UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS

PATRÍCIA SALOMON BRAGA

**Avaliação dos efeitos do pimobendan na fração regurgitante mitral e em outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos de cães com doença mixomatosa da valva mitral nos estágios B2 e C**

SANTOS

2023

PATRÍCIA SALOMON BRAGA

Avaliação dos efeitos do pimobendan na fração regurgitante mitral e em outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos de cães com doença mixomatosa da valva mitral nos estágios B2 e C.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária do Meio Ambiente Litorâneo da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Metropolitana de Santos para obtenção do título de Metre em Medicina Veterinária.

**Área de concentração**:

Medicina Veterinária

**Orientadora**:

Profa. Dra. Patrícia Pereira Costa Chamas

**SANTOS**

**2023**

B813a BRAGA, Patrícia Salomon

Avaliação dos efeitos do pimobendan na fração regurgitante mitral e em outro parâmetros ecocardiográficos e clínicos de cães com doença mixomatosa da valva mitral nos estágios B2 e C./ Patrícia Salomon Braga. – Santos, 2023.

64 f

Orientadora: Patrícia Pereira Costa Chamas

Dissertação (Mestrado Profissional), Universidade Metropolitana de Santos, Programa de Pós-Graduação em

Medicina Veterinária do Meio Ambiente Litorâneo da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Metropolitana de Santos, 2023.

1. Degeneração Mixomatosa da valva mitral. 2. Inodilatadores. 3. Ecodopplercardiograma

I. Título de Mestre em Medicina Veterinária

CDD: 636.08961207547

Vanessa Laurentina Maia

Crb8 71/97

Bibliotecária Unimes

**FOLHA DE AVALIAÇÃO**

**Nome: Braga, Patrícia**

**Título:** Avaliação dos efeitos do pimobendan na fração regurgitante mitral e em outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos de cães com doença mixomatosa da valva mitral nos estágios B2 e C.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária do Meio Ambiente Litorâneo da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Metropolitana de Santos para obtenção do título de Metre em Medicina Veterinária.

**Data: 26/05/2023**

**Banca Examinadora**

**Prof. (a) Dra Patrícia Pereira Costa Chamas**

**Instituição: Universidade Metropolitana de Santos**

**Prof. Dr. Alexandre Bendas**

**Instituição: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro**

**Prof. Dr. Ronaldo Jun Yamato**

**Instituição: Médica Veterinária Autônomo**

**AGRADECIMENTOS**

A minha querida mãe Evangelina e ao meu querido pai Francisco, por sempre me apoiarem em meus estudos de diversas maneiras e me por ajudarem a realizar o sonho de ser Médica Veterinária. Por cuidarem dos meus filhos para que eu pudesse me dedicar aos estudos e ao trabalho.

Ao meu querido esposo Richard, por me ajudar com meu curso de especialização em Cardiologia Veterinária e por não me deixar desistir da conclusão deste trabalho. Por sua compreensão durante todo este período em que precisei me ausentar para me dedicar a este trabalho. Por me ajudar com nossas crianças no dia a dia.

A minha querida irmã Ana Cláudia, por fazer parte da minha vida e cuidar sempre de mim. Ao meu filho Eduardo, por me emprestar seu computador para que eu pudesse escrever este trabalho. A minha filha Maria Fernanda que, ainda pequena, consegue compreender o quanto este trabalho é importante para mim. A minha pequena Isabelinha, que chegou a pouco para completar nossa família e um dia saberá como ela me ajudou ser uma pessoa ainda mais forte.

Aos meus grandes e queridos amigos, Luciane e Humberto, que me ajudaram a voltar a trabalhar com o que tanto amo e contribuíram muito para esse trabalho.

Aos meus amigos de profissão, Luciane Lourenço, Juliana Poleto, Ana Carolina Poleto, Tatiana Peres, Katharina Morando que me ajudaram no recrutamento dos cães para este estudo

As clínicas e laboratórios veterinários, Embravet, Ana Carol, Molecão, Benevet e Clinvet, onde foram realizados os exames dos animais recrutados para o estudo.

A minha querida professora Patrícia Chamas, com quem já fui orientada em meu TCC da Graduação e agora como minha orientadora no Mestrado. Obrigada por confiar em mim e me ajudar a concluir este trabalho.

Ao querido professor Milton Azedo, coordenador desse Programa do Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Meio Ambiente Litorâneo da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Metropolitana de Santos que, por diversas vezes, me estendeu a mão, me ouviu e não me deixou desistir deste trabalho.

Aos cães que participaram deste estudo e aos seus tutores, sem eles nada disso seria possível.

Agradeço imensamente a Deus, por iluminar o meu caminho e meus pensamentos para realizar este trabalho.

Agradeço a Universidade metropolitana de Santos (Unimes) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) por conceder a bolsa de mestrado.

**RESUMO**

Braga, P. S. **Avaliação dos efeitos do pimobendan na fração regurgitante mitral e em outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos de cães com doença mixomatosa da valva mitral nos estágios B2 e C.**  [Evaluation of the effects of pimobendan on mitral regurgitant fraction and other echocardiographic and clinical parameters in dogs with myxomatous mitral valve disease in stages B2 and C.]. 2023. Dissertação (Mestrado Acadêmico Medicina Veterinária no Meio Ambiente Litorâneo) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Metropolitana de Santos, Santos, 2023.

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a cardiopatia com maior ocorrência em cães, correspondendo a 75 % dos casos de doença cardíaca nesta espécie. Acomete principalmente cães idosos de raças de pequeno porte e é observada com maior frequência nas raças Cavalier King, Dachshund, Poodle, Lhasa Apso. A DMVM é provocada por uma falha na coaptação dos folhetos valvares degenerados, causando sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas esquerdas e sua consequente dilatação. O ecodopplercardiograma é o exame complementar que fornece o diagnóstico definitivo e auxilia no tratamento e acompanhamento dos cães acometidos por essa doença. Em 2019, atualizou-se o consenso pelo colégio americano de medicina interna veterinária (*American College of Veterinary Internal Medicine* – ACVIM) onde se estabeleceu diretrizes para o tratamento da DMVM por meio de evidências anteriormente comprovadas, passando a recomendar o uso do pimobendan em pacientes a partir do estágio B2. Este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos do pimobendan no diâmetro diastólico normalizado do ventrículo esquerdo, no diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, na relação átrio esquerdo aorta e na fração regurgitante mitral mensurados pelo ecocardiograma de cães com DMVM antes e após o início da terapia com este fármaco. Neste trabalho foram admitidos 10 cães que se encontravam em estágio B2 ou C da DMVM. O estudo não evidenciou efeito do pimobendan nas mensurações das câmaras cardíacas esquerdas e fração regurgitante mitral desses animais após o uso do medicamento. Não houve diferença estatística significativa na média dessas mensurações, porém pode-se notar que alguns animais, quando avaliados individualmente, apresentaram melhora nesses parâmetros, particularmente da fração regurgitante mitral. Ainda, foi evidenciado melhora clínica dos pacientes estudados, o que sugere efeito benéfico deste fármaco na qualidade de vida dos animais afetados pela doença mixomatosa da valva mitral.

**Palavra-chave:** Palavras-chaves: degeneração mixomatosa mitral, inodilatadores ecodopplercardiograma.

**ABSTRACT**

Braga, P.S. **Evaluation of the effects of pimobendan on mitral regurgitant fraction and other echocardiographic and clinical parameters in dogs with myxomatous mitral valve disease in stages B2 and C,** 2023.

Myxomatous mitral valve degeneration (MVMD) is the most common heart disease in dogs, accounting for 75% of cases of heart disease in this species. It mainly affects elderly dogs of small breeds and is observed more frequently in Cavalier King, Dachshund, Poodle, Lhasa Apso breeds. DMVM is caused by a failure in the coaptation of the degenerated valve leaflets, causing volume overload in the left heart chambers and their consequent dilation. Doppler echocardiography is the complementary exam that provides the definitive diagnosis and helps in the treatment and follow-up of dogs affected by this disease. In 2019, the consensus was updated by the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), where guidelines were established for the treatment of DMVM using previously proven evidence, starting to recommend the use of pimobendan in patients from stage B2. . This study aimed to evaluate the effects of pimobendan on normalized left ventricular diastolic diameter, left ventricular systolic diameter, left atrium-aorta ratio, and mitral regurgitant fraction measured by echocardiography in dogs with MVMD before and after starting therapy with this drug. In this work, 10 dogs that were in stage B2 or C of DMVM were admitted. The study showed no effect of pimobendan on the measurements of the left heart chambers and mitral regurgitant fraction of these animals after using the drug. There was no statistically significant difference in the mean of these measurements, but it can be noted that some animals, when evaluated individually, showed improvement in these parameters, particularly in the mitral regurgitant fraction. Furthermore, clinical improvement was evidenced in the studied patients, which suggests a beneficial effect of this drug on the quality of life of animals affected by myxomatous disease of the mitral valve.

Keywords: mitral myxomatous degeneration, echodoppler cardiogram inodilators.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Imagem ecocardiográfica do refluxo mitral no Doppler colorido pela janela parasternal esquerda, no corte apical 4 câmaras ......................................................18

Figura 2: Imagem ecocardiográfica obtida pela janela paraesternal esquerda, no corte apical 4 câmaras, por doppler pulsado do fluxo transmitral onde observa-se aumento da velocidade da onda E (1,29 m/s), indicando alta pressão do enchimento ventricular.................................................................................................................. 19

Figura 3: Imagem ecocardiográfica da mensuração da integral de velocidade mitral (VTI mitral) obtida pela janela paraesternal esquerda no corte apical 4 câmaras pelo doppler pulsado do fluxo transmitral.......................................................................... 21

Figura 4: Imagem ecocardiográfica da mensuração do diâmetro do anel mitral em diástole obtida pela janela paraesternal esquerda, no corte apical 4 câmaras ........ 21

Figura 5: Imagem ecocardiográfica da mensuração da integral de velocidade aórtica obtida pela janela paraesternal esquerda, no corte apical 5 câmaras, pelo doppler pulsado do fluxo aórtico.......................................................................................... 22

Figura 6: Imagem ecocardiográfica da mensuração do diâmetro da aorta obtida pela janela paraesternal direita, no corte transversal no modo bidimensional ...................22

Figura 7: Gráfico de perfil da variável Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado no eco pré e pós pimobendan. ............................................................. 32

Figura 8: Gráfico de barras das médias da variável do Diâmetro diastólico do Ventrículo esquerdo normalizado no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan................................................................................................................32

Figura 9: Gráfico de dispersão da variável Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan............................... 33

Figura 10: Gráfico de perfil da variável Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan ........................................................ 33

Figura 11: Gráfico de barras das médias da variável do Diâmetro sistólico do Ventrículo esquerdo no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan ................................................................................................................................... 33

Figura 11: Gráfico de dispersão da variável Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no ecodopplercardiograna pré e pós pimobendan ..................................................... 34

Figura 12: Gráfico de perfil da variável relação AE/Ao no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan ..................................................................................................... 35

Figura 13: Gráfico de barras das médias da variável relação AE/Ao no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan......................................................... 35

Figura 14: Gráfico de dispersão das médias da variável relação AE/Ao no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan......................................................... 36

Figura 15: Gráfico de perfil da variável fração regurgitante mitral no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan ........................................................ 37

Figura 16: Gráfico de barras das médias da variável Frm no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan................................................................................................ 37

Figura 17: Gráfico de dispersão das médias da variável Frm no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan......................................................... 38

Figura 18: Gráfico de perfil da variável do diâmetro do anel mitral na diástole no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan ........................................................ 38

Figura 19: Gráfico de barras das médias da variável do diâmetro do anel mitral em diástole no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan....................................... 39

Figura 20: Gráfico de dispersão das médias da variável do diâmetro do anel mitral em diástole no ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan............................................................................................................... 39

**LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1:** Comparação dos parâmetros ecocardiográficos antes e após uso do pimobendan nos animais estudados (n=10) .............................................................. 31

**ABREVIATURAS**

ACVIM – American College of Veterinary Internal Medicine

AE – átrio esquerdo

AE/Ao – Relação átrio esquerdo / aorta

Ao – aorta

AP – Artéria pulmonar

CMD – Cardiomiopatia dilatada

DdVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DsVE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

DdVEn – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado

DMVM – doença mixomatosa da valva mitral inicial

FRM – Fração regurgitante mitral

ICCE – insuficiência cardíaca congestiva esquerda

iECA- inibidor da enzima conversora de angiotensina

ISACHC - International Small Animal Cardiac Health Council

Onda A- pico de velocidade de enchimento ventricular tardio

Onda E- pico de velocidade de enchimento ventricular precoce

SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona

TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

VE – Ventrículo esquerdo

VTI mitral – integral de velocidade mitral

VTI aórtico – integral de velocidade aórtico

Sumário

[1. INTRODUÇÃO 13](#_Toc131776636)

[2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 15](#_Toc131776637)

[2.1 ETIOLOGIA 15](#_Toc131776638)

[2.2 FISIOPATOGENIA 16](#_Toc131776639)

[2.3 DIAGNÓSTICO 17](#_Toc131776640)

[**2.3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS** 17](#_Toc131776641)

[**2.3.2 ECOCARDIOGRAMA** 18](#_Toc131776642)

[2.4 CLASSIFICAÇÃO DA DMVM 24](#_Toc131776643)

[2.5 TRATAMENTO 24](#_Toc131776644)

[3. OBJETIVOS 30](#_Toc131776645)

[3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO 30](#_Toc131776646)

[3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO 30](#_Toc131776647)

[4. MATERIAIS E MÉTODOS 31](#_Toc131776648)

[4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS 31](#_Toc131776649)

[4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 31](#_Toc131776650)

[4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 32](#_Toc131776651)

[4.4 ECODOPPLERCARDIOGRAMA 32](#_Toc131776652)

[4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA 34](#_Toc131776653)

[5. RESULTADOS 35](#_Toc131776654)

[6. DISCUSSÃO 45](#_Toc131776655)

[7. CONCLUSÕES 50](#_Toc131776656)

[8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 51](#_Toc131776657)

# **INTRODUÇÃO**

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) ou doença valvar mitral é a cardiopatia adquirida mais comum em cães idosos, de pequeno porte, com idade acima de oito anos. A causa da doença ainda é pouco esclarecida, embora alguns defendam que a predisposição genética esteja mais presente em algumas raças como: Cavalier King Charles Spaniel, Dachshund, Poodle, Lhasa Apso. Atualmente, o tratamento terapêutico é a estratégia disponível usada para prolongar a sobrevida do animal (CHAMAS et al., 2011).

A doença valvar mitral consiste em degeneração dos folhetos valvares devido a desorganização de colágeno e acúmulo de mucopolissacarídeos nas camadas esponjosas e fibrosas dos folhetos valvares fazendo com que eles não se fechem corretamente, provocando regurgitação sanguínea para o interior do átrio esquerdo (AE). A regurgitação discreta não provoca aumento das câmaras cardíacas, pois o volume regurgitante é pequeno e se acomoda bem ao tamanho do átrio (ORTON et al., 2012).

Com a evolução da doença, o volume regurgitante para o átrio esquerdo se torna cada vez maior levando a sobrecarga de volume excessiva nas câmaras cardíacas esquerdas ocasionando hipertrofia excêntrica das mesmas, que resulta em insuficiência cardíaca esquerda (ICCE) (BORGARELL & BUCHANAN, 2012a).

A ecocardiografia é o exame que fornecerá o diagnóstico definitivo da doença e serve para acompanhar a evolução da doença nos cães afetados. No modo bidimensional do ecocardiograma visibiliza-se a degeneração dos folhetos valvares, assim como a dilatação das câmaras cardíacas esquerdas. Já no modo Doppler é possível avaliar a presença da regurgitação sanguínea para o átrio esquerdo bem como sua intensidade e gravidade (MENCIOTTI & BORGARELLI, 2017).

Existe uma classificação de estadiamento e diretrizes para monitorização e tratamento de cães com DMVM proposta em 2019 pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM). De acordo com esta classificação, cães em estágio A são animais sem a doença, mas que possuem predisposição racial para ela (por exemplo, Cavalier King Charles Spaniels, Dachshunds, Poodles Toy e miniatura); estágio B1 são animais com DMVM, assintomáticos que possuem regurgitação mitral sem remodelamento cardíaco ou com remodelamento discreto discreto; estágio B2 são animais com DMVM assintomáticos que possuem regurgitação mitral e remodelamento cardíaco esquerdo; estágio C são animais com DMVM sintomáticos devido à presença prévia ou presente de edema pulmonar (pacientes com tosse, intolerância a exercício, síncope, cianose e dispneia) e que não são refratários ao tratamento padrão para ICC e o estágio D são animais com DMVM refratária ao tratamento convencional para ICC(KEENE et al., 2019).

Em 2016, foi publicado o estudo EPIC que objetivou avaliar a eficácia do pimobendan na sobrevida e no prolongamento do aparecimento dos sinais clínicos dos cães em estágio B2 da DMVM, com relação Átrio esquerdo/aorta ≥ 1,6 e Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole normalizado ≥ 1,7 ao ecocardiograma e na radiografia torácica VHS > 10,5, sopro sistólico em foco mitral ≥ 3/6 . Foi observado que este fármaco prolongou o período pré-clínico (assintomático) da DMVM nos cães por até 15 meses, sendo seguro e bem tolerado pelos cães (BOSWOOD et al., 2016)

O mecanismo de ação do pimobendan associa efeito inotrópico positivo, pela sensibilização da célula cardíaca ao cálcio intracitoplasmático e vasodilatação, por inibição da fosfodiesterase-III (HÄGGSTRÖM et al., 2013). Este fármaco se mostrou eficaz em diminuir o tamanho das câmaras cardíacas e por consequência melhorou sinais clínicos de pacientes graves e aumentou a sobrevida dos cães acometidos pela doença (BOSWOOD et al., 2016). Sua eficácia foi comparada à do benazepril e concluiu-se que ele promovia melhora na qualidade de vida dos animais com DMVM, mais do que no grupo que fez o uso do benazepril. Os cães que receberam a terapia com benazepril tiveram 1,69 vezes mais chances de intensificar o tratamento para DMVM para a manutenção da qualidade de vida quando comparads aos cães que receberam o pimobendan.. (HÄGGSTRÖM et al., 2013; LOMBARD et al., 2006).

As discussões sobre o tratamento da DMVM são bastante polêmicas, avaliando quando seria o exato momento de se iniciar a terapia. O novo consenso do ACVIM 2019 estabeleceu, por meio de evidências demonstradas pelo estudo EPIC, que os cães com DMVM deveriam começar o tratamento com o fármaco pimobendan antes de os sintomas iniciarem, ou seja no estágio B2, pois este fármaco com seu efeito inodilatador melhorou a pós-carga e a contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo dos pacientes deste estudo, aumentando também sua sobrevida (KEENE et al., 2019)

A fração regurgitante mitral (FRm) trata-se da porcentagem do volume transvalvar que retorna para o átrio esquerdo (AE), este é um parâmetro importante para os cães acometidos pela DMVM. A mensuração da FRm pode auxiliar na avaliação da gravidade da DMVM (GOUNI et al., 2007; KITTLESON & BROWN, 2003; LAROUCHE-LEBEL, 2019).

O estudo de determinados parâmetros ecocardiográficos como: relação AE/Ao, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico normalizado do ventrículo esquerdo e fração regurgitante mitral em cães com DMVM no estágio B2 e C. , antes e após o início do pimobendan, permitiria melhor entendimento dos possíveis benefícios deste fármaco a curto prazo.

# **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

# **ETIOLOGIA**

A Degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a cardiopatia adquirida mais comum em cães, sendo responsável por cerca de 75 % dos casos de doença cardíacas em cães idosos e de pequeno porte. Nos machos a doença é 1,5 vezes mais frequente do que nas fêmeas (PETRUS et al., 2020; SERRES et al., 2007; SERFASS et al., 2006).

Ainda não há um esclarecimento definitivo sobre a causa da doença, embora alguns defendam a origem genética por conta de maior predisposição em algumas raças de pequeno porte, por exemplo, Cavalier King, Chihuahuas, Cocker Spaniels, Dachshunds, Poodles, Whippets (MATTIN et al., 2015; FLEMING et al., 2011). A DMVM também pode acometer os cães de grande porte, porém de maneira mais esporádica e de forma isolada ou em associação a cardiomiopatia dilatada. Essa doença afeta mais comumente a valva mitral, porém também pode afetar a valva tricúspide em cerca de 30% dos casos (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012a; MENCIOTTI & BORGARELLI, 2017).

A DMVM possui uma evolução lenta e com baixo risco de morte súbita. Muitos cães podem permanecer sem manifestações clínicas por muito tempo, porém outros podem ter uma progressão mais grave da doença e desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (FOX, 2012). Na fase inicial da doença os cães são assintomáticos. Porém, com a progressão da doença podem ser observados sinais clínicos como tosse, dispneia, taquipneia, ortopneia, perda de apetite e letargia. Já em quadros mais graves pode haver cianose, tempo de preenchimento capilar aumentado, mucosas pálidas e morte (HÄGGSTRÖM et al., 2013b; MENCIOTTI & BORGARELLI, 2017).

O prognóstico da enfermidade pode variar bastante entre os animais acometidos. Alguns podem permanecer assintomáticos por toda a vida, porém outros podem desenvolver ICC grave e ter prognóstico ruim a longo prazo. A sobrevida nos animais acometidos pela doença pode estar relacionada com muitos fatores, entre eles, adesão e resposta ao tratamento, aparecimento de complicações cardiovasculares (hipertensão pulmonar ou ruptura de cordoalhas tendíneas) e comorbidades (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012; KIM et al., 2017).

## **2.2 FISIOPATOGENIA**

Existem 6 componentes básicos que compõem o aparato valvar mitral (parede posterior do átrio esquerdo, anel valvar, folhetos ou cúspides da valva, cordoalhas tendíneas, músculos papilares do ventrículo esquerdo e parede ventricular esquerda), sendo eles responsáveis pelo adequado funcionamento da valva mitral. Com o aparato mitral intacto, a contração ventricular é eficiente e otimiza o desempenho sistólico ventricular. Qualquer alteração em uma dessas estruturas compromete sua eficiência e por consequência gera a insuficiência valvar (PETRUS et al., 2020; BORGARELLI et al., 2012ª).

A valva mitral é composta por dois folhetos principais, folheto anterior ou cúspide septal e folheto posterior ou cúspide parietal. A DMVM consiste em uma degeneração desses folhetos valvares devido a desorganização de colágeno e acúmulo de mucopolissacarídeos nas camadas esponjosas e fibrosas dos folhetos valvares ocasionando um não fechamento correto (falha na coaptação) e regurgitação sanguínea para o interior do átrio esquerdo (AE). A regurgitação discreta não provoca aumento das câmaras cardíacas, pois o volume regurgitante é pequeno e se acomoda bem ao tamanho do átrio. (CHAMAS et al., 2011).

No entanto, à medida que a degeneração valvar mitral vai progredindo, o volume regurgitante para o átrio esquerdo se torne cada vez maior, provocando progressiva dilatação dessa câmara e, posteriormente, também do ventrículo esquerdo (VE). Nesta fase, mecanismos compensatórios neurohormonais são ativados como a liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso simpático e a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), objetivando manter o volume sistólico em níveis normais. Porém, com a evolução da doença estes sistemas se tornam deletérios e a sobrecarga hemodinâmica secundária a insuficiência valvar mitral provocada pelo aumento nas pressões de enchimento das câmaras cardíacas esquerdas, promove uma elevação nas pressões internas das veias pulmonares resultando em um progressivo quadro de congestão ou edema pulmonar (KITTLESON & BROWN, 2003; EPSTEIN, 2001). Ocorre, também, hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica, contribuindo para a insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE). A velocidade com que essa regurgitação piora, assim como o grau de distensibilidade atrial e contratilidade ventricular, são fatores que influenciam na capacidade de tolerância do animal a doença. (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012b).

## **2.3 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da DMVM se inicia pela anamnese e posteriormente pelo exame físico, por meio da auscultação cardíaca, quando se detecta um sopro sistólico no quinto espaço intercostal do hemitórax esquerdo. Porém, exames complementares, como radiografia torácica e ecodopplercardiogramaajudarão avaliar a gravidade e o prognóstico da DMVM.

### **2.3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

A DMVM possui um grande período pré-clínico, no qual os pacientes são assintomáticos, porém, com o passar do tempo, manifestações clínicas podem começar a ser observadas, como, tosse, cansaço fácil durante o exercício, dispneia e síncope. Ao exame físico, a auscultação de um sopro sistólico em hemitórax esquerdo, em foco mitral, é um achado muito marcante para os portadores da DMVM. A frequência respiratória (FR) também é um parâmetro importante a ser avaliado, se o animal portador de DMVM apresentar a FR maior que 42 movimentos por minuto é sugestivo de edema ou congestão pulmonar (SCHOBER et al., 2010). Conforme a evolução da DMVM sons de crepitações pulmonares inspiratórias e sibilos podem ser auscultados devido a presença de edema pulmonar (PETRUS et al., 2020; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012b).

### **2.3.2 ECOCARDIOGRAMA**

O Ecocardiograma é o exame que fornece o diagnóstico definitivo da doença e serve para acompanhar a evolução da doença nos cães afetados. No modo bidimensional do ecocardiograma visualiza-se a degeneração dos folhetos valvares e formações nodulares. Também pode se observar a projeção de um ou ambos os folhetos para o interior do átrio esquerdo que é o prolapso valvar. (TERZO et al., 2009) , assim como a dilatação das câmaras cardíacas esquerdas. Já com o modo Doppler é possível avaliar a presença da regurgitação sanguínea sistólica para o átrio esquerdo e sua intensidade e gravidade (BONAGURA & SCHOBER, 2009; MENCIOTTI & BORGARELLI, 2017; VEZZOSI et al., 2021).

O AE e o VE são importantes estruturas a serem avaliadas durante o exame ecocardiográfico do paciente com DMVM. O AE aumenta em reposta a sobrecarga de volume provocada pela RM, a mensuração mais utilizada para esta estrutura, é realizada pelo método bidimensional, no corte paraesternal esquerdo, comparando-o com o tamanho do diâmetro da artéria aorta (Ao). O valor de uma relação AE/Ao ≥ 1,5 é indicativo de aumento atrial esquerdo. À medida que a DMVM vai evoluindo ocorre o aumento do DdVE e posteriormente o aumento do DsVE. Os valores de corte para indicarem se há aumento desses diâmetros são baseados na correlação entre as mensurações ao modo M e o peso corporal dos animais (diâmetro do VE normalizado) (CORNELL et al., 2004; PETRUS et al., 2020).

A Insuficiência valvar mitral pode ser detectada pelo mapeamento do fluxo em cores, graduando-se a gravidade da regurgitação mitral (RM) baseada na área que ela ocupa no átrio esquerdo. Sendo assim, a RM ocupando menos de 30 % da área do AE corresponde insuficiência valvar discreta; entre 30 a 70 % moderada e maior que 70 % importante (Figura 1). Porém, este método não é tão seguro e pode ser influenciado por alguns fatores, como, pressão arterial sistêmica e pressão no interior do átrio esquerdo. (PETRUS et al., 2020).

Cd com texto branco sobre fundo preto

Descrição gerada automaticamente com confiança baixa

Figura 1: Imagem ecocardiográfica do refluxo mitral no Doppler colorido pela janela parasternal esquerda, no corte apical 4 câmaras. Fonte: Arquivo Pessoal, 2023.

Analisar a regurgitação mitral por meio do Doppler de fluxo contínuo, pode auxiliar na avaliação das funções sistólica e diastólica do VE, bem como identificar o aumento na pressão atrial esquerda. Quando se tem disfunção sistólica miocárdica do VE e aumento da pressão do AE a velocidade do pico da RM pode reduzir. Uma mudança na forma do fluxo da RM pode estar presente quando a pressão atrial esquerda aumenta, ele tende a ficar com um pico mais abrupto (BURCHELL& SCHOEMAN, 2016).

Com o Doppler pulsado pode se obter o fluxo transmitral, caraterizado pela onda E (enchimento ventricular precoce) e pela onda A (enchimento ventricular por contração atrial). A análise das velocidades dessas ondas, assim como a relação E/A fornece informação sobre disfunção diastólica e pressão de enchimento ventricular. Quando se tem uma RM importante, ocorre um aumento progressivo da velocidade da onda E, resultando em padrão peseudo normal ou restritivo (MENCIOTTI & BORGARELLI, 2017).

A análise de pressão do enchimento do ventrículo esquerdo (VE) também pode ser avaliada por meio do exame ecocardiográfico transtorácico, auxilia na avaliação de um possível desenvolvimento de edema pulmonar cardiogênico. Tanto este aumento de pressão quanto a sobrecarga de volume atrial esquerda ajudam a diagnosticar precocemente a insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE) (CHETBOUL & TISSIER, 2012; SCHOBER et al., 2010).

As altas pressões do enchimento ventricular podem ser estimadas pela avaliação da velocidade da onda E do fluxo transmitral (Figura 2), do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), da relação E/TRIV, adquiridas pelo Doppler convencional, também pela velocidade do anel mitral parietal (onda E”), adquirida pelo Doppler tecidual, e a razão E/Em. (SCHOBER et al., 2008) Uma das principais característica para predizer a ICCE em cães é a associação do aumento da velocidade da onda E e diminuição do TRIV, gerando uma a relação E/TRIV aumentada (BONAGURA & SCHOBER, 2009).

Tela de computador com texto preto sobre fundo branco

Descrição gerada automaticamente com confiança baixa

Figura 2: Imagem ecocardiográfica obtida pela janela paraesternal esquerda, no corte apical 4 câmaras, por doppler pulsado do fluxo transmitral onde observa-se aumento da velocidade da onda E (1,29 m/s), indicando alta pressão do enchimento ventricular. Fonte: Arquivo Pessoal, 2023.

Também pelo Ecodopplercardiograma, utilizando parâmetros ecocardiográficos de rotina, é possível avaliar a fração regurgitante mitral (FRm) que é a porcentagem do volume transvalvar mitral que retorna para o AE. Para obter a FRm, leva-se em consideração o fluxo aórtico e fluxo mitral (LAROUCHE-LEBEL et al., 2019). Dessa forma, a FR é calculada pela fórmula:

Interface gráfica do usuário

Descrição gerada automaticamente com confiança baixa

O volume mitral é calculado pela integral de velocidade mitral (VTI mitral) (Figura 3) multiplicada pela área mitral e o volume aórtico é calculado pela integral de velocidade aórtica (VTI aórtico) (Figura 5) ) multiplicada pela área aórtica (Figura 6) (BOON, 2011). Observou-se, em alguns estudos, que os cães com FRm ≥ 50% tiveram mais chance de desenvolver cardiomegalia no futuro e que cães com ICC moderada a grave tiveram FRm em torno de 58% a 73%. (GOUNI et al., 2007; KITTLESON & BROWN, 2003). Em um estudo de 2019, foi concluído que a FRm pode contribuir para avaliar a gravidade da DMVM nos cães, utilizando parâmetros ecocardiográficos de rotina (LAROUCHE-LEBEL et al., 2019).

O aparato valvar mitral, com a evolução da DMVM sofre deformação que pode ser observada de maneira subjetiva pelo exame de ecocardiograma. Porém, um estudo direcionado para avaliação da anatomia ecocardiográfica da valva mitral demonstrou, de maneira quantitativa, que mensurações dos folhetos valvares e do diâmetro do anel da valva mitral em diástole (Figura 4) ) e em sístole de cães com a DMVM em estágio B2 e C são maiores quando comparados com cães de grupo controle e em estágio B1 da DMVM. Isso ocorre devido a crônica regurgitação mitral, que provoca a sobrecarga de volume e resulta em remodelamento das câmaras cardíacas esquerdas, causando deformidade do anel mitral (WESSELOWSKI et al., 2015).

**Tela preta com letras brancas

Descrição gerada automaticamente com confiança média**

Figura 3: Imagem ecocardiográfica da mensuração da integral de velocidade mitral (VTI mitral) obtida pela janela paraesternal esquerda no corte apical 4 câmaras pelo doppler pulsado do fluxo transmitral. Fonte: Arquivo Pessoal, 2023.

**Fundo preto com letras brancas

Descrição gerada automaticamente com confiança baixa**

Figura 4: Imagem ecocardiográfica da mensuração do diâmetro do anel mitral em diástole obtida pela janela paraesternal esquerda, no corte apical 4 câmaras. Fonte: Arquivo Pessoal, 2023.

**Uma imagem contendo Interface gráfica do usuário

Descrição gerada automaticamente**

Figura 5: Imagem ecocardiográfica da mensuração da integral de velocidade aórtica obtida pela janela paraesternal esquerda, no corte apical 5 câmaras, pelo doppler pulsado do fluxo aórtico Fonte: Arquivo pessoal, 2023.

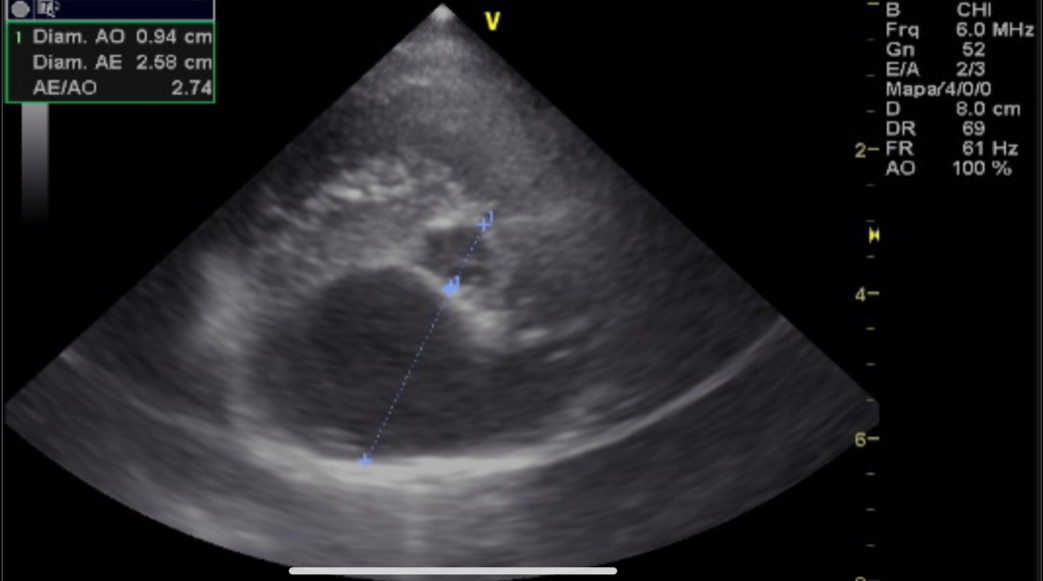
****

Figura 6: Imagem ecocardiográfica da mensuração do diâmetro da aorta obtida pela janela paraesternal direita, no corte transversal no modo bidimensional Fonte: Arquivo Pessoal, 2023.

## **2.4 CLASSIFICAÇÃO DA DMVM**

Em 2019 foi proposto por Keene et al. uma classificação de estadiamento e diretrizes para monitorização e tratamento de cães com DMVM pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM), sendo descrita da seguinte maneira:

Estágio A: são animais sem a doença, mas que possuem predisposição racial (Cavalier King, Chihuahuas, Cocker Spaniels, Dachshunds, Poodles).

Estágio B1: animais com DMVM, assintomáticos, que possuem regurgitação mitral, porém sem remodelamento cardíaco ou com remodelamento discreto.

Estágio B2: animais com DMVM, assintomáticos, que possuem regurgitação mitral e remodelamento cardíaco esquerdo (AE/Ao ≥ 1,6; DdVEn ≥ 1,7 e VHS > 10,5) + sopro sistóico > III/VI).

Estágio C: animais com DMVM, sintomáticos, devido à presença prévia ou presente de edema pulmonar e necessitando de tratamento para ICC ambulatorial e/ou hospitalar

Estágio D: animais com DMVM com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva refratários ao tratamento convencional e às vezes necessitando de internação hospitalar por repetidas vezes

## **2.5 TRATAMENTO**

Atualmente, o tratamento para cães com DMVM consiste em terapia medicamentosa, a partir do momento em que apresentam remodelamento cardíaco (estágio B2) (AE/Ao ≥ 1,6; DdVEn ≥ 1,7 e VHS > 10,5) + sopro sistóico > III/VI).

ou insuficiência cardíaca (estágio C) e tem se mostrado bastante efetiva na sobrevida de cães com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e na qualidade de vida dos cães afetados (KLEIN et al., 2021a)

O esquema de tratamento adotado para DMVM vai depender do estágio da doença na qual o animal se encontra e tem como objetivo reduzir a regurgitação mitral, prevenir ou melhorar a congestão pulmonar, manter débito cardíaco e evitar ou postergar complicações. Consiste basicamente no uso de diuréticos e outras medicações adicionais, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e inodilatadores como, pimobendan, fármaco que possui vasodilatador + inotropismo positivo (KEENE et al., 2019).

A terapia medicamentosa, mesmo sendo a mais utilizada, pode não proporcionar impacto no grau de regurgitação valvar e por esta razão muitos cães têm a evolução da doença para um quadro mais grave e algumas vezes vem a óbito por ICC (MENCIOTTI & BORGARELLI, 2017).

O reparo cirúrgico da valva, utilizado com muita frequência em humanos, não se mostrou em medicina veterinária, uma técnica economicamente viável e segura para os cães. Porém, recentemente alguns estudos foram realizados para colocação de dispositivos de reparação da valva mitral, por métodos minimamente invasivos, mas ainda requerem maior comprovação de sua eficácia. (BORGARELLI et al., 2017; LIU et al., 2020)

O tratamento de pacientes assintomáticos com DMVM é bastante estudada, pois não há evidências de que a administração de medicações, como, por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), para cães no estágio B1 evite a progressão da doença ou aumente a sobrevida do paciente. Sendo assim, neste estágio da doença os tutores devem ser orientados sobre a sintomatologia da DMVM e esses animais devem ser monitorizados a cada 6 a 12 meses (ATKINS et al., 2009; KEENE et al., 2019).

Os inibidores de ECA são utilizados há bastante tempo em cães com DMVM, segundo (WOODFIELD JA., 1995). Eles são moduladores neuro-hormonais na insuficiência cardíaca melhorando os sintomas dos animais acometidos. Os iECA bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II minimizando os efeitos deletérios provocados pela ativação crônica do SRAA. Bloqueando a angiotensina II, os iECA promovem vasodilatação, diminuem a ativação do sistema nervoso simpático e a liberação de aldosterona. Com isso, reduzem a reabsorção de sódio e água, a fibrose miocárdica e o remodelamento cardíaco. Os fármacos iECA mais utilizados em medicina veterinária são o enalapril, benazepril e ramipril (AMES et al., 2019)

As evidências científicas demonstraram que os cães com DMVM e com insuficiência cardíaca classe II e III (classificação - International Small Animal Cardiac Health Council - ISACHC) que iniciaram o tratamento com iECA, apresentaram redução das manifestações clínicas e melhora na qualidade de vida (ETTINGER et al., 1998). Segundo o estudo Bench, o uso de benazepril (0,5 mgKg, SID) em cães com DMVM classe II e III, após 18 meses de tratamento, reduziu o risco de morte em 44%, ou seja, prolongando a sobrevida de cães com ICC ISACHC classe II e III devido a DMVM (POUCHELON JL et al., 1999) .

Não se pode dizer o mesmo do uso de iECA em cães com DMVM classe funcional de New York Heart Association (NYHA) I ou II , pois os ensaios foram conflitantes. Foi constatado em um estudo que não ocorreu redução no tempo de aparecimento de sintomas clínicos em cães da raça Cavalier King Charles Spaniel com DMVM tratados com iECA (KVART et al., 2002). Entretanto, em outro estudo clínico, incluindo diferentes raças de cães com regurgitação da válvula mitral moderada a grave com sopro cardíaco de grau 3/6. Critérios de entrada adicionais incluíram evidência ecocardiográfica de endocardiose e insuficiência da válvula mitral, aumento moderado a grave do átrio esquerdo (relação de diâmetro do átrio esquerdo para aórtico ≥ 1,6 no modo M ou visão bidimensional de eixo curto) e evidência radiográfica de cardiomegalia com radiografias torácicas sem a presença de edema pulmonar, constatou-se que a utilização de iECA reduziu de maneira discreta o início de sintomas de ICC desses pacientes (ATKINS, et al. 2007)

Aos primeiros sinais de insuficiência cardíaca congestiva, a terapia diurética deve ser considerada a fim de reduzir e eliminar o excesso de líquido no espaço intersticial e melhorar a congestão pulmonar. A furosemida é o diurético de escolha para pacientes a partir do estágio C da DMVM, sendo bastante eficaz e tolerado pelos cães. Este medicamento age reduzindo o volume de fluido intravascular e assim diminui a pré carga por redução de sobrecarga de volume no átrio esquerdo, propiciando melhora do quadro clínico desses pacientes (SUZUKI et al., 2011) . A dose inicial por via oral é de 2 mg/Kg, a cada 12 horas e pode ser aumentada até 4 a 6 mg/kg, cada 8 ou 12 horas, à medida que o paciente necessite. Também pode ser administrada por via intravenosa em intervalos frequentes (em bolus) ou em infusão contínua para se alcançar melhor diurese (KEENE et al., 2019).

Em casos de pacientes, em estágio D, refratários ou com a degeneração da valva tricúspide associada e que apresentam sinais clínicos de ICC direita (ascite e efusão pleural), recomenda-se associar a Furosemida com outros diuréticos como, por exemplo, hidroclorotiazida e espironolactona (KEENE et al., 2019).

A torasemida, é um diurético de alça que tem atividade mais potente e com uma durabilidade de ação duas vezes maior que a furosemida. Segundo um estudo realizado em cães com DMVM e ICC, ela diminui o risco de morte ou de piora da insuficiência cardíaca congestiva nesses animais (BESCHE et al., 2020). Ela também apresenta propriedades vasodilatadoras evitando o remodelamento miocárdico e melhorando a função cardíaca desses cães. A dose recomendada para cães com DMVM com ICC é de 0,2 a 0,4 mg/kg/dia. Entretanto, por ser um potente diurético, esses cães devem receber sempre a menor dose possível e terem frequente monitorização dos parâmetros renais e eletrolíticos (CHETBOUL et al., 2017; COUSSANES et al., 2022).

A espironolactona é um antagonista seletivo do receptor da aldosterona, evitando assim os efeitos deletérios da aldosterona sobre o coração e vasos, como fibrose do miocárdio e do endotélio vascular (BERNAY et al., 2010). No estudo BESST realizado em cães sintomáticos com DMVM, foi demonstrado que a associação da espironolactona na dose de 2 mg/kg SID com a terapia convencional de iECA e furosemida, reduziu em 55 % o risco de morbidade e mortalidade desses animais. Atualmente, é recomendado pelo consenso do ACVIM, 2019, em todo paciente sintomático com DMVM (estágio C e D) o uso da espironolactona na dose de 2 mg/kg cada 24 horas (COFFMAN et al., 2021).

Em um recente estudo de 2020 denominado DELAY, foi avaliado o efeito da associação do uso da espironolactona e benazepril em cães em estágio B2 da DMVM. Observou-se que o grupo tratado com estes fármacos apresentaram diminuição na relação AE/Ao e DdVEn ao final do estudo. Porém, não foi verificada eficácia em retardar a evolução da doença para o estágio C (BORGARELLI et al., 2020)

O pimobendan é um fármaco muito utilizado para cães com DMVM a partir do estágio B2. Trata-se de um fármaco inodilatador derivado do benzimidazol pridazinona. Ele possui ação dupla, pois ele atua aumentando a sensibilização da troponina C ao cálcio e promovendo a vasodilatação pela inibição da fosfodiesterase III, gerando aumento do débito cardíaco, da contratilidade do miocárdio e diminuição da pré, de maneira indireta, e da pós carga (POLLESELLO et al. 2016).

O efeito de inotropismo positivo do pimobendan destaca-se pelo fato de sensibilizar a troponina ao cálcio intracelular, sem aumentar sua concentração no citosol, não aumentando assim a predisposição a arritmias cardíacas nos cães com DMVM tratados com pimobendan (LAKE-BAKAAR, 2015).

Os primeiros estudos sobre a utilização do pimobendan iniciaram-se em suínos na década de 1980 com o objetivo de pesquisar o efeito inotrópico e vasodilatador do fármaco em suínos com circulação coronariana normal, e concluindo-se que ele aumentava o débito cardíaco, mostrando ser benéfico no tratamento de ICC (VERDOUW, 1986).

Em estudo realizado em hamsters com cardiomiopatia hereditária observou-se que após 340 dias de estudo, os animais que receberam o pimobendan apresentaram sobrevida de 27% em comparação ao grupo que não recebeu o fármaco e que teve, 100 % de mortalidade, podendo-se concluir que o fármaco resultou em aumento de sobrevida nesses animais (JACQUES C. A. VAN MEEL, 1989).

Inicialmente, o pimobendan foi desenvolvido para ser utilizado exclusivamente em humanos com insuficiência cardíaca congestiva, mas apesar de demonstrar benefícios na qualidade de vida desses indivíduos, ele não demonstrou aumento na taxa de sobrevida (POLLESELLO et al., 2016).

Um estudo conhecido como PICO trial (Pimobendan in Congestive Heart Failure), realizado em humanos teve como objetivo avaliar a capacidade de realização de atividade física em pacientes com ICC, que já tomavam iECA e furosemida, quando adicionado o pimobendan no protocolo terapêutico. Oss pacientes que fizeram uso do pimobendan tiveram melhora na capacidade física, quando comparado ao grupo que utilizou o placebo. Entretanto, o grupo tratado apresentou mortalidade maior em comparação ao grupo placebo (LUBSEN, 1996).

O estudo EPOCH, realizado em humanos com ICC moderada, mostrou que o pimobendan foi bem tolerado em relação a efeitos adversos, na comparação dos grupos de pacientes com placebo e aqueles que fizeram o uso do pimobendan em doses baixas. A conclusão foi de que o fármaco reduziu a morbidade e melhorou o desempenho físico do grupo que fez o uso do pimobendan (EPOCH STUDY GROUP, 2002).

Na medicina veterinária, um dos primeiros estudos para avaliar o uso do pimobendan em cães foi realizado para verificar se ele seria capaz de afetar a função contrátil em áreas isquêmicas do ventrículo esquerdo, após oclusão coronariana seguida de reperfusão. O estudo observou melhora nas medidas do +dP/dt e do tempo de ejeção após a introdução do fármaco, ou seja, na função sistólica ventricular (POUPOLER et al., 1988).

Em um estudo realizado com cães que possuíam cardiomiopatia dilatada e já recebiam terapia com uso de enalapril, digoxina e furosemida, observou-se que a adição do pimobendan na dose de 0,3 a 0,6 mg/kg dia, proporcionou a melhora clínica dos pacientes e assim um aumento na sobrevida desses animais estudados (FUENTES et al., 2002).

Em um outro ensaio clínico, onde o objetivo do estudo era avaliar a eficácia do pimobendan como única terapia na prevenção de ICC e na morte súbita de cães da raça doberman pinscher, com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada em fase pré clinica (sem sinais de ICC), foi constatado que este fármaco foi eficaz prolongando a sobrevida nestes animais em até 623 dias (SUMMERFIELD et al., 2012).

Evidências científicas demonstraram que o pimobendan pode melhorar as manifestações clínicas causada pela DMVM. O estudo EPIC, 2016, realizado com cães em estágio B2 avançado mostrou que esses animais podem ter aumento em quase 15 meses no período pré-clínico da DMVM quando tratados com este medicamento (BOSWOOD et al., 2016).

O pimobendan também se destaca por diminuir a pressão atrial esquerda em cães com regurgitação mitral, de forma dose dependente, melhorando a qualidade de vida e sobrevida desses animais com DMVM e com sinais de ICC (MIZUNO et al., 2016).

# **3. OBJETIVOS**

## **3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar se ocorre melhora ecocardiográfica significativa da fração regurgitante mitral (FRm), relação AE/Ao, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado (DdVEn), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DsVE) e diâmetro do anel mitral em diástole, após 30 dias do uso do fármaco pimobendan na dose de 0,25 mg/kg a cada 12 horas em cães com DMVM em estágio B2 e C.

## **3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Verificar se o uso do pimobendan promove melhora, a curto prazo, das manifestações clínicas relacionadas ao sistema cardiovascular, tais como tosse, cansaço fácil e taquipneia de cães em estágio B2 e C da DMVM.

# **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

## **4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS**

Foram selecionados 15 cães machos e fêmeas com DMVM em estágio B2 ou C de diversas clínicas veterinárias localizadas na cidade de Santos: Clinvet 24 horas, Clínica Veterinária e Petshop Molecão, Clínica Veterinária e Petshop Ana Carol e Laboratório de diagnóstico por imagem Embravet. A seleção e o acompanhamento dos animais foi realizado entre abril de 2021 e julho de 2022. Todos os animais passaram por consulta clínica e exame físico, no qual foi detectado sopro sistólico em foco mitral gurau III/VI, e então foram submetidos a exame de ecodopplercardiograma com cardióloga veterinária para diagnóstico e estadiamento da doença. Nenhum dos animais deste estudo recebiam qualquer medicação para o coração, previamente ao exame. No entanto, com a realização do primeiro ecocardiograma, detectou-se que dois cães se encontravam no estágio C da DMVM e, por esta razão, além do pimobendan na dose de 0,25 mg/kg a cada 12 horas, também foram submetidos ao tratamento com espironolactona, 2 mg/kg a cada 24 horas e benazepril 0,5 mg/kg a cada 24 horas e furosemida, 2 mg/Kg a cada 12 horas. Os outros 8 cães encontravam-se no estágio B2 da DMVM e receberam exclusivamente o pimobendan na dose de 0,25 mg/Kg a cada 12 horas.

## **4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Os cães do estudo tinham que atender aos seguintes requisitos ecocardiográficos para sua inclusão, que são considerados importantes para o diagnóstico da DMVM a partir do estágio B2: (i) espessamento da valva mitral; (ii) presença de regurgitação mitral no Doppler colorido; (iii) diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado ≥ 1.7 e (iv) relação AE/Ao ≥ 1.6 no corte bidimensional transverso da base (mensuração pelo método sueco). Não foi utilizado o critério do VHS maior que 10,5 na radiografia torácica como requisito de seleção, pois alguns animais não realizaram a radiografia torácica

## 

## **4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos do estudo cinco cães pelas seguintes questões:

- Tutores não conseguiram administrar a medicação corretamente;

- Possuíam comorbidades debilitantes ( doença renal crônica e neoplasias);

- Não retornaram no prazo correto para repetir o Ecodopplercardiograma.

## **4.4 ECODOPPLERCARDIOGRAMA**

Os cães foram submetidos a exame de ecodopplercardiograma completo, com Doppler espectral e colorido, modo movimento (modo M) e modo bidimensional (modo B). Foi utilizado o aparelho para ecodopplercardiograma da marca General Eletric (GE), modelo Vivid-e 2016, com conjunto de transdutores 3s (frequência: xx a xx MHz) e 6s (frequência: xx a xx MHz).

Os cães foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e direito para se obter os registros ecocardiográficos importantes para avaliação da DMVM, e o exame foi realizado conforme recomendações previamente padronizadas (THOMAS et al., 1993)

A partir do corte paraesternal direito do eixo curto, foram medidos no modo B, o diâmetro do átrio esquerdo (AE), dimensão da raiz aórtica (Ao) e a relação (Ae/Ao) (HANSSON et al., 2002). Ainda na janela paraesternal direita, pelo modo M do corte transversal do ventrículo esquerdo a nível dos músculos papilares, foi realizada a mensuração dos diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo. O DdVEn (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado) foi calculado pela divisão do: DdVE/peso do animal elevado a 0,294 (CORNELL et al., 2004).

Pela janela paraesternal esquerda, ao corte apical 4 câmaras e utilizando o Doppler pulsado, foi obtido os fluxos transmitral e aórtico. Em ambos os fluxos, foi feito um tracejado de toda a borda externa deles para se obter os volumes integrais de velocidade mitral e aórtico, que foram calculados pelo próprio software do aparelho de ultrassom. Ainda nesta janela, foi obtido o diâmetro do anel mitral no modo B. A área mitral foi obtida por meio da elevação ao quadrado do raio mitral e multiplicado por π (3,14) e a área aórtica por meio do raio aórtico ao quadrado e multiplicado por π (3,14). O volume mitral foi calculado pela integral de velocidade mitral (VTI mitral) multiplicada pela área mitral e o Volume aórtico foi calculado pela integral de velocidade aórtica (VTI aórtico) multiplicada pela área aórtica ( BOON, 2011)

Para se calcular a Fração regurgitante mitral (FR mitral), levou-se em consideração o volume aórtico e o volume mitral.

A FRm foi calculada pela fórmula descrita por Boon (2011):

Interface gráfica do usuário

Descrição gerada automaticamente com confiança baixa

Esses parâmetros ecodopplercardiográficos foram mensurados nos animais antes do início do tratamento com pimobendan (T0) e 30 dias após o início (T1).

## **4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os parâmetros ecocardiográficos avaliados antes e após a administração do pimobendan (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, relação AE/Ao, fração regurgitante mitral e diâmetro do anel mitral em diástole), foram analisados quanto a sua normalidade pelo teste Shapiro-Wilk para a escolha do teste a ser realizado. Todos os parâmetros analisados apresentaram uma distribuição normal. Por serem amostras paramétricas, foi utilizado o teste T pareado para a comparação das variáveis ecocardiográficas antes e após o uso do pimobendan. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o programa software estatístico livre R [3], sendo consideradas diferenças estatisticamente significantes quando p < 0,05.

# **5. RESULTADOS**

No presente estudo, foram avaliados 15 animais com diagnóstico da doença mixomatosa da valva mitral a partir do estágio B2, com o auxílio do ecodopplercardiograma. Porém, 5 cães foram excluídos do estudo, 3 por não cumprirem corretamente o tratamento e 2 cães por não retornarem no prazo estabelecido para a conclusão do estudo.

Todos os animais estudados apresentavam sopro sistólico em foco mitral grau III ou IV/VI relação AE/Ao > 1,6 e DdVEn > 1,7, parâmetros que devem estar presentes para estadiar um cão a partir do estágio B2 da DMVM e recomendar o início da terapia com o pimobendan, de acordo com as recomendações do estudo EPIC, 2016.

A idade média dos cães estudados foi de 10 anos, variando de 6 a 13 anos. Em relação ao gênero, 70% eram fêmeas (n=7) e 30% machos (n=3). A raça Yorkshire terrier foi a que mais prevaleceu, compondo 40% (n=4) do total de animais do estudo, seguido por Cavalier King Charles Spaniel (10%, n=1), Dachshund (10%, n=1), Lhasa Apso (10%, n=1), Schnauzer (10%, n=1), Spitz (10%, n=1) e sem raça definida (10%, n=1).

As queixas pelas quais os tutores trouxeram os animais para exame ecocardiográfico eram o cansaço fácil, presente em 100 % dos animais (n=10), tosse em 60 % (n=6) e taquipneia em 20 % (n=2). Após 30 dias do início da medicação, quando retornaram para o exame de acompanhamento, 30 % (n=3) dos animais não haviam apresentado melhora no cansaço fácil e em 70 % (n=7) os tutores referiram melhora. Quanto à manifestação de tosse, nenhum dos 6 animais que apresentavam tosse tiveram melhora; em relação a taquipneia, os dois animais que a apresentavam obtiveram melhora dessa manifestação clínica.

Os parâmetros ecocardiográficos importantes para DMVM, como: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado; diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; relação AE/Ao e fração regurgitante mitral, foram mensurados por meio do ecodopplercardiograma no dia da consulta (T0) e novamente após 30 dias de iniciada a terapia com o fármaco pimobendan na dose de 0,25 mg/kg a cada 12 horas (T1).

As mensurações dos parâmetros ecocardiográficos antes e depois do uso do pimobendan, estão ilustradas nos gráficos 1 a 10, demonstrando o efeito do fármaco nos animais estudados. As médias dos parâmetros ecocardiográficos do presente estudo estão sumarizadas na Tabela1.

|  |  |
| --- | --- |
| Tabela 1 - | Comparação dos parâmetros ecocardiográficos antes e após uso do pimobendan nos animais estudados (n=10). |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Antes pimobendan  (n=10) |  |  |  | Após pimobendan  (n=10) |  |  |  |
| Parâmetros | M | Md | Mn | Mx | M | Md | Mn | Mx | p-valor |
| DdVEn | 1,86 | 1,77 | 1,71 | 2,35 | 1,86 | 1,81 | 1,57 | 2,31 | 1 |
| DsVE | 1,77 | 1,81 | 1,50 | 2,03 | 1,68 | 1,58 | 1,22 | 2,40 | 0,3 |
| Relação AE/Ao | 1,81 | 1,68 | 1,60 | 2,74 | 1,81 | 1,73 | 1,56 | 2,47 | 0,866 |
| FR mitral | 0,59 | 0,59 | 0,38 | 0.81 | 0.50 | 0.47 | 0,11 | 0,80 | 0,06 |
| Anel mitral | 1,86 | 1,87 | 1,41 | 2,17 | 1,74 | 1,77 | 1,31 | 2,17 | 0,145 |

Fonte: Arquivo Pessoal, 2023

Legenda: M – Média, Md – mediana, Mn – mínimo, Mx - máximo

No gráfico de perfil da variável diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado, observa-se que há tanto cães com aumento na mensuração deste parâmetro, quanto com diminuição no valor deste parâmetro no ecocardiograma pré e pós pimobendan, porém a diferença média entre os tempos não foi estatisticamente significativa, como demonstrado pelo teste T pareado (p=1) (Figura 6). No gráfico de barras (Figura 7) e no gráfico de dispersão (Figura 8), também é possível observar que não houve esta diferença.

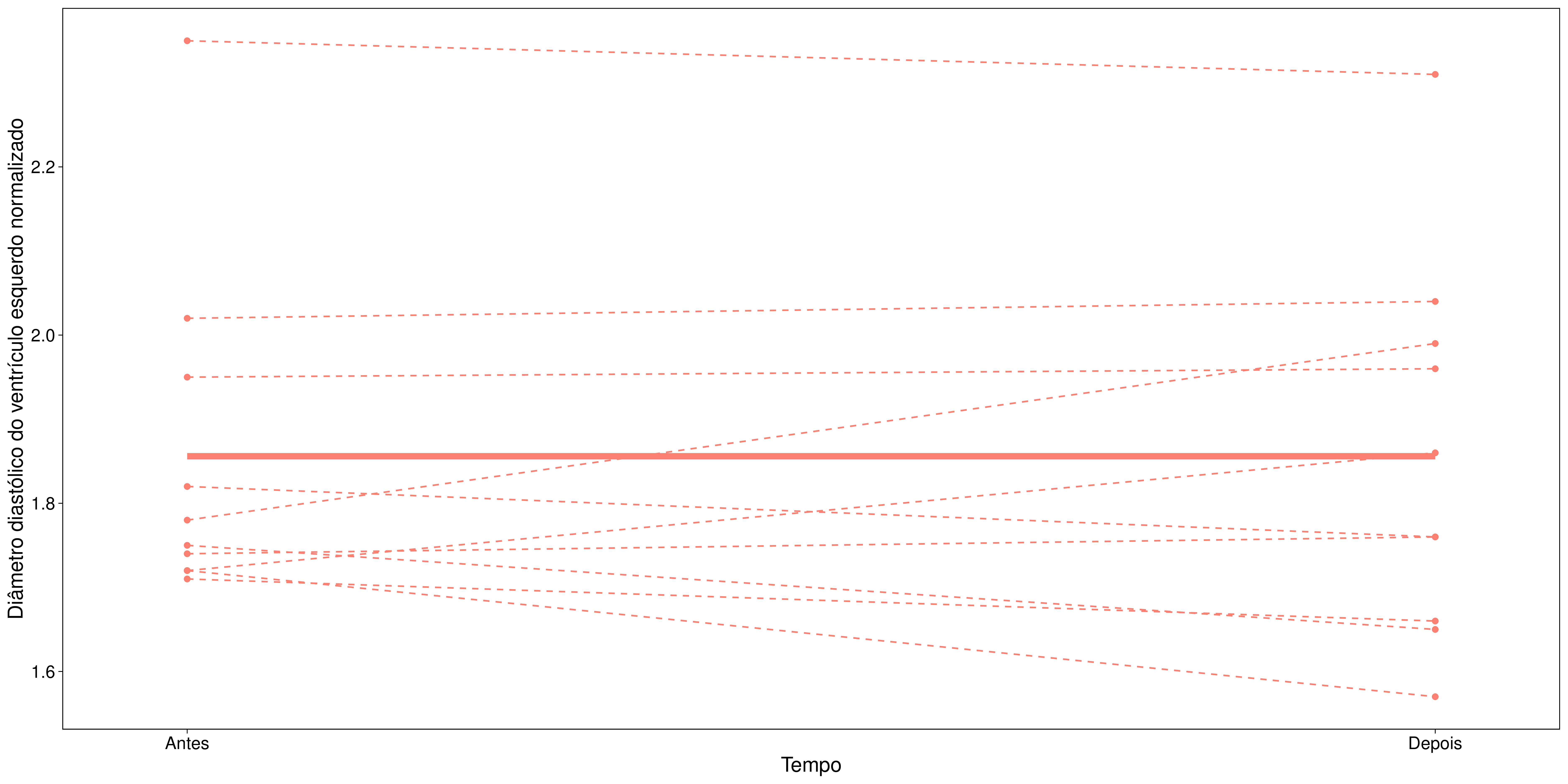


Figura 6: Gráfico de perfil do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado (DdVEn), obtido pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. DdVE - valores expressos em centímetros. p=1, N=10. Santos – SP 2023.

Figura 7: Distribuição gráfica das médias do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado (DdVEn), obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. DdVEn valores expressos em cm. Grupo pré - média = 1,86 DP 0,20; Grupo pós-média = 1,86 DP = 0.20, p = 1, N = 10. Santos – SP 2023.

Gráfico, Gráfico de caixa estreita

Descrição gerada automaticamente

Figura 8: Gráfico de dispersão do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado (DdVEn), obtido pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. DdVEn - valores expressos em cm. p = 1, N = 10. Santos – SP 2023.

No gráfico de perfil da variável do Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo observa-se que, embora alguns cães tenham tido uma redução no valor destes parâmetros quando comparados o eco pré e pós pimobendan, a diferença média entre os tempos não foi estatisticamente significativa, demonstrado pelo teste T pareado (p=0.307) (Figura 9). No gráfico de barras da média dessa mesma variável é possível observar diminuição na média dessa variável no eco antes e após o pimobendan (Figura 10), assim como no gráfico de dispersão (Figura 11), porém sem significância estatística verificado pelo teste T pareado.

Gráfico, Gráfico de linhas

Descrição gerada automaticamente

Figura 9: Gráfico de perfil do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DsVE), obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. DsVE - valores expressos em centímetros. p=0,307, N=10. Santos – SP 2023.

Figura 10: Distribuição gráfica das médias do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DsVE), obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. DsVE valores expressos em cm. Grupo pré - média = 1,77 DP 0,19; Grupo pós-média = 1,68 DP = 0,35, p = 0,307, N = 10. Santos – SP 2023.

Gráfico, Gráfico de caixa estreita

Descrição gerada automaticamenteFigura 11: Gráfico de dispersão do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DsVE), obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. DsVE - valores expressos em centímetros. p=0,307, N=10. Santos – SP 2023.

No tocante a relação AE/Ao, foi observado pelo Teste T pareado (p=0.86) que não ocorreu variação na média quando comparados os valores do ecodopplercardiograma pré e pós fármaco desses animais, como demonstrado no gráfico de perfil (Figura 12). No gráfico de barras (Figura 13) e no gráfico de dispersão (Figura 14) é possível observar redução na média da relação AE/Ao quando comparadas as medidas do eco antes e após o pimobendan, porém sem significância estatística.

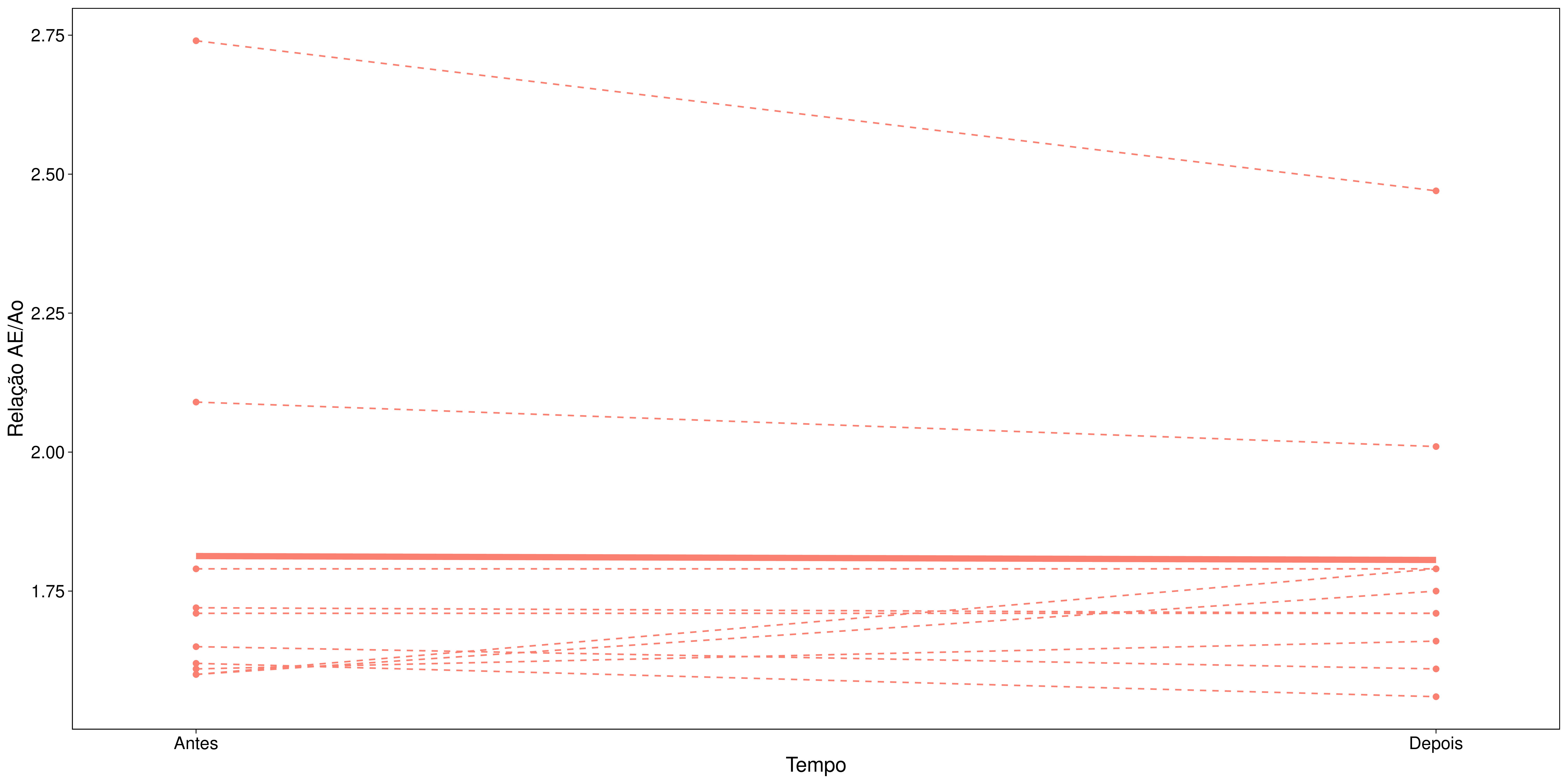


Figura 12: Gráfico de perfil da relação AE/Ao, obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. p=0,866, N= 10. Santos – SP 2023.

Figura 13: Distribuição gráfica das médias da relação AE/Ao, obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. Grupo pré - média = 1,81 DP 0,36; Grupo pós-média = 1,81 DP = 0,26, p = 0.866, N = 10. Santos – SP 2023.

Gráfico, Gráfico de caixa estreita

Descrição gerada automaticamente

Figura 14: Gráfico de dispersão da relação AE/Ao, obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. p=0,866, N= 10. Santos – SP 2023.

Em relação a fração regurgitante mitral, pela análise do gráfico de perfil observa-se certa redução desse parâmetro nos exames pré e pós pimobendan, tanto individualmente quanto na média, porém sem significância estatística, como demonstrado pelo teste T pareado (p=0.06) (Figura 15). No gráfico de barras da média da variável FRm observa-se redução quando comparadas as médias no Eco antes e após o uso do fármaco (Figura 16). Embora sem significância estatística, observou-se redução da média da FRm entre os grupos de eco pré e pós pimobendan (Figura 17).

Gráfico, Gráfico de linhas

Descrição gerada automaticamente

Figura 15: Distribuição gráfica no gráfico de perfil da fração regurgitante mitral (FRm), obtidas pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. FRm: valores expressos em porcentagem. p=0,06, N= 10. Santos – SP 2023.

Figura 16: Distribuição gráfica das médias da fração regurgitante mitral (FRm) obtida pelo ecocardiograma nos momentos pré e pós administração do pimobendan. FRm: valores expressos em porcentagem. Grupo pré - média = 0,59, DP 0,13; Grupo pós-média = 0,50 DP = 0,22, p = 0.06, N = 10. Santos – SP 2023.

Gráfico

Descrição gerada automaticamente

Figura 17: Gráfico de dispersão da fração regurgitante mitral (FRm) obtida pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. FRm: valores expressos em porcentagem. p=0,06, N= 10. Santos – SP 2023.

A medida do diâmetro do anel mitral em diástole também apresentou pequena redução com o uso do fármaco, individualmente e na média, porém a diferença entre os tempos não foi estatisticamente relevante, como avaliado pelo teste T pareado (p=0.145) (Figuras 18 e 19). Embora não tenha havido significância, observou-se redução na média da medida do anel mitral em diástole (Figura 20).

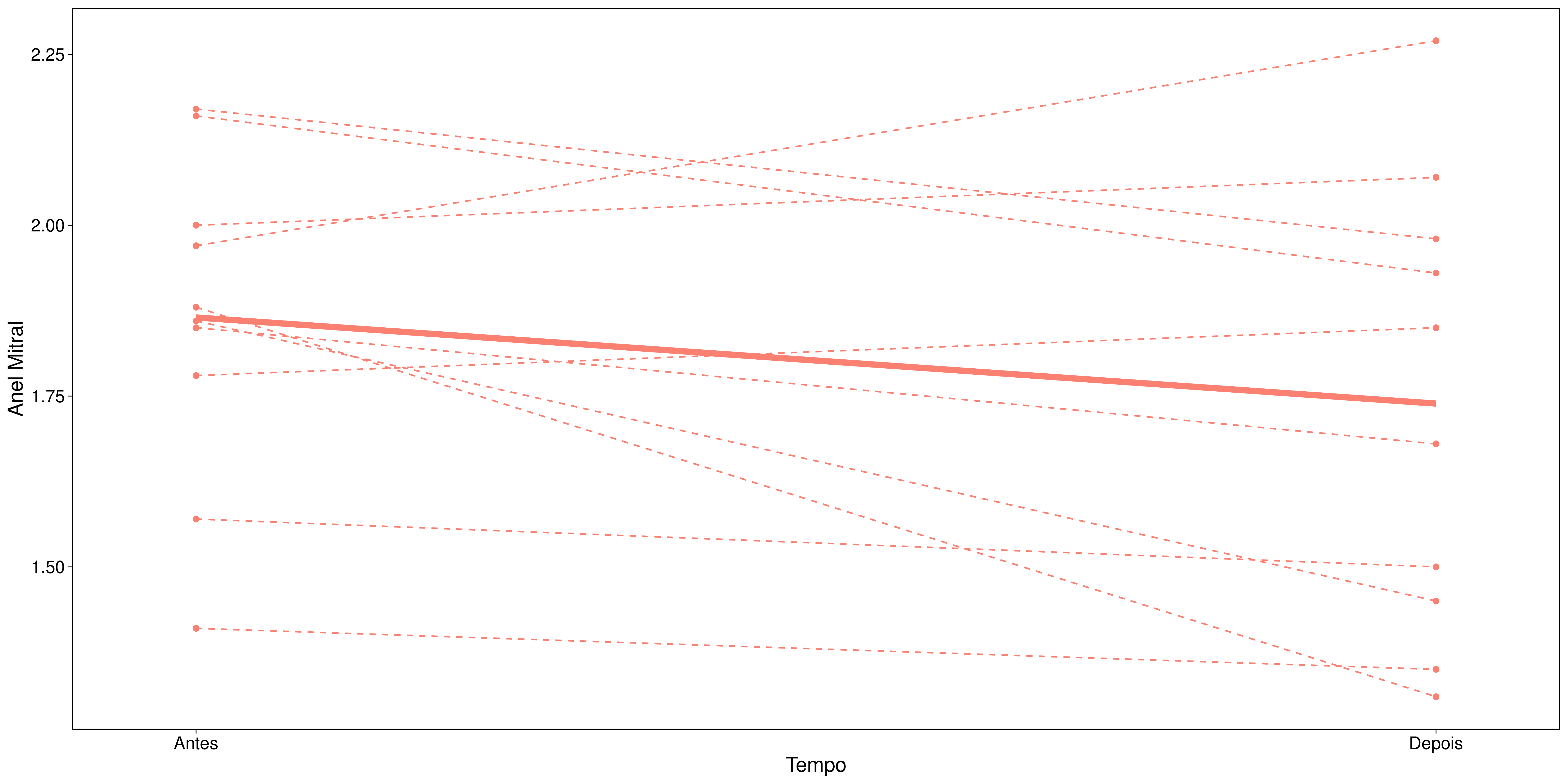


Figura 18: Gráfico de perfil do diâmetro do anel mitral em diástole, obtido pelo ecocardiograma nos momentos pré e pós administração do pimobendan. Diâmetro diastólico do anel mitral valores expressos em centímetros. p=0,145, N=10. Santos – SP 2023.

Figura 19: Distribuição gráfica das médias do diâmetro do anel mitral obtido pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. Diâmetro diastólico do anel mitral valores expressos em cm. Grupo pré - média = 1,86 DP 0,24; Grupo pós-média = 1,74 DP = 0,33, p = 0,145, N = 10. Santos – SP 2023.

.

**Gráfico, Gráfico de caixa estreita

Descrição gerada automaticamente**

Figura 20: Gráfico de dispersão do diâmetro do anel mitral em diástole obtido pelo ecocardiograma, nos momentos pré e pós administração do pimobendan. Diâmetro diastólico do anel mitral valores expressos em centímetros. p=0,145, N=10. Santos – SP 2023.

# **6. DISCUSSÃO**

A doença mixomatosa da valva mitral tem maior prevalência em cães idosos e em raças de pequeno porte, corroborando com os dados obtidos nesse estudo, no qual os animais afetados possuíam idade média de 10 anos e com maior prevalência na raça Yorkshire terrier (BORGARELLI et al., 2012; CHAMAS et al., 2011).

Neste estudo, a melhora do cansaço fácil foi observada pelos tutores em 70 % dos cães, após o início do tratamento com pimobendan. Essa melhora foi compatível com estudo em humanos que refere a melhora da disposição física em pacientes com ICC que fizeram uso do pimobendan (LUBSEN, 1996). Também foi condizente com o estudo VetSCOPE, onde a melhora dos sinais clínicos e na qualidade de vida foram observados no grupo de cães que foram tratados com pimobendan (LOMBARD et al., 2006).

A tosse é uma manifestação clínica não exclusiva da DMVM, podendo ser observada em outras doenças, como broncopatia e colapso traqueal; porém, é um dos principais sintomas relatados pelos tutores em cães com DMVM (MCKIERNAN, 2000; PAYEHLER et al., 2006). A tosse presente na DMVM ocorre por compressão do brônquio principal, em decorrência da cardiomegalia, que pressiona a traqueia e estimula a tosse ou, ainda, por congestão pulmonar (PETRIČ, 2015). Mesmo após o início do tratamento com pimobendan, não foi relatado melhora total deste sintoma pelos tutores em nenhum dos cães do presente estudo. Uma opção alternativa descrita para o controle da tosse seria o uso de fármacos supressores da tosse, que não foram prescritos para estes pacientes, pois não foi realizada uma investigação radiográfica torácica para isso. (HSIEH & BEETS, 2020).

A taquipneia pode ser um dos sinais de edema pulmonar cardiogênico em cães com DMVM. De acordo com Schober et al, 2010, a frequência respiratória ≥ 40 movimentos por minuto em cães com DMVM é sugestivo de congestão ou edema pulmonar. No presente estudo, havia 2 pacientes em estágio C da DMVM que apresentaram taquipneia, além de cansaço fácil e tosse; ambos foram medicados com pimobendan, espironolactona, benazepril e furosemida e, após 30 dias de iniciadas as medicações, apresentaram melhora dos sinais clínicos de edema pulmonar agudo.

Os índices ecocardiográficos que avaliam o remodelamento cardíaco (relação AE/Ao, DdVEn e DsVE) e a hemodinâmica (FRm), foram analisados nos cães com DMVM neste estudo em dois momentos: antes de se iniciar o pimobendan e após 30 dias. A relação AE/Ao encontrava-se ≥ 1,6 e o DdVEn era≥ 1,7, que são os valores condizentes para classificar o cão em estágio B2 da DMVM, a partir do qual se recomenda a prescrição do pimobendan, para que o paciente possa se beneficiar dos efeitos desse fármaco na questão de sobrevida e qualidade de vida, conforme demonstrado pelo Estudo EPIC (BOSWOOD et al., 2016).

Observou-se melhora clínica em curto prazo dos cães do estudo após iniciarem a terapia com pimobendan; este fato também foi observado em um estudo com cães com CMD que adicionaram o pimobendan a terapia e enalaril, digoxina e furosemida e concluiu-se que estes animais tiveram melhora clínica significativa (FUENTES et al., 2002).

Esperava-se que o tratamento a curto prazo levasse a uma redução pós carga e, consequentemente, aumentasse o volume aórtico ejetado e diminuísse a fração regurgitante mitral, resultando em redução de sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas esquerdas, o que poderia provocar remodelamento cardíaco reverso do AE e VE ou ao menos estabilizá-lo, o que não ocorreu no presente estudo talvez pelo número reduzido da amostra ou pelo tempo curto de avaliação ( MIZUNO et al., 2016).

Não ocorreu variação da média da relação AE/Ao dos animais deste estudo, quando comparadas as medidas do ecodopplercardiograma pré e pós pimobendan; porém, quando se observa os cães individualmente, verifica-se que alguns tiveram diminuição considerável na relação AE/Ao. Tais resultados diferem daqueles apresentados em um estudo a curto prazo (7 dias), onde se avaliou também essa relação AE/Ao e os animais do grupo do pimobendan tiveram uma diminuição estatisticamente significativa dessa relação quando comparado ao grupo de cães que receberam apenas o benazepril (HÄGGSTRÖM et al., 2013c). Uma hipótese para esta melhora na relação AE/Ao, seria o número amostral que foi bem maior do que o presente estudo.

O diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, quando avaliado individualmente, apresentou redução em alguns animais, embora a média não tenha tido diferença significativa, A redução do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foi observada em outros estudos de cães a curto e a longo prazo que utilizaram pimobendan no tratamento da DMVM. Este fato pode ser esperado devido a ação inotrópica do medicamento; a melhora na contratilidade do miocárdio determina redução do diâmetro sistólico do VE com aumento na fração de encurtamento e fração de ejeção, porém isto pode não ter sido observado no estudo devido ao número reduzido da amostra (OUELLET et al., 2009; BOSWOOD et al., 2016; HÄGGSTRÖM et al., 2013b).

A média do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado antes e após tratamento com pimobendan não teve diferença estatisticamente significativa nos cães do presente estudo. Porém, era esperado que eles apresentassem melhora, devido ao efeito inodilatador do pimobendan na redução da pós carga e, com menor sobrecarga de volume, o diâmetro do ventrículo esquerdo diminuiria. No estudo de Kanno et. al 2007, o tamanho do jato regurgitante mitral diminuiu com uso do pimobendan, o que possivelmente poderia levar a uma redução do ventrículo esquerdo. Talvez a média dessa variável não tenha apresentado redução neste estudo devido ao pequeno número da amostra ou, ainda, pelo fato que no estudo anteriormente citado, os cães tinham DMVM pré clínica e as fibras miocárdicas do ventrículo esquerdo talvez não estivessem ainda tão estiradas, permitindo melhor reposta ao fármaco (KLEIN et al., 2021b; KANNO et al., 2007; OUELLET et al., 2009).

Esperava-se que a medida do diâmetro do anel mitral em diástole apresentasse redução, pela ação inodilatadora do pimobendan, com potencial de reduzir a fração regurgitante mitral (FRm) por diminuição do diâmetro do anel mitral, equilibrando o gradiente de pressão entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo e, assim, reduzindo a pós carga (OUELLET et al., 2009).

Em estudo realizado para avaliar a gravidade da DMVM em cães, no qual foi utilizado índice de fração regurgitante mitral (FRm), observou-se que a FRm ≥ 50 % esteve fortemente associada com medidas ecocardiográficas de relação Ae/Ao ≥ 1,6 e DdVEn ≥ 1,7 presentes em cães com DMVM a partir do estágio B2, bem semelhantes com os valores encontrados nos animais do presente estudo, no qual eram cães com DMVM em estágio B2 e C que tinham uma média de fração regurgitante ≥ 50 %. Supõe-se que a FRm pode ser um índice importante para determinar a gravidade e o prognostico da DMVM em cães, visto que ela se mostrou maior do que 50% nos cães no estágio B2 da DMVM quando comparados aos cães em estágio B1 (LAROUCHE-LEBEL et al., 2019). Em um estudo recente em cães com DMVM, observou-se que alguns cães em estágio B1 da DMVM já apresentavam FRm > 50 % e ainda não faziam uso de medicação alguma para o coração. Talvez se a FRm também fosse uns dos critérios utilizados para se iniciar o tratamento com pimobendan nesses animais, eles poderiam se beneficiar da intervenção terapêutica com pimobendan mais cedo do que sugere o consenso do AVCIM 2019 (ELLIS-REIS, 2023)

Em humano, a FRm é considerada um dos critérios importantes para indicar doença pré-clínica grave e risco aumentado para sinais clínicos no futuro (NISHIMURA et al., 2017). Nesse estudo, quando comparado o Eco-pré e pós pimobendan, observou-se que a média da FRm não apresentou diferença estatisticamente significante a curto prazo, porém alguns animais tiveram redução neste índice, alguns chegando a ficar em ≤ 50 %. Dentre os animais que tiveram redução da FRm, a média dessa redução foi de 10,8 %. Esperava-se que ocorresse uma redução drástica na FRm desses cães, já que o pimobendan aumenta o volume sistólico ejetado (por consequência também o débito cardíaco), reduzindo pós carga do coração. O inotropismo positivo esperado pelo uso do pimobendan faria com que o volume aórtico ejetado aumentasse e o volume regurgitante mitral diminuísse em cada ciclo cardíaco de cães com DMVM e, consequentemente, isso reduziria a Frm. Porém, com o avanço da DMVM, esse efeito do inotropismo positivo pode não ser tão eficiente devido ao aumento da pré-carga crônica no coração e ao menor encurtamento de fibras miocárdicas, resultando em menor volume de sangue ejetado pela aorta a cada sístole e, por essa razão, a não diminuição da FRm (DUARTE, 2021). Em um estudo, observou-se que os cães com DMVM em estágio B1 e B2 obtiveram redução na média da FRm com uso do pimobendan. Esse resultado pode ser explicado pelo uso de doses maiores de pimobendan, (0,3 a 0,4 mg/Kg a cada 12 horas), quando comparada as doses do presente estudo, que foi de 0,25 mg/Kg a cada 12 horas. Outra hipótese é de que esses cães pertencessem a um grupo da DMVM com menor gravidade do que os analisados no presente estudo, do qual os animais pertenciam ao estágio B2 e C da DMVM e pelo número da amostra que foi bem maior do que o do presente estudo (ELLIS-REIS, 2023)

Apesar deste estudo não ter demonstrado valores estatisticamente significativos nas medidas ecocardiográficas pré e pós pimobendan de FRm, DdVEn, DSVE, relação AE/Ao e diâmetro do anel mitral em diástole (previsível devido ao pequeno número amostral), foi conferida a melhora de manifestações clínicas, principalmente de cansaço fácil, que estava presente em 70% dos animais.

A DMVM é uma enfermidade de importante incidência em cães. Dessa forma, estudos relativos a essa doença são sempre enriquecedores, principalmente aqueles em relação aos fármacos utilizados no tratamento, a qualidade de vida e aumento da sobrevida dos animais acometidos pela doença. Por isso, sugere-se a continuidade do presente estudo com um número amostral maior para obtenção de conclusões mais contundentes quanto ao papel do pimobendan nas mensurações de FRm, DsVe, DdVen, relação AE/Ao e diâmetro do anel mitral em diástole em um curto período.

Este trabalho apresenta diversas limitações, dentre elas o número pequeno da amostra, em parte devido a situação enfrentada com a Pandemia da Covid -19, que dificultou que os tutores conseguissem trazer seus animais no dia correto para o exame pós pimobendan. Outra dificuldade em admitir os animais ao estudo foi em relação a administração da medicação, que não foi administrada por alguns tutores devido ao custo alto do medicamento ou pela dificuldade em administrar em jejum, em cápsulas manipuladas ou devido ao temperamento do animal.

Alguns animais, por estarem em um estágio mais avançado da DMVM, necessitaram de outras medicações como diuréticos e inibidores de iECA, que podem ter influenciado nas mensurações ecocardiográficas avaliadas neste estudo.

# **7. CONCLUSÕES**

No presente estudo, o uso do pimobendan promoveu melhora do cansaço fácil e da taquipneia nos pacientes com DMVM a partir do estágio B2, , mesmo entre aqueles que se encontravam em estágios mais avançados da doença. O estudo não foi capaz de demonstrar efeito do pimobendan estatisticamente significativo em reduzir os valores da fração regurgitante mitral, DdVEn, DsVE, relação AE/Ao, e diâmetro do anel mitral a curto prazo.

O uso do pimobendan na dose de 0,25 mg/kg a cada 12 horas demostrou ser seguro para os cães deste estudo, haja vista que nenhum animal apresentou efeito colateral, como vômitos ou diarreia. A continuidade desse estudo com uma amostra maior poderá trazer conclusões significativamente mais relevantes quanto aos efeitos do pimobendan na FRm e outros parâmetros ecocardiográficos a curto prazo.

# **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AMES, M. K.; ATKINS, C. E.; PITT, B. **The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression**. Journal of Veterinary Internal Medicine.Blackwell Publishing Inc., 1 mar. 2019.

ATKINS C. et al AL. **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 American Veterinary Medicine Association. v. 231, n. 7, p. 1061–9, 2007.

ATKINS, C. et al. **Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 23, n. 6, p. 1142–1150, nov. 2009.

BERNAY, F. et al. **Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 24, n. 2, p. 331–341, mar. 2010.

BESCHE, B. et al. **Efficacy of oral torasemide in dogs with degenerative mitral valve disease and new onset congestive heart failure: The CARPODIEM study.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 34, n. 5, p. 1746–1758, 1 set. 2020.

BONAGURA, J. D.; SCHOBER, K. E. **Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease?** Journal of Small Animal Practice, set. 2009.

BOON, J. **Veterinary Echocardiography**. Wiley- Blackwell, 2 ed., 2011. Chapter 4- Evaluation of size, function and hemodynamics, p. 153-266.

BORGARELLI, M. et al. **DELay of Appearance of symptoms of Canine Degenerative Mitral Valve Disease Treated with Spironolactone and Benazepril: the DELAY Study.** Journal of Veterinary Cardiology, v. 27, p. 34–53, 1 fev. 2020.

BORGARELLI, M. et al. **Mitral valve repair in dogs using an ePTFE chordal implantation device: a pilot study**. Journal of Veterinary Cardiology, v. 19, n. 3, p. 256–267, 1 jun. 2017.

BORGARELLI, M. et al. **Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 26, n. 1, p. 69–75, jan. 2012a.

BORGARELLI, M. et al. **Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 26, n. 1, p. 69–75, jan. 2012b.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. W. **Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease.** Journal of Veterinary Cardiology, v. 14, n. 1, p. 93–101, 2012a.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. W. **Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease.** Journal of Veterinary Cardiology, v. 14, n. 1, p. 93–101, 2012b.

BOSWOOD A, HAGGSTROM J, GORDON SG, WESS G, STEPIEN RL, OYAMA MA, KEENE BW, BONAGURA J, MACDONALD KA, PATTESON M, SMITH S, FOX PR

BURCHELL, R. K.; SCHOEMAN, J. P. **Corrigendum: advances in the understanding of the pathogenesis, progression and diagnosis of myxomatous mitral valve disease in dogs.** Journal of the South African Veterinary Association, v. 85, p. 1–5, 2016.

CHAMAS, P. P. C.; SALDANHA, I. R. R.; COSTA, R. L. O. **Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães TT  - Prevalence of mitral valve chronic degenerative disease in dogs.** J. Health Sci. Inst, v. 29, n. 3, p. 214–218, 2011.

CHETBOUL, V. et al. **Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 31, n. 6, p. 1629–1642, 1 nov. 2017.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. **Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease.**Journal of Veterinary Cardiology, v. 14, n. 1, p. 127–148, mar. 2012.

COFFMAN, M. et al. **Clinical efficacy of a benazepril and spironolactone combination in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease: The BEnazepril Spironolactone STudy (BESST).** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 35, n. 4, p. 1673–1687, 1 jul. 2021.

CORNELL, C. C. et al. **Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 18, n. 3, p. 311–321, 2004.

COUSSANES, E. et al. **Safety of torasemide in healthy adult dogs administered daily for 26 weeks**. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 45, n. 2, p. 153–166, 1 mar. 2022.

DUARTE, C. N.; **Efeito do anlodipino no tratamento da insuficiência cardíaca em cães com doença mixomatosa da valva mitral**. São Paulo: [s.n.].

BOSWOOD A, HÄGGSTRÖM J, GORDON SG, WESS G, STEPIEN RL, OYAMA MA, KEENE BW, BONAGURA J, MACDONALD KA, PATTESON M, SMITH S, FOX PR, SANDERSON K, WOOLLEY R, SZATMÁRI V, MENAUT P, CHURCH WM, O'SULLIVAN ML, JAUDON JP, KRESKEN JG, RUSH J, BARRETT KA, ROSENTHAL SL, SAUNDERS AB, LJUNGVALL I, DEINERT M, BOMASSI E, ESTRADA AH, FERNANDEZ DEL PALACIO MJ, MOISE NS, ABBOTT JA, FUJII Y, SPIER A, LUETHY MW, SANTILLI RA, UECHI M, TIDHOLM A, WATSON P. **Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial**. J Vet Intern Med. 2016 Nov;30(6):1765-1779

ELLIS-REIS RE, VISSER LC, HSUE W, SHARPE AN, KAPLAN JL. **Echocardiographic evaluation of regurgitant fraction in dogs with subclinical myxomatous mitral valve disease: Method comparison, effects of pimobendan, and reproducibility.** J Vet Cardiology 2023. Vol 45 (27-40).

EPSTEIN, M. **Aldosterone as a Determinant of Cardiovascular and Renal Dysfunction.** Journal of the Royal Society of Medicine, v. 94, n. 8, p. 378–383, ago. 2001.

ETTINGER S. J. et al. **The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group.** Journal American Veterinary Medicine Association, v. 213, n. 11, p. 1573–7, dez. 1998.

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

FLEMING J.M., et al**.  Mortality in North American dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death**. Journal of Veterinary Internal Medicine 25, 187–98, 2011.

FUENTES, V. L.; CORCORAN, B.; FRENCH, A.; SCHOBER, K. E.; KLEEMANN, R.; JUSTUS, C. A double‐blind, randomized, placebo‐controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. Journal of veterinary internal medicine, v. 16, n. 3, p. 255-261, 2002. Disponível em: < https://doi.org/10.1111/j.1939- 1676.2002.tb02366.x> doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02366.x

GOUNI, V. et al. **Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 231, n. 3, p. 399–406, 2007.

HÄGGSTRÖM, J. et al. **Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril: The QUEST study.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 27, n. 6, p. 1441–1451, nov. 2013b.

HÄGGSTRÖM, J. et al. **Short-Term Hemodynamic and Neuroendocrine Effects of Pimobendan and Benazapril in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease and Congestive Heart Failure.**Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 27, n. 6, p. 1452–1462, 15 out. 2013.

HÄGGSTRÖM, J. et al. **Short-term hemodynamic and neuroendocrine effects of pimobendan and benazapril in dogs with myxomatous mitral valve disease and congestive heart failure.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 27, n. 6, p. 1452–1462, nov. 2013c.

HANSSON, K. et al. **Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and m-mode echocardiography in cavalier king charles spaniels with and without left atrial enlargement.** Veterinary Radiology Ultrasound, v. 43, n. 6, p. 568–575, nov. 2002.

HSIEH, B. M.; BEETS, A. K. **Coughing in Small Animal Patients.**Frontiers in Veterinary Science, v. 6, 21 jan. 2020.

KANNO, N. et al. **Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs.**The Journal of Veterinary Medical Science, v. 69, n. 4, p. 373–377, 1 abr. 2007.

KEENE, B. W. et al. **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.

KIM, H. T. et al. **Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: Survival and prognostic variables.** Journal of Veterinary Science, v. 18, n. 3, p. 369–376, 2017.

KITTLESON, M. D.; BROWN, W. A. **Regurgitant Fraction Measured by Using the Proximal Isovelocity Surface Area Method in Dogs with Chronic Myxomatous Mitral Valve Disease.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 17, n. 1, p. 84–88, 2003.

KLEIN, S. et al. **The effect of treatment with pimobendan in dogs with preclinical mitral valve disease – a placebo-controlled double-blinded crossover study.** BMC Veterinary Research, v. 17, n. 1, 1 dez. 2021a.

KVART, C. et al. **Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation.** J Vet Intern Med. [s.l: s.n.].

LAKE-BAKKA GA, SINGH MK, KASS PH. **Effect of pimobendan on the incidence of arrhythmias in small breed dogs with myxomatous mitral valve degeneration**. J Vet Cardiol. 2015 Jun;17(2):120-8. doi: 10.1016/j.jvc.2015.01.005. Epub 2015 May 23. PMID: 26007710.

LAROUCHE-LEBEL, É.; LOUGHRAN, K. A.; OYAMA, M. A. **Echocardiographic indices and severity of mitral regurgitation in dogs with preclinical degenerative mitral valve disease.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 33, n. 2, p. 489–498, 2019.

LIU, B. et al. **Preliminary Outcome of a Novel Edge-to-Edge Closure Device to Manage Mitral Regurgitation in Dogs.** Frontiers in Veterinary Science, v. 7, 17 dez. 2020.

LOMBARD, C. W.; JÖNS, O.; BUSSADORI, C. M. **Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs.** Journal of the American Animal Hospital Association, v. 42, n. 4, p. 249–261, 2006.

LUBSEN, J. **Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: Main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial.** Heart, v. 76, n. 3, p. 223–231, 1996.

MATTIN M.J., et al.  **Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England.**Journal of Veterinary Internal Medicine 29, 847–54, 2015.

MCKIERNAN, B. C. Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Bronchitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 6, p. 1267–1278, nov. 2000.

MENCIOTTI, G.; BORGARELLI, M. **Review of diagnostic and therapeutic approach to canine myxomatous mitral valve disease.** Veterinary Sciences**,** v. 4, n. 4, 2017.

MIZUNO, M. et al. **Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure.**The Journal of Veterinary Medical Science, v. 79, n. 1, p. 29–34, 1 jan. 2017.

ORTON, E. C.; LACERDA, C. M. R.; MACLEA, H. B. **Signaling pathways in mitral valve degeneration.**Journal of Veterinary Cardiology, v. 14, n. 1, p. 7–17, mar. 2012.

OUELLET, M. et al. **Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve disease.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 23, n. 2, p. 258–263, mar. 2009.

ÖZKAN, M. What is new in ACC/AHA 2017 focused update of valvular heart disease guidelines. **The Anatolian Journal of Cardiology**, p. 421–422, 2017.

PAYNE, J. D.; MEHLER, S. J.; WEISSE, C. **Tracheal collapse.** Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, v. 28, n. 5, p. 373–382, maio 2006.

PETRIČ, A. D. **Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs - an Update and Perspectives.**Macedonian Veterinary Review, v. 38, n. 1, p. 13–20, 1 mar. 2015.

PETRUS, L.; GIMENES, A.; MANTOVANI, M**. Degeneração mixomatosa valvar**. Em: LARSON, M. (Ed.). Tratado de cardiologia de cães e gatos. 1. ed. São Caetano do Sul: [s.n.]. v. 1p. 155–170.

POLLESELLO, P.; PAPP, Z.; PAPP, J. GY. **Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25years?**International Journal of Cardiology**,** v. 203, p. 543–548, jan. 2016.

POUCHELON JL et al. **The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial.**Journal of Veterinary Cardiology, v. 1, n. 1, p. 7–18, maio 1999.

POUPOLER, H. et al. **Effects of Pimobendan (UD-CG 115) on the contractile function of the normal and “postischemic” canine myocardium.** Journal of cardiovascular pharmacology, v. 11, p. 100–106, 1988.

RISHNIW, M. **Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study – A Randomized Clinical Trial.** Advances in Small Animal Medicine and Surgery, v. 30, n. 4, p. 1–3, abr. 2017.

SERFASS, P. et al. **Retrospective study of 942 small-sized dogs: prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. Journal of Veterinary Cardiology** 8, 11–8, 2006.

SERRES, F. et al. **Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001–2006)**. Journal of Veterinary Internal Medicine 21 , 258-64, 2007.

SCHOBER K.E. et al. **Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 22, n. 3, p. 578–585, 2008.

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

SUMMERFIELD, N. J.; BOSWOOD, A.; O´GRADY, M. R.; GORDON, S. G.; DUKES- MCEWAN, J.; et al., ; Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 26, n. 6, p. 1337-1349, 2012. Disponível em: < https://doi.org/10.1111/j.1939- 1676.2012.01026.x> doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.01026.x

SUZUKI, S. et al. **The Effect of Furosemide on Left Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 25, n. 2, p. 244–250, mar. 2011.

TERZO, E. et al. **Echocardiographic assessment of 537 dogs with mitral valve prolapse and leaflet involvement.** Veterinary Radiology and Ultrasound, v. 50, n. 4, p. 416–422, jul. 2009.

THE EPOCH STUDY GROUP. **Effects of Pimobendan on Adverse Cardiac Events and Physical Activities in Patients With Mild to Moderate Chronic Heart Failure.** Circulation Journal, v. 66, n. 2, p. 149–157, 2002.

VAN MEEL, J. C. A. et al. **Pimobendan Increases Survival of Cardiomyopathic Hamsters.**Journal of Cardiovascular Pharmacology**,** v. 13, n. 3, p. 508, mar. 1989.

VERDOUW PD, HARTOG JM, DUNCKER DJ, ROTH W, SAXENA PR. **Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties.** Eur J Pharmacol. 1986 Jul 15;126(1-2):21-30. doi: 10.1016/0014-2999(86)90733-8. PMID: 2875884.

VEZZOSI, T. et al. **The Mitral INsufficiency Echocardiographic score: A severity classification of myxomatous mitral valve disease in dogs.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 35, n. 3, p. 1238–1244, 1 maio 2021.

WESSELOWSKI, S. et al. **Echocardiographic anatomy of the mitral valve in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease.** Journal of Veterinary Cardiology, v. 17, n. 2, p. 97–106, 1 jun. 2015.

WOODFIELD, J. A. **Controlled Clinical Evaluation of Enalapril in Dogs With Heart Failure: Results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group The COVE Study Group.**Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 9, n. 4, p. 243–252, jul. 1995.

**ANEXOS**

**Anexo A-** Identificação dos animais do estudo quanto ao estágio da DMVM, sexo, idade, peso e raça. Santos – SP, 2023.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Animais | estágio DMVM | sexo | idade | peso | raça |
| 1 | C | M | 9 anos | 4 kg | Yorkshire |
| 2 | B2 | M | 11 anos | 9 kg | SRD |
| 3 | B2 | F | 12 anos | 3,2 kg | Yorkshire |
| 4 | B2 | F | 10 anos | 5,5 kg | Spitz |
| 5 | B2 | F | 10 anos | 10 kg | Schnauzer |
| 6 | C | F | 11 anos | 4,2 kg | Yorkshire |
| 7 | B2 | M | 13anos | 5 kg | Dachshund |
| 8 | B2 | F | 7 anos | 6,9 kg | Cavalier |
| 9 | B2 | F | 6 anos | 5,5 kg | Yorkshire |
| 10 | B2 | F | 9 anos | 6,6 kg | Lhasa Apso |

**Anexo B**- Identificação dos animais do estudo quanto as manifestações clínicas antes e após o uso do fármaco pimobendan. Santos- SP, 2023.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Animais | pimobendan | Sintomas |
| 1 | antes | cansaço, tosse e taquipneia |
| 1 | depois | tosse permaneceu |
| 2 | antes | cansaço |
| 2 | depois | melhora do cansaço |
| 3 | antes | cansaço e tosse |
| 3 | depois | tosse permaneceu |
| 4 | antes | tosse e cansaço |
| 4 | depois | tosse permaneceu |
| 5 | antes | tosse e cansaço |
| 5 | depois | tosse permaneceu |
| 6 | antes | cansaço, tosse e taquipneia |
| 6 | depois | tosse permaneceu |
| 7 | antes | cansaço e tosse |
| 7 | depois | tosse permaneceu |
| 8 | antes | cansaço |
| 8 | depois | melhora do cansaço |
| 9 | antes | cansaço |
| 9 | depois | melhora do cansaço |
| 10 | antes | cansaço |
| 10 | depois | melhora do cansaço |
|  |  |  |

**Anexo C-** Dados ecocardiográficos das dimensões do ventrículo esquerdo em diástole e em sístole antes e após o pimobendan: DdVEn, DdVE e DsVE.Santos- SP, 2023.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Animais | pimobendan | DdVEn | DdVE | DsVE |
| 1 | antes | 2,02 | 3.04 cm | 1.50 cm |
| 1 | depois | 2,04 | 3.06 cm | 1.26 cm |
| 2 | antes | 1,82 | 3.47 cm | 1.97 cm |
| 2 | depois | 1,76 | 3.40 cm | 1.81 cm |
| 3 | antes | 1,72 | 2.41 cm | 1.53 cm |
| 3 | depois | 1,86 | 2.61 cm | 1.22 cm |
| 4 | antes | 1,72 | 2.84 cm | 1.94 cm |
| 4 | depois | 1,57 | 2.66 cm | 1.55 cm |
| 5 | antes | 1,78 | 3.50 cm | 1.85 cm |
| 5 | depois | 1,99 | 3.91 cm | 2.40 cm |
| 6 | antes | 2,35 | 3.58 cm | 1.83 cm |
| 6 | depois | 2,31 | 3.52 cm | 1.90 cm |
| 7 | antes | 1,75 | 2.81 cm | 1.71 cm |
| 7 | depois | 1,65 | 2.65 cm | 1.62 cm |
| 8 | antes | 1,95 | 3.44 cm | 2.03 cm |
| 8 | depois | 1,96 | 3.42 cm | 1.98 cm |
| 9 | antes | 1,74 | 2.88 cm | 1.78 cm |
| 9 | depois | 1,76 | 2,91 cm | 1,52 cm |
| 10 | antes | 1,71 | 2,98 cm | 1,57 cm |
| 10 | depois | 1,66 | 2,86 cm | 1,54 cm |

**Anexo D**: Dados ecocardiográficos do átrio esquerdo, aorta, relação átrio esquerdo/aorta, fração regurgitante mitral, anel mitral, volume integral de velocidade aórtico e mitral, antes e após o uso do pimobendan. Santos -SP, 2023.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| animais |  | AE | Ao | relação AE/Ao | FR mitral % | anel mitral | VTI VM | VTI VA |
| 1 | antes | 2.47 cm | d- 1.18 cm | 2.09 | 79% | d- 2.16 cm | 9.57 cm | 6.85 cm |
| 1 | depois | 2.54 cm | d- 1.26 cm | 2.01 | 77% | d- 1.93 cm | 13.32 cm | 7.03 cm |
| 2 | antes | 2.33 cm | d- 1.36 cm | 1.71 | 62% | d- 1.97 cm | 14.23 cm | 11 cm |
| 2 | depois | 2.50 cm | d- 1.47 cm | 1.71 | 59% | d- 2.27 cm | 10.64 cm | 10.27 cm |
| 3 | antes | 1.74 cm | d- 1.08 cm | 1.61 | 38% | d -1.41 cm | 10.23 cm | 10.53 cm |
| 3 | depois | 1.57 cm | d - 0.94 cm | 1.66 | 35% | d- 1.35 cm | 10.69 cm | 13.75 cm |
| 4 | antes | 1.95 cm | d - 1.18 cm | 1.65 | 61% | d - 1.86 cm | 13.11 cm | 12.75 cm |
| 4 | depois | 1.78 cm | d - 1.11 cm | 1.61 | 38% | d - 1.45 cm | 10.98 cm | 11.49 cm |
| 5 | antes | 2.12 cm | d- 1.32 cm | 1.60 | 61% | d - 2.00 cm | 16.48 cm | 14.89 cm |
| 5 | depois | 2.49 cm | d- 1.42 cm | 1.75 | 70% | d - 2.07 cm | 18.99 cm | 13.01 cm |
| 6 | antes | 2.58 cm | d- 0.94 cm | 2.74 | 81% | d- 1.78 cm | 20.94 cm | 14.22 cm |
| 6 | depois | 2.48 cm | d- 1.00 cm | 2.47 | 80% | d- 1.85 cm | 19.13 cm | 12,93 cm |
| 7 | antes | 1.64 cm | d- 1.03 cm | 1.60 | 52% | d- 1.57 cm | 10.09 cm | 11.03 cm |
| 7 | depois | 1.90 cm | d- 1.06 cm | 1.79 | 48% | d- 1.50 cm | 10.50 cm | 10.97 cm |
| 8 | antes | 2.56 cm | d - 1.49 cm | 1.72 | 58% | d- 2.17 cm | 10.12 cm | 9.04 cm |
| 8 | depois | 2.37 cm | d- 1.39 cm | 1.71 | 46% | d - 1.98 cm | 8.14 cm | 9.08 cm |
| 9 | antes | 2.01 cm | d- 1.12 cm | 1.79 | 51% | d- 1.88 cm | 10.52 cm | 11.86 cm |
| 9 | depois | 2.21 cm | d- 1.24 cm | 1.79 | 38% | d- 1.31 cm | 12.30 cm | 8.38 cm |
| 10 | antes | 2,33 cm | d- 1.44 cm | 1.62 | 48% | d - 1.85 cm | 11.86 cm | 10.06 cm |
| 10 | depois | 2.31 cm | d- 1.48 cm | 1.56 | 11% | d - 1,68 cm | 10.93 cm | 12.42 cm |