparison between left and right heart blood flow. *Veterinary Radiology Ultrasound*, 33, 380-6.

MOTZ, W.; STRAUER, B. E., 1996. Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. *Hypertension*, 27, 1031–1038.

NAGUEH et al., 2001. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue doppler. *Journal of the American College of Cardiology*. 37, 278-285.

PEREIRA, G. G. et al., 2015. Insuficiência cardíaca congestiva. In: JERICO, M. M. et al., *Tratado de medicina interna de cães e gatos*, 3336-3394.

PEREIRA G. G. Et al., 2009. Evaluation of left ventricular diastolic echocardiographic

- 1 parameters in healthy dogs by pulsed-wave Doppler. Pesquisa Veterinária
2 Brasileira, 29: 291-4.
- 3 PETRUS, L. C.; LARSSON, M. H. M. A., 2015. Valvulopatias adquiridas. In: JERICO, M.
4 M. et al., Tratado de medicina interna de cães e gatos, 1162-1179.
- 5 RIENZO, M. et al., 2009. Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos
6 com doença coronariana. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 92, 3, 183-189.
- 7 SCHOBBER, K. E. et al., 2010. Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler
8 echocardiography. Journal of Veterinary Internal Medicine, 24, 1358-1368.
- 9 SMITH, F. W. K. et al., 2015. Manual of canine and feline cardiology. In: Canine Internal
10 Medicine Secrets, 5ª ed.
- 11 SPINOSA, H. S; GÓRNIK, S. L; BERNARDI, M. M. 2023. Farmacologia aplicada à
12 medicina veterinária. Rio de Janeiro: Grupo GEN, E-book. ISBN 9788527738941.
- 13 SZAJNBOK, F. E. K. et al., 1993. Ação benéfica do enalapril sobre a função diastólica
14 ventricular na miocardiopatia da doença de chagas. Arquivo Brasileiro de Cardiologia,
15 60, 4, 273-278.
- 16 SOARES, E. C.; LARSSON, M. H. M. A., 2015. Cardiomiopatias em cães. In: JERICO, M.
17 M. et al., Tratado de medicina interna de cães e gatos, 3572-3627.
- 18 YAMATO, R. J.; LARSSON, M. H. M. A., 2015. Hipertensão pulmonar. In: JERICO, M. M.
19 et al., Tratado de medicina interna de cães e gatos, 3720-3748.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio deste estudo, foi possível observar que a função diastólica dos cães com a doença degenerativa valvar mitral estágio B2, sem sinais clínicos da doença e tratados com maleato de enalapril 0,5 mg/kg BID em comparação com cães com as mesmas características e submetidos a administração de placebo, não apresentou alterações em suas variáveis, por meio da avaliação ecodopplercardiográfica.

Embora os resultados aqui apresentados pareçam controversos, foi observado que não houve a progressão da doença degenerativa valvar mitral após o uso do maleato de enalapril, por meio de estudos, é possível observar que a sua eficácia é mais aparente em cães que possuem sinais clínicos da doença e que já apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

Ainda hoje, não há uma publicação de consenso que diz que o uso do maleato de enalapril não deve ser utilizado em cães com doença degenerativa de valva mitral classe B2, somente em que diz que sua utilização é a critério do médico veterinário clínico, sendo um fármaco mais acessível para o tutor.

ANEXOS

ANEXO 1

Aprovação do estudo pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 081/2023

Londrina, 26 de julho de 2023.

Prezado(a) professor(a),

Certificamos que o projeto intitulado: **“Determinação da eficácia terapêutica de um inibidor de enzima conversora de angiotensina em cães acometidos com doença degenerativa crônica mitral (classe B2)”** protocolo CEUA nº **027.2023** sob a responsabilidade de **Fábio Nelson Gava** que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/Uel) no dia **25/07/2023**.

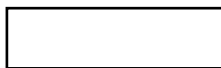
Este projeto tem por avaliar as alterações cardiovasculares, bioquímicas, hepáticas e renais em cães com endocardiose de valva mitral classe B2, tratados com maleato de enalapril. **Grau de invasividade: GI2.**

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

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

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

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



Profª Drª Patrícia Chimin Perandini
Coordenadora da CEUA/Uel

Ilmo. Sr. Prof. Dr. Fábio Nelson Gava

Coordenador do Projeto

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

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

C/C para o Hospital Veterinário/CCA

ANEXO 2

Normas para publicação

Form of papers

Introduction

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

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusions

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

Appendices

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