

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 NA DIETA DE CÃES COM DOENÇA
VALVAR MITRAL**

Priscilla Regina Nasciutti

Orientadora: Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho

GOIÂNIA

2018



**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: Priscilla Regina Nasciutti

Título do trabalho: Ácidos graxos ômega 3 na dieta de cães com doença valvar mitral

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Priscilla Regina Nasciutti
Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:

Flavinho
Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 24 / 11 / 18

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

PRISCILLA REGINA NASCIUTTI

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 NA DIETA DE CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciência Animal junto à Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.

Área de concentração:

Cirurgia, patologia animal e clínica médica

Linha de pesquisa:

Alterações clínicas, metabólicas e toxêmicas dos animais e meios auxiliares de diagnóstico.

Orientadora:

Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves
Carvalho – EVZ/UFG

Comitê de Orientação:

Profa. Dra. Naida Cristina Borges – EVZ/UFG
Profa. Dra. Danieli Brolo Martins – EVZ/UFG

GOIÂNIA

2018

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

Nasciutti, Priscilla Regina
ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 NA DIETA DE CÃES COM DOENÇA
VALVAR MITRAL [manuscrito] / Priscilla Regina Nasciutti. - 2018.
xxiv, 132 f.

Orientador: Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho; co orientadora Dra. Naida Cristina Borges ; co-orientador Dr. Danieli Brolo Martins .

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia (EVZ), Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Goiânia, 2018.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui fotografias, abreviaturas, gráfico, tabelas.

1. doença valvar. 2. ômega 3. 3. mediadores inflamatórios. 4. antiarrítmico. 5. canino. I. Alves Carvalho, Rosângela de Oliveira , orient. II. Título.

CDU 639.09

1 ATA NÚMERO 255 DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DO PROGRAMA DE PÓS-
2 GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL DA ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA
3 UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, REALIZADA POR Priscilla Regina Nasciutti. Às
4 14h00min do dia 23/02/2018, reuniu-se na Sala de Defesas do Programa de Pós-Graduação em
5 Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Campus II
6 Samambaia, nesta Capital Goiânia - Goiás, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao
7 julgamento da Defesa de Tese de Doutorado apresentado (a) pelo (a) Pós-Graduando (a) Priscilla
8 Regina Nasciutti, intitulada "Ácidos graxos ômega 3 na dieta de cães com doença valvar
9 mitral", apresentada para obtenção do Título de Doutor em Ciência Animal, junto à Área de
10 Concentração: Cirurgia, patologia animal e clínica médica desta Universidade. O Presidente da
11 Comissão Julgadora Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho, iniciando os trabalhos,
12 concedeu a palavra ao (a) candidato (a) Priscilla Regina Nasciutti para exposição em quarenta
13 minutos do seu trabalho. A seguir, o senhor Presidente concedeu a palavra, pela ordem
14 sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir o (a) candidato (a), durante o prazo
15 máximo de vinte minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores
16 Examinadores. Ultimada a arguição, que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em
17 sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o (a) candidato (a) **Aprovado (a) ou**
18 **Reprovado (a):**

19 Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho

Aprovada

20 Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

Aprovada

21 Profa. Dra. Andréa Cintra Bastos T. Passos

Aprovada

22 Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno

Aprovado

23 Profa. Dra. Aline Maria Vasconcelos Lima

Aprovada

24 Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o (a) candidato (a) Priscilla Regina
25 Nasciutti, Habilitada [(Habilitado (a) ou não Habilitado (a))] pelo(s)
26 motivo(s) abaixo exposto(s):

27 _____
28 _____
29 _____
30 _____
31 _____
32 _____

33

34

35

36

37

38 A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da tese:

39

Não houve alterações

40

41

42

43

44

45 Nada mais havendo a tratar, eu **Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho**, lavrei a
46 presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

47 Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho

48 Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

49 Profa. Dra. Andréa Cintra Bastos T. Passos

50 Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno

51 Profa. Dra. Aline Maria Vasconcelos Lima

Rosângela
Gláucia
Andréa Cintra B. Bastos T. Passos
Adilson
Aline Vasconcelos

À minha família, meu bem mais precioso.

Dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela presença diária em minha vida, por abençoar sempre meus caminhos e me dar ânimo e sabedoria para concluir mais esse projeto.

À minha família querida, mamãe, papai e irmãs por me incentivarem desde o início a seguir meus projetos e por estarem sempre ao meu lado, com carinho, compreensão e amor. Aos meus sobrinhos queridos, por trazerem tanto amor e a alegria para nossas vidas.

Ao meu marido e melhor amigo, Vinícius Karasek, por estar presente o tempo todo e por me ajudar em todas as fases de execução desse projeto. Por toda compreensão e apoio nos momentos difíceis e por comemorar comigo cada sucesso.

À minha orientadora, Profa. Dra. Rosângela de Oliveira Alves Carvalho, a quem eu agradeço pela inspiração de escolher esta especialidade, por todas oportunidades a mim ofertadas durante esses nove anos de convivência, pela orientação intelectual e técnica e pela confiança em mim depositada durante todo esse tempo.

Às professoras Dra. Naida Cristina Borges e Dra. Danieli Brolo Martins, por todas as contribuições como co-orientadoras e junto aos professores Dr. Adilson Donizeti Damasceno e Leandro Guimarães Franco por participarem da minha banca de qualificação, colaborando para a confecção deste produto final.

Às professoras Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto, Dra. Aline Maria Vasconcelos Lima e Dra. Andréa Cintra Bastos Torres Passos por aceitarem o convite para participarem da minha banca de defesa da tese. Em especial à Dra. Andréa, que durante o seu doutorado me ensinou muito e me inspirou a seguir minha carreira acadêmica.

À Escola de Veterinária e Zootecnia e ao Hospital Veterinário da UFG, por terem sido minha casa durante a graduação, mestrado e doutorado e por me proporcionarem ensino, estrutura e treinamento técnico. Agradeço pela oportunidade de convivência com residentes, médicos veterinários e funcionários.

Agradecimento especial às colegas de profissão Thays Trentin, Adelly Mota, Rayanne Henrique e Stéphanie Almeida pelo auxílio na realização dos exames laboratoriais e Fernanda Carvalho, Natália Marques, Felipe Simeoni e Greyciele Almeida pela ajuda na realização dos exames radiográficos.

Aos meus queridos amigos veterinários Isabela Bittar, Mariana Andraschko, Hugo Cardoso, Rogério Vieira e Rauane Moura por compartilharem comigo conhecimento, amizade e pacientes. Em especial à minha Ana Paula Costa, pessoa com um coração imenso, sempre disposta à ajudar em qualquer circunstância, por quem tenho muita admiração e carinho.

Aos meus estagiários, os melhores que eu poderia ter, Thaiz Krawczyk, Bruna Dantas, Gabriel Moreno, Aline Morais, Monique Machado, Nayara Gonçalves, Karine Gonçalves, Kelly Carolina e Bruno Ferrari, por toda ajuda na fase experimental e nos atendimentos do Setor de Cardiologia, pelo carinho com o qual lidavam com os nossos pacientes e por terem se tornado amigos.

À empresa PremieRpet por produzir e fornecer o alimento para os cães durante todo o período de acompanhamento do projeto e por custear o material de consumo e as análises laboratoriais dos mediadores inflamatórios e biomarcador cardíaco.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que custeou minha bolsa de doutorado.

À Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) pelo apoio financeiro oferecido para execução do projeto por meio do Edital 12/2012.

E um agradecimento mais que especial aos cães que compuseram meu grupo experimental e a seus tutores, pela colaboração e disposição para que o estudo fosse realizado.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DOENÇA VALVAR MITRAL.....	2
2.1. Definição e epidemiologia.....	2
2.2. Etiologia e fisiopatogenia	2
2.3. Manifestações clínicas.....	4
2.4. Diagnóstico.....	5
2.5. Tratamento.....	7
2.6. Nutrição do paciente cardiopata	9
2.7. Ácidos graxos ômega 3.....	12
2.8. Prognóstico e sobrevivência	16
3. HIPÓTESE	17
4. OBJETIVO GERAL.....	17
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
REFERÊNCIAS	19
CAPÍTULO 2. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO, CARDIOVASCULAR E LABORATORIAL DE CÃES PORTADORES DE DOENÇA VALVAR MITRAL, SEM REMODELAMENTO, SUPLEMENTADOS COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3	25
RESUMO	25
1. INTRODUÇÃO.....	27
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
2.1. Local de experimentação	27
2.2. Animais e tempos experimentais.....	28
2.3. Avaliação clínica	29
2.4. Avaliações da pressão arterial	29
2.5. Avaliações eletrocardiográficas.....	30
2.6. Avaliações ecodopplercardiográficas	32
2.7. Avaliações radiográficas do tórax	34
2.8. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica	34
2.9. Dosagens dos marcadores inflamatórios	35
2.10. Dosagens do biomarcador cardíaco	35
2.11. Análise estatística	35

3. RESULTADOS	36
3.1. Avaliação clínica	36
3.2. Avaliações da pressão arterial	38
3.3. Avaliações eletrocardiográficas.....	38
3.4. Avaliações ecodopplercardiográficas	39
3.5. Avaliações radiográficas do tórax	39
3.6. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica	39
3.2. Dosagens dos marcadores inflamatórios	39
3.3. Dosagens do biomarcador cardíaco.....	40
4. DISCUSSÃO	40
5. CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43
CAPÍTULO 3. ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL, ESTÁGIOS B2 E C, SUPLEMENTADOS COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3	46
RESUMO	46
1. INTRODUÇÃO.....	48
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	49
2.1. Local de experimentação	49
2.2. Animais.....	49
2.3. Tempos experimentais.....	50
2.4. Avaliação clínica	50
2.5. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica	51
2.6. Dosagens séricas dos marcadores inflamatórios	52
2.7. Questionário de qualidade de vida.....	52
2.8. Análise estatística	52
3. RESULTADOS	53
3.1. Avaliação clínica	53
3.2. Dosagens séricas dos marcadores inflamatórios	59
3.3. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica	60
3.4. Questionário de qualidade de vida.....	66
4. DISCUSSÃO	67
5. CONCLUSÕES	71
REFERÊNCIAS	72

CAPÍTULO 4. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DE CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL, ESTÁGIOS B2 E C, SUPLEMENTADOS COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3	75
RESUMO	75
1. INTRODUÇÃO.....	77
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	77
2.1. Local de experimentação	77
2.2. Animais e tempos experimentais.....	78
2.3. Avaliações da pressão arterial	79
2.4. Avaliações eletrocardiográficas.....	80
2.5. Avaliações ecodopplercardiográficas	81
2.6. Avaliações radiográficas do tórax	83
2.7. Dosagens do biomarcador cardíaco.....	83
2.8. Análise estatística	84
3. RESULTADOS	84
3.1. Avaliações da pressão arterial	84
3.2. Avaliações eletrocardiográficas.....	84
3.3. Avaliações ecodopplercardiográficas	88
3.4. Avaliações radiográficas do tórax	89
3.5. Dosagens de biomarcador cardíaco	91
4. DISCUSSÃO.....	93
5. CONCLUSÕES.....	96
REFERÊNCIAS	97
CAPÍTULO 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
ANEXOS.....	103
APÊNDICES	111

LISTA DE FIGURAS**CAPÍTULO 1**

- FIGURA 1 Escores de condição corporal (ECC) em escala de 1-9 para cães.....11
- FIGURA 2 Escores de condição muscular (ECM) em escala de 1-4 para cães.....12
- FIGURA 3 Formação dos eicosanoides AA, EPA e DHA a partir do ácido α -linolênico e ácido linoleico.....13

CAPÍTULO 2

- FIGURA 1 Cão em decúbito lateral direito durante mensuração de pressão arterial não invasiva com aparelho doppler vascular.....30
- FIGURA 2 A) Aparelho de eletrocardiografia computadorizada TEB, mostrando o traçado eletrocardiográfico na tela do computador. B) Cão em decúbito lateral direito, durante exame de eletrocardiografia ambulatorial.....31
- FIGURA 3 Cadelas sendo preparadas para monitoração eletrocardiográfica dinâmica (Holter). A) Colocação dos eletrodos vermelho e preto no lado esquerdo do tórax; B) Colocação dos eletrodos branco e verde no lado direito do tórax; C) Ataduras fixando os cabos e o aparelho.....32
- FIGURA 4 A) Aparelho de ecodopplercardiografia (My Lab30Vet) e transdutor multifrequencial de 5,0/7,5 MHz do Laboratório de Cardiologia EVZ/UFG. B) Cão em decúbito lateral esquerdo com transdutor posicionado na janela paraesternal esquerda.....33
- FIGURA 5 Representação gráfica dos graus de sopro auscultados no foco mitral de cães portadores de doença valvar mitral estágio B1, recebendo alimento com ω -3 ao longo de 12 meses. À direita grau de sopro no foco mitral e à esquerda frequência de ocorrência.....37

- FIGURA 6 Representação gráfica dos escores de condição corporal apresentados pelos cães portadores de doença valvar mitral estágio B1, recebendo alimento com ω -3 ao longo de 12 meses. À direita escores de condição corporal e à esquerda frequência de ocorrência.....38
- FIGURA 7 Traçados eletrocardiográficos de cães portadores de doença valvar mitral. A) *Sinus arrest*; B) Bloqueio atrioventricular de 1º grau; C) Complexo atrial prematuro.....39

CAPÍTULO 3

- FIGURA 1 Representação gráfica dos graus de sopro auscultados no foco mitral de cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde) ao longo de 12 meses. À direita grau de sopro no foco mitral e à esquerda frequência de ocorrência.....56
- FIGURA 2 Representação gráfica dos escores de condição corporal apresentados pelos cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde) ao longo de 12 meses. À direita escores de condição corporal e à esquerda frequência de ocorrência.....57
- FIGURA 3 Representação gráfica mostrando a perda de massa muscular apresentados pelos cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde) ao longo de 12 meses. À direita escores de condição muscular e à esquerda frequência de ocorrência.....58
- FIGURA 4 Evolução do estadiamento da doença baseado na classificação proposta por Atkins et al.² de cães do grupo controle e submetidos a suplementação dietética com ω -3 ao longo de um período de 12 meses.....59
- FIGURA 5 Porcentagem de cães do grupo controle e do grupo ω -3 que utilizaram diurético (furosemida) ao longo de 12 meses de acompanhamento.....59

- FIGURA 6 Curva de sobrevivência de cães portadores de doença valvar mitral dos grupos controle e suplementados com ω -3.....60
- FIGURA 7 Dosagens séricas de mediadores inflamatórios de cães estágio B2 e C do grupo controle e ω -3.....61

CAPÍTULO 4

- FIGURA 1 Cão em decúbito lateral direito durante mensuração de pressão arterial não invasiva com aparelho doppler vascular.....79
- FIGURA 2 A) Aparelho de eletrocardiografia computadorizada TEB. B) Cão em decúbito lateral direito, com eletrodos acoplados aos membros e região torácica.....80
- FIGURA 3 Cadela sendo preparada para monitoração eletrocardiográfica dinâmica (Holter). A) Colocação dos eletrodos vermelho e preto no lado esquerdo do tórax; B) Colocação dos eletrodos branco e verde no lado direito do tórax; C) Cabos e eletrodos fixados com ataduras; D) Aparelho fixado às ataduras.....81
- FIGURA 4 A) Aparelho de ecodopplercardiografia (My Lab30Vet) e transdutor multifrequencial de 5,0/7,5 MHz do Laboratório de Cardiologia EVZ/UFG. B) Cão em decúbito lateral esquerdo com transdutor posicionado na janela paraesternal esquerda.....82
- FIGURA 5 Representação de traçados eletrocardiográficos de cães portadores de doença valvar mitral suplementados com ω -3. A) Ritmo sinusal de um cão do grupo controle; B) Arritmia sinusal respiratória com presença de marcapasso migratório de um cão do grupo ω -3; C) Fibrilação atrial de um cão do grupo controle.....85

- FIGURA 6 Representação gráfica das porcentagens de arritmias encontradas nos cães em estágio B2 e C nos grupos controle (vermelho) e ω -3 (verde). BAV: bloqueio atrioventricular; CVP: complexo ventricular prematuro; CAP: complexo atrial prematuro.....86
- FIGURA 7 Representação de traçados eletrocardiográficos de cães portadores de doença valvar mitral do grupo controle e ω 0-3. A) *Sinus arrest*; B) Bloqueio atrioventricular de 1º grau; C) Complexo atrial prematuro; D) Complexo ventricular prematuro. As setas evidenciam as arritmias.....87
- FIGURA 8 Representação gráfica dos tipos de arritmias observadas nos cães em estágio B2 e C nos grupos controle (vermelho) e ω -3 (verde). CAP: complexo atrial prematuro; CVP: complexo ventricular prematuro.....88
- FIGURA 9 Imagens ecodopplercardiográficas de cães portadores de doença valvar mitral suplementados com ω -3. A) Modo bidimensional, eixo apical - espessamento dos folhetos da valva mitral (seta amarela) de cão do grupo ω -3 estágio B2. B) Modo bidimensional com doppler colorido - presença de regurgitação em direção ao AE (seta amarela) de cão do grupo controle estágio B2. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito.....89
- FIGURA 10 Medidas de *vertebral heart size* (VHS) obtidos por meio de radiografias torácicas em posicionamento látero-lateral direito de cães estágio B2 e C do grupo controle e ω -3.....90
- FIGURA 11 Porcentagens de padrões pulmonares encontrados em radiografias torácicas de cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde).....91
- FIGURA 12 Gráfico mostrando correlação positiva entre os valores do biomarcador NT-proBNP e as medidas do DIVEd normalizado, de cães suplementados com ω -3 ao longo de 12 meses.....92

LISTA DE TABELAS**CAPÍTULO 2**

- TABELA 1 Médias e desvio padrão dos parâmetros clínicos de cães com doença valvar mitral estágio B1 submetidos a suplementação com ômega-3 ao longo de um período de 12 meses.....36
- TABELA 2 Concentrações médias de marcadores inflamatórios de cães estágios B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses...40

CAPÍTULO 3

- TABELA 1 Médias dos parâmetros clínicos de cães submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de um período de 12 meses.....55
- TABELA 2 Padrões de auscultação pulmonar apresentados por cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de um período de 12 meses.....57
- TABELA 3 Dosagens de marcados inflamatórios de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.....61
- TABELA 4 Provas hemetímétricas de cães portadores de doença calvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.....62
- TABELA 5 Bioquímicas séricas de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.....64
- TABELA 6 Dosagens de eletrólitos de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.....66

CAPÍTULO 4

TABELA 1	Concentrações médias de biomarcador cardíaco de cães estágios portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação com ômega-3 ao longo de 12 meses.....	92
----------	---	----

LISTA DE QUADROS**CAPÍTULO 1**

QUADRO 1	Classificação dos pacientes com DVM segundo o ACVIM.....	4
QUADRO 2	Fármacos recomendados para o tratamento da DVM em cada estágio da doença.....	7

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
AE	Átrio esquerdo
AE/Ao	Relação entre o átrio esquerdo e a aorta
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
Ao	Aorta
ASR	Arritmia sinusal respiratória
AST	Aspartato aminotransferase
A'	Velocidade diastólica tardia da parede livre do ventrículo esquerdo em corte transversal
A'm	Velocidade diastólica tardia da parede livre do ventrículo esquerdo em corte apical na altura do anel mitral
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CAP	Complexo atrial prematuro
CVP	Complexo ventricular prematuro
DC	Débito cardíaco
DHA	Ácido docosaheptaenoico
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEdN	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado
DIVEs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
DVM	Doença valvar mitral
E/Am	Relação entre a onda E e A mitral
E/At	Relação entre a onda E e A tricúspide
ECC	Escore de condição corporal
ECM	Escore de condição muscular
ECO	Ecodopplercardiograma
EPIC	<i>Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly</i>
EPA	Ácidos eicosapentaenoico

E'	Velocidade diastólica precoce da parede livre do ventrículo esquerdo em corte transversal
E'm	Velocidade diastólica precoce da parede livre do ventrículo esquerdo em corte apical na altura do anel mitral
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FP	Frequência de pulso
FR	Frequência respiratória
FS	Fração de encurtamento
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
Ms	Milisegundos
mV	Milivolts
NT-proBNP	Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PLVEd	Parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
PLVEs	Parede livre do ventrículo esquerdo em sístole
PVAM	Pico de velocidade da onda A mitral
PVAT	Pico de velocidade da onda A tricúspide
PVEM	Pico de velocidade da onda E mitral
PVET	Pico de velocidade da onda E tricúspide
PVFA	Pico de velocidade do fluxo aórtico
PVFP	Pico de velocidade do fluxo pulmonar
QUEST	<i>Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving</i>

pimobendan or benazepril

RS	Ritmo sinusal
SIVd	Septo interventricular em diástole
SIVs	Septo interventricular em sístole
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TA	Taquicardia atrial
TS	Taquicardia sinusal
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VE	Ventrículo esquerdo
VS	Volume sistólico

RESUMO

A doença valvar mitral (DVM) é caracterizada pelo espessamento nos folhetos valvares e pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. O tratamento farmacológico da doença com vasodilatadores, inotrópicos positivos e diuréticos é utilizado em conjunto com o manejo dietético. A suplementação com ômega 3 (ω -3) tem sido associada à modulação da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca, melhora de índices ecodopplercardiográficos, efeitos antiarrítmico, antiinflamatório e antidislipidêmico. Diante da ausência de estudos clínicos prospectivos, o objetivo foi avaliar a influência da suplementação com ω -3 em cães portadores de DVM. Para tanto, 41 cães foram acompanhados trimestralmente durante 12 meses por meio de avaliação clínica, mensuração de PA, eletrocardiografia, ecodopplercardiografia, radiografia torácica, exames laboratoriais, dosagens de mediadores inflamatórios e de biomarcador cardíaco. Os cães foram classificados nos estágios B1, B2 e C, segundo o consenso do ACVIM. De maneira aleatória os cães foram divididos no grupo ω -3, que recebeu alimento para cães cardiopatas com suplementação com ω -3 e grupo controle (mesmo alimento sem a suplementação). No estágio B1 foram avaliados apenas os cães do grupo ω -3. Ao final de 12 meses, não foram observadas alterações nos parâmetros avaliados. Nos cães estágio B2 e C ocorreu aumento nos níveis séricos de mediadores inflamatórios, em maior amplitude no grupo controle. O ω -3 preservou o ECC, ECM e reduziu em 2,96 vezes a chance de desenvolvimento de arritmias. As medidas DIVEdN e VHS foram superiores no grupo controle e se correlacionaram às concentrações do biomarcador cardíaco NT-proBNP. Conclui-se que a suplementação com ω -3 em pacientes nas classes B2 e C, atua mantendo a condição corporal, auxilia na redução da sobrecarga volumétrica, apresenta efeito antiarrítmico e mantém os cães portadores de DVM em estágios mais brandos da doença.

Palavras-chave: óleo de peixe, regurgitação valvar, antiinflamatório, antiarrítmico, canino

ABSTRACT

Mitral valve disease (MVD) is characterized by thickening in the valvular leaflets and may lead to heart failure. Pharmacological treatment of the disease with vasodilators, positive inotropes and diuretics is used in conjunction with dietary management. Omega 3 (ω -3) supplementation has been associated with modulation of blood pressure (BP) and heart rate, improvement of Doppler echocardiography, antiarrhythmic, anti-inflammatory and antidysiphyde effects. In the absence of prospective clinical studies, the objective was to evaluate the influence of ω -3 supplementation in dogs with MVD. For this purpose, 41 dogs were followed up every three months for 12 months by means of clinical evaluation, BP measurement, electrocardiography, Doppler echocardiography, chest radiography, laboratory tests, dosages of inflammatory mediators and cardiac biomarker. The dogs were classified in stages B1, B2 and C, according to the ACVIM consensus. Dogs were randomly divided into the ω -3 group, which received food for dogs with heart diseases supplemented with ω -3 and control group (even food without supplementation). In stage B1 only dogs from the ω -3 group were evaluated. At the end of 12 months, no changes were observed in the parameters evaluated. In dogs stage B2 and C, there was an increase in the serum levels of inflammatory mediators, in a larger amplitude in the control group. The ω -3 preserved body condition score, muscle condition score and reduced by 2.96 times the chance of developing arrhythmias. The DIVEdN and VHS measurements were higher in the control group and correlated with NT-proBNP cardiac biomarker concentrations. It is concluded that the supplementation with ω -3 in patients in classes B2 and C, maintains the body condition, helps reduce volume overload, has an antiarrhythmic effect and keeps dogs with MVD in the firsts stages of the disease.

Key-words: fish oil, valvar regurgitation, anti-inflammatory, antiarrhythmic, canine

CAPÍTULO 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral, também denominada degeneração mixomatosa valvar ou doença degenerativa valvar, é a doença cardiovascular que mais causa morbidade e mortalidade nos cães¹. Ocorre mais frequentemente em cães geriátricos de raças pequenas². É caracterizada por mudanças nos constituintes dos folhetos valvares, gerando espessamento e nodulações nas válvulas³.

As alterações estruturais geradas pela degeneração impedem a adequada coaptação das bordas valvares, gerando uma insuficiência valvar. São desencadeados mecanismos compensatórios e com a progressão da doença ocorrem sobrecarga de volume e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)³.

O diagnóstico é realizado por meio de ecodopplercardiografia, que possibilita a visualização do espessamento e regurgitação valvar⁴. O eletrocardiograma, a radiografia torácica e a dosagem de biomarcadores cardíaco podem auxiliar, indicando sobrecarga nas câmaras, arritmias e alterações sugestivas de ICC^{5,6}

O tratamento farmacológico associado ao dietético auxilia diretamente no controle dos sinais clínicos e na manutenção da qualidade de vida². Entretanto, nos casos graves, nos quais o tratamento medicamentoso é incapaz de corrigir os distúrbios gerados, o tratamento cirúrgico pode ser uma alternativa⁷.

Neste contexto, o tratamento dietético tem grande importância⁸. Devem ser considerados principalmente a restrição de sódio, o fornecimento adequado de calorias e proteínas e a suplementação com alguns nutrientes⁹, como os ácidos graxos ômega 3 (ω -3). A suplementação com ω -3 tem sido associada a melhora nos parâmetros cardiovasculares, sendo relatados modulação da produção de citocinas inflamatórias¹⁰, efeitos antiarrítmicos¹¹, antilipídêmicos¹², modulação da pressão arterial¹³ e frequência cardíaca¹⁴.

Apesar dos efeitos da dieta com ω -3 serem constantemente enumerados na literatura, ainda não foram realizados estudos clínicos prospectivos avaliando seu efeito em cães com doença valvar mitral. Diante desta lacuna, o presente estudo foi concebido.

2. DOENÇA VALVAR MITRAL

2.1. Definição e epidemiologia

A doença valvar mitral (DVM) é a causa mais comum de insuficiência cardíaca na espécie canina e é responsável por mais de 70% das doenças cardiovasculares que acometem esta espécie. Outros termos também podem ser utilizados para descrever suas características patológicas e degenerativas, como, degeneração mixomatosa valvar, doença degenerativa valvar, endocardiose valvar ou doença valvar atrioventricular^{1,3,15}.

A válvula atrioventricular esquerda é mais comumente afetada, ocorrendo em aproximadamente 62% dos cães, porém a degeneração valvar pode acometer todas as válvulas do coração. Em 32,5% dos casos, a degeneração se desenvolve em ambas as válvulas atrioventriculares. A válvula tricúspide é acometida, isoladamente, em apenas 1,3% dos cães¹⁵.

O desenvolvimento da doença está fortemente associado à idade, raça e gênero. Pode ocorrer em mais de 90% das raças pequenas, mas também pode acometer raças grandes, em cães com mais de oito anos de idade³. Animais jovens também podem ser afetados, especialmente os da raça Cavalier King Charles Spaniel. A prevalência da doença entre machos e fêmeas parece ser semelhante, porém os machos podem desenvolver a DVM mais precocemente e com progressão mais rápida².

2.2. Etiologia e fisiopatogenia

A etiologia da DVM ainda não foi completamente esclarecida, embora alguns estudos demonstrem que há uma base genética envolvida, devido a uma maior predisposição em determinadas raças⁵. Para as raças Daschund e Cavalier King Charles Spaniel há uma origem hereditária conhecida, que sugere uma herança poligênica¹⁵.

As válvulas cardíacas normais são formadas por quatro camadas de tecido bem definidas, a atrial, com predominância de fibras elásticas; a esponjosa, com fibras elásticas, e pequenas quantidades de fibras de colágeno e de proteoglicanos; a fibrosa e a ventricular, contendo numerosa quantidade de colágeno e poucas fibras elásticas¹⁶.

As mudanças degenerativas iniciam-se com modificações nas substâncias constituintes dos folhetos valvares. São gerados degeneração e desorganização de colágeno,

fragmentação da elastina valvar e excesso de deposição de proteoglicanos e glicosaminoglicanos, os quais espessam e enfraquecem o aparato valvar³.

A fisiopatogenia da doença pode ainda estar relacionada a alterações nos receptores associados a serotonina, endotelinas ou angiotensina nas membranas celulares dos fibroblastos das válvulas¹⁵. Além disso, mediadores metabólicos, neuro-hormonais e inflamatórios podem influenciar na progressão da lesão valvar e no remodelamento miocárdico, como as catecolaminas endógenas e citocinas inflamatórias⁸.

As primeiras alterações são mais evidentes nas bordas dos folhetos, que vão se tornando opacas e espessas, podendo ocorrer ainda nodulações e deformações. Em casos avançados, a transformação mixomatosa torna os folhetos marcadamente engrossados, podendo prolapsar em direção ao átrio esquerdo (AE)¹⁵. As mudanças degenerativas também podem evoluir para as cordas tendíneas com o avançar da doença, levando a remodelamento e alteração na função da válvula¹⁶.

Com o avançar do processo, as bordas valvares passam a não se coaptar adequadamente, tornando-se incompetentes. Desenvolve-se então um refluxo em direção aos átrios, que vai se tornando cada vez maior, à medida que a degeneração progride. Ainda podem ocorrer ruptura de corda tendínea e ruptura endocárdica do AE, pois em graus avançados de degeneração os jatos regurgitantes possuem alta velocidade e podem lesionar o endocárdio¹⁵.

O refluxo valvar resultará em queda do débito cardíaco (DC) desencadeando a ativação de mecanismos compensatórios³. Inicialmente, a redução do DC é detectada por barorreceptores aórticos e carotídeos, que ativam o sistema nervoso simpático (SNS) e promovem a liberação de catecolaminas. O aumento da frequência cardíaca (FC) e a vasoconstrição periférica promoverão com o avançar do processo maior consumo de oxigênio pelo miocárdio, menor tempo de enchimento ventricular e o aumento da resistência vascular, que levam a uma maior dificuldade de esvaziamento ventricular¹⁷.

A redução no volume ejetado pelo coração levará a diminuição do fluxo renal e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que resulta na produção de angiotensina II, substância que promove vasoconstrição, retenção de sódio e água e liberação de aldosterona, que contribui para o mecanismo de hipertrofia e fibrose do miocárdio, apoptose de miócitos e potencialização da ativação do SNS. A sobrecarga de volume gerada, associada aos efeitos da aldosterona, provocam remodelamento miocárdico, caracterizado por hipertrofia excêntrica, que culmina em eventual perda de miócitos por necrose ou apoptose, acompanhada de uma resposta inflamatória¹⁸.

Em contraposição a todos esses mecanismos, ocorre a liberação de peptídeos natriuréticos, com ação vasodilatadora, natriurese e diurese. Entretanto, com o avançar da doença, seus efeitos são suplantados pela atividade vasoconstritora e de retenção de água dos outros mecanismos compensatórios. Ainda, são liberadas na circulação vasopressinas, a partir da hipófise, em resposta a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que aumentam a reabsorção de água nos néfrons. O excesso de vasopressina leva à expansão do volume do fluido extracelular, contribuindo ainda mais para os sinais de congestão¹⁹.

Os mecanismos compensatórios associados geram aumento da pressão hidrostática venosa seguido de transudação de fluidos através dos capilares, resultando em acúmulo de líquido nos pulmões, cavidades ou tecidos periféricos. O acúmulo de líquidos, inicialmente presente no espaço intersticial, progride para os alvéolos e, eventualmente para os brônquios, à medida que a pressão aumenta, caracterizando edema pulmonar cardiogênico²⁰.

2.3. Manifestações clínicas

A progressão deste tipo de degeneração é variável. Sua evolução pode ser relativamente benigna quando provoca alterações suaves nos folhetos das válvulas ou pode desencadear episódios de ICC e sinais clínicos característicos, quando as válvulas são afetadas gravemente¹⁵.

Durante a auscultação cardíaca, a DVM se manifesta pela presença de um sopro holossistólico que varia em graus (um a seis). A presença de efusões pleurais e pericárdicas podem tornar os sons cardíacos diminuídos ou abafados à auscultação¹. Os sons pulmonares podem estar normais ou alterados, conforme ausência ou presença de edema pulmonar. Com o avançar da ICC podem ser auscultados ruídos respiratórios ásperos e crepitações no final da inspiração, que evoluem para crepitações e sibilos generalizados, em ambos os momentos respiratórios^{6,15}.

A intolerância à exercícios, taquipneia e tosse são os sinais clínicos iniciais pois, quando ocorre a congestão pulmonar, há um aumento da frequência respiratória em repouso e posteriormente, dificuldade respiratória. Em cães com doença avançada, são comuns episódios de fraqueza transitória e/ou síncope. Quando a válvula tricúspide também é acometida podem surgir ascite, efusão pleural ou pericárdica, manifestadas por exemplo, por aumento de volume abdominal e dispneia³.

A tosse é um sinal clínico frequentemente associado à DVM com desenvolvimento de edema pulmonar, entretanto, um estudo²¹ revelou correlação negativa entre a tosse e a presença de ICC. O tamanho do AE e doenças pulmonares concomitantes foram definidas como importantes cofatores para a presença deste sinal clínico.

Em 2009, o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) estabeleceu um consenso para classificação de pacientes portadores de DVM, em quatro categorias, divididas segundo o estado clínico²² (Quadro 1).

QUADRO 1 – Classificação dos pacientes com DVM segundo o ACVIM.

Classe	Observação clínica
A	Paciente sem doença cardíaca, mas de raça predisposta a desenvolvê-la
B	B1 - Cães assintomáticos com doença leve sem remodelamento miocárdico
	B2 - Cães assintomáticos com doença leve com remodelamento miocárdico
C	Cães com sinais clínicos de ICC
D	Doença cardíaca e ICC refratárias ou em fase terminal

Fonte: Adaptado de Atkins et al.²²

2.4. Diagnóstico

O ecodopplercardiograma (ECO) é o exame padrão ouro para o diagnóstico da DVM. Nas imagens obtidas em modo bidimensional é possível visualizar o espessamento e as nodulações nos folhetos das válvulas, assim como o acometimento das cordas tendíneas. Nos casos mais severos, ainda é possível observar a movimentação anormal de um ou ambos folhetos das válvulas em direção ao átrio esquerdo, chamada de prolapso^{4,23}.

Além de visualizar as alterações morfológicas valvares, é possível identificar a presença e a direção da regurgitação valvar produzida pela degeneração dos folhetos, utilizando-se o modo doppler colorido. O ECO ainda fornece informações sobre a gravidade da doença, por meio da mensuração da magnitude da dilatação do AE e do ventrículo esquerdo (VE), a presença de disfunção sistólica ou diastólica e o diagnóstico de hipertensão pulmonar, complicações comumente observadas com a progressão da doença²⁴.

Além de ser o método mais preciso para o diagnóstico²², o ECO pode auxiliar na identificação de pacientes em ICC. Um estudo²⁵ demonstrou que variáveis obtidas por meio do modo doppler tecidual podem sugerir a presença de ICC, dentre elas, a relação entre as ondas E e E', é capaz de prever com alta especificidade a presença de ICC ($E/E' >18,7$), independente da gravidade da sobrecarga de volume.

As radiografias torácicas também fornecem informações importantes, pois identificam a presença de alterações compatíveis com o desenvolvimento de ICC. Além disso, podem contribuir para o diagnóstico de doenças respiratórias primárias concomitantes, como doença traqueobrônquica, pneumopatias ou tumores pulmonares, que podem ser a causa dos sinais clínicos, especialmente a tosse⁴.

No início da doença, as imagens radiográficas são normais. Com o desenvolvimento do remodelamento miocárdico são vistos aumento dos átrios e ventrículos, bem como o deslocamento dorsal da traqueia e brônquios principais. Com o desencadeamento da ICC podem ser observados padrão vascular, indicando congestão venosa e padrões intersticial e alveolar, encontrados na presença de edema pulmonar. Normalmente estas alterações iniciam-se na região peri-hilar e dorso-caudal. Caso haja ICC direita, podem estar presentes distensão da veia cava caudal, efusão pleural e silhueta cardíaca de aspecto globoso, sugerindo efusão pericárdica⁶. Enfatiza-se que a avaliação do tamanho do AE corresponde, indiretamente, à gravidade da insuficiência mitral²⁶.

O traçado eletrocardiográfico dos cães portadores de DVM, em sua maioria, é normal. Podem ser encontrados aumentos de duração e amplitude das ondas P e complexos QRS, sugerindo sobrecargas nas câmaras atriais e ventriculares. Em cães com doença avançada podem ser observadas arritmias, especialmente taquicardia sinusal (TS), complexos atriais prematuros (CAP), complexos ventriculares prematuros (CVP), taquicardia atrial (TA) e fibrilação atrial (FA), associadas em sua maioria a aumentos importantes de AE^{3,5}.

A dosagem de biomarcadores cardíacos também é utilizada para o diagnóstico da doença. O NT-proBNP é um biomarcador de função miocárdica, que aumenta em resposta a estímulos como sobrecarga de volume, hipertrofia e hipóxia²⁷. Deste modo, resultados acima de um valor de corte estabelecido (210pmol/L) evidenciam a presença desta cardiopatia. Este biomarcador também pode ser utilizado para identificar o risco de desenvolvimento de ICC²⁸. Um estudo mostrou que seus valores estão relacionados à classificação clínica da DVM, assim, cães assintomáticos que não apresentam remodelamento miocárdico (378pmol/L) tem níveis inferiores aos daqueles com remodelamento (634pmol/L)²⁹. Nos sintomáticos, os valores obtidos normalmente são superiores a 800pmol/L, podendo chegar a 1200pmol/L nos casos mais graves³⁰.

2.5. Tratamento

O tratamento farmacológico da DVM tem como objetivo promover qualidade de vida e aumento da sobrevida, pois, devido ao caráter degenerativo crônico, não é curativo. Podem ser prescritos diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos positivos e terapias dietéticas visando controlar os sinais de ICC, melhorar o DC por meio do controle da pré e pós-carga, reduzir o volume regurgitante e modular a ativação neuro-hormonal, reduzindo assim os sinais clínicos^{1,2}.

O grupo de pesquisadores que estabeleceu o consenso proposto pelo ACVIM trouxe recomendações para o tratamento farmacológico, considerando as evidências científicas disponíveis²². No Quadro 2 são apresentados os fármacos recomendados. Não houve consenso sobre a utilização dos iECA nos cães classificados no estágio B2, porém relata-se que a supressão do SRAA pode auxiliar no controle da retenção de líquidos e no remodelamento progressivo³¹. Em cães com DVM a utilização de enalapril não foi capaz de atrasar o início dos sinais de ICC³², em contrapartida, a administração de benazepril, promoveu um menor risco para o desenvolvimento de ICC ou morte cardíaca³³.

Já a utilização de pimobendan em cães classificados no mesmo estágio é associada ao aumento da sobrevivência e da qualidade de vida^{34,35}. Um estudo recente, denominado EPIC (*Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly*), avaliou sua utilização como monoterapia e mostrou que a terapia com pimobendan resultou no prolongamento de 60% do período pré-clínico, aproximadamente 15 meses, demonstrando um benefício clínico importante³⁶.

A adição de espironolactona à terapia convencional também foi avaliada. Sua administração reduziu em 55% a morbidade-mortalidade de cães portadores de DVM³⁷. Entretanto, em outro estudo³⁸ não foram encontrados menores riscos de ocorrência de efeitos adversos ou morte causada pela doença cardíaca após a utilização deste fármaco.

O estudo QUEST (*Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril*) avaliou a evolução de cães estágio C tratados com pimobendan ou benazepril. A administração de ambos promoveu qualidade de vida semelhante, porém o tempo para ocorrência de um novo episódio de ICC foi maior no grupo tratado com pimobendan (média de 98 dias comparado ao grupo benazepril com média de 59 dias)³⁹.

QUADRO 2 – Fármacos recomendados para o tratamento da DVM em cada estágio da doença.

Tratamento farmacológico		
	Consenso	Sem consenso
A	Tratamento não recomendado	
B1	Tratamento não recomendado	
B2		iECA Betabloqueador Espironolactona Pimobendan Digoxina
C – Hospitalar	Furosemida (IV) Pimobendan (VO) Oxigenoterapia Abdominocentese, toracocentese, pericardiocentese Butorfanol (IM ou IV) Buprenorfina com acepromazina ou morfina	iECA Nitroglicerina
C – Domiciliar	Furosemida (VO) iECA (VO) Pimobendan (VO)	Espironolactona Digoxina Diltiazem
D – Hospitalar	Furosemida (IV) iECA (VO) Pimobendan (VO) Antiarrítmico (se necessário) Oxigenoterapia Abdominocentese, toracocentese, pericardiocentese Nitroprussiato de sódio Hidralazina Anlodipina	Pimobendan TID Dobutamina Sildenafil Espironolactona
D – Domiciliar	iECA (VO) Furosemida (VO e SC) Pimobendan (VO - TID) Digoxina (se houver FA) Sildenafil (se houver hipertensão pulmonar) Betabloqueadores Supressores de tosse	

Onde: IV – via intravenosa; IM – via intramuscular; VO – via oral; SC – via subcutânea; TID – três vezes ao dia; FA – fibrilação atrial. Fonte: Adaptado de Atkins et al.²².

Outros fármacos são citados para utilização em pacientes refratários (estágio D). A torsemida, um diurético dez vezes mais potente que a furosemida, pode ser usado em cães como uma opção para substituir a furosemida, demonstrando benefício clínico. A hidroclorotiazida pode atuar em conjunto com a furosemida e espironolactona para melhora

da diurese. Quando presente a hipertensão pulmonar, pode-se utilizar o sildenafil, um vasodilatador pulmonar, em pacientes com hipertensão pulmonar moderada a grave³¹.

O tratamento cirúrgico pode ser uma alternativa em casos severos de DVM, já que a terapia farmacológica da insuficiência cardíaca é incapaz de corrigir distúrbios do complexo valvar. Assim, a intervenção cirúrgica passa a ser uma opção para melhorar a condição clínica e o prognóstico. Podem ser realizados a substituição da válvula com colocação de uma bioprótese ou o reparo dela, com a anuplastia mitral circunferencial⁷. Entretanto, tais procedimentos ainda não são realizados no Brasil.

2.6. Nutrição do paciente cardiopata

Além da terapia farmacológica, os fatores dietéticos têm grande importância no manejo dos pacientes cardiopatas, pois são capazes de modular a doença cardíaca, desacelerando sua progressão e proporcionando melhorias para a qualidade de vida dos pacientes⁸.

Uma das principais recomendações na nutrição do cardiopata é a restrição de sódio, que junto com os fármacos, auxilia no tratamento dos aumentos excessivos de pré-carga, reduzindo os sinais de congestão⁹. A restrição deste eletrólito é baseada na ativação do SRAA⁴⁰ e em sua excreção anormal nesses pacientes⁴¹. Entretanto, restrições muito severas devem ser evitadas nos pacientes assintomáticos, pois podem levar a ativação precoce do SRAA, nestes casos a restrição moderada é mais benéfica⁴².

Com base nestas considerações, recomenda-se que cães com doença cardíaca assintomática (estágio B) sejam submetidos a restrição leve (<100mg/100kcal); já cães com sinais clínicos de ICC (estágio C) receberam uma dieta com restrição moderada (<80mg/100kcal); e cães com sinais importantes de ICC refratários ao tratamento (estágio D) se beneficiam de uma alimentação com uma restrição severa de sódio (<50mg/100kcal)⁷.

Além do sódio, os níveis de potássio e magnésio devem ser monitorados. Os fármacos, como os diuréticos, podem aumentar a excreção de potássio e magnésio e outros podem favorecer a elevação de seus níveis, como os iECA e espironolactona⁷.

A suplementação de alguns outros nutrientes pode ainda proporcionar benefícios aos cardiopatas. São citados a taurina, associada a melhora na contratilidade cardíaca; a carnitina, que atua no metabolismo de ácidos graxos e na produção de energia; a coenzima Q10, que atua como cofator para a produção de energia; e a vitamina E, potente antioxidante^{9,43}.

Outra questão importante na nutrição do paciente cardiopata é a manutenção do peso. Normalmente cães portadores de doenças cardíacas com desenvolvimento de ICC apresentam perda de massa magra, principalmente nas regiões dos músculos escapulares, glúteo e temporal, denominada caquexia cardíaca. Esta perda promove efeitos deletérios na resistência, função imune e na sobrevivência do paciente^{7,9,44}.

A caquexia cardíaca envolve um processo multifatorial que leva a anorexia, aumento dos requerimentos energéticos (em até 30%) e mudanças metabólicas (catabolismo). A anorexia pode ser um resultado da fadiga ou da dispneia promovida pela ICC, e ainda pode estar relacionada a toxicidade dos medicamentos utilizados ou de alimentação pouco palatável. Além destes, a elevação das citocinas inflamatórias constituem outro importante fator. Com o desencadeamento da ICC são liberadas citocinas como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 1 (IL-1), mediadores inflamatórios que auxiliam neste processo^{9,44}.

Nos cães com DVM a caquexia cardíaca pode ser responsável pela perda de até 47,5% do peso do animal²². Por isso, várias questões devem ser importantes no manejo alimentar, como o fornecimento de níveis adequados de calorias e proteínas, manutenção do apetite e modulação da produção de citocinas inflamatórias⁷.

Durante uma avaliação dos padrões de dieta fornecidos a cães cardiopatas, observou-se que 34% deles apresentavam anorexia. Como consequência, grande parte dos tutores utilizavam alimento humano para administração dos medicamentos, como embutidos e queijos, gerando um excesso de calorias, gordura, proteína e sódio⁴⁵.

A obesidade, assim como a caquexia, não é desejada nesses pacientes, pois traz consequências indesejáveis como, aumento do requerimento energético, esforço miocárdico, aumento do volume do fluido extracelular, aumento da ativação neuro-hormonal, reduções na excreção urinária de sódio e água, disfunção diastólica ventricular e intolerância a exercícios. Portanto, para os cardiopatas obesos é recomendada a perda gradual de peso⁷.

Para melhor avaliação nutricional dos cães com doença cardíaca podem ser utilizados o peso, escore de condição corporal (ECC) e escore de condição muscular (ECM). O ECC avalia a presença de gordura corporal em uma escala um a nove (Figura 1)⁴⁶, sendo ideal os escores de cinco a sete para os cães cardiopatas⁴⁷.

Já o ECM avalia a proporção de massa muscular em normal, perda leve, moderada e grave, sendo o ideal a ausência de perda de massa magra. Sua avaliação é realizada por meio do exame visual e palpação dos músculos sobre os ossos temporais, escápulas, vértebras lombares e ossos pélvicos⁴⁸ (Figura 2).

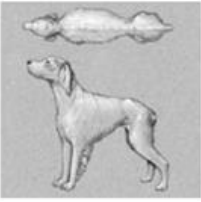
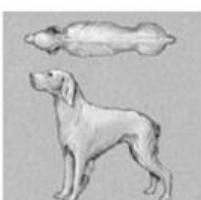
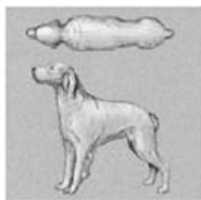
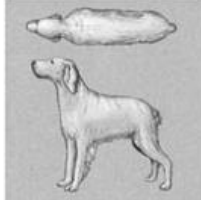

<p>1/9 - Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e todas as proeminências ósseas evidentes a distância. Perda óbvia de massa muscular.</p>	
<p>2/9 - Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Sem gordura palpável. Algumas evidências de outras proeminências ósseas. Perda mínima de massa muscular.</p>	
<p>3/9 - As costelas são facilmente palpáveis e podem ser visíveis com e sem gordura. Topos da vértebra lombar visíveis. Os ossos pélvicos tornam-se proeminentes. Cintura óbvia.</p>	
<p>4/9 - Costelas facilmente palpáveis, com cobertura mínima de gordura. Cintura facilmente observada, vista de cima. Prega abdominal evidente.</p>	
<p>5/9 - Costelas palpáveis sem cobertura de excesso de gordura. Cintura observada atrás das costelas quando vistas de cima. Prega abdominal aparente.</p>	
<p>6/9 - Costelas palpáveis com ligeira sobrecarga de gordura. A cintura é discernível vista de cima, mas não é proeminente. Prega abdominal aparente.</p>	
<p>7/9 - Costelas palpáveis com dificuldade; grande cobertura de gordura. Depósitos de gordura visíveis sobre a área lombar e base de cauda. Cintura ausente ou mal visível. Prega abdominal pode estar presente.</p>	
<p>8/9 - As costelas não são palpáveis sob uma cobertura de gordura muito grande, ou palpável apenas com pressão significativa. Depósitos de gordura sobre a área lombar e base da cauda. Cintura ausente. Distensão abdominal óbvia pode estar presente.</p>	
<p>9/9 - Grande depósitos de gordura sobre tórax, espinha e base da cauda. Cintura e prega abdominal ausentes. Depósitos de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal óbvia.</p>	

FIGURA 1 – Escores de condição corporal (ECC) em escala de 1-9 para cães.
Fonte: Adaptado de Baldwin et al.⁴⁶

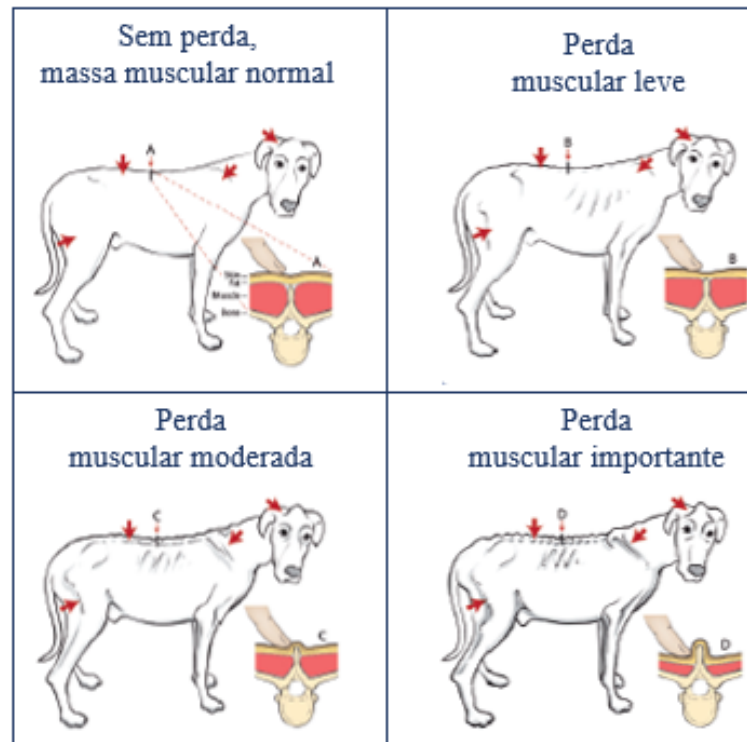


FIGURA 2 – Escores de condição muscular (ECM) normal, com perda muscular leve, moderada e importante para cães.

Fonte: Adaptado de <https://www.wsava.org/sites/default/files/Muscle%20condition%20score%20chart-Cats.pdf>.

Considerando todos esses fatores nutricionais, estão disponíveis atualmente no Brasil dietas terapêuticas específicas para o manejo alimentar de cães cardiopatas, que abrangem restrições leves à moderadas de sódio. Algumas incluem ainda suplementação com taurina, carnitina, antioxidantes e ácidos graxos ômega 3 (ω -3)⁴⁰. Neste contexto, os ácidos graxos ω -3 tem sido estudado e denominado cardioprotetor⁴⁸.

2.7. Ácidos graxos ômega 3

O ácido α -linolênico e os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) são os principais representantes da classe ω -3, sendo encontrados em grandes concentrações nos óleos de peixes de águas frias e profundas, principalmente cavala, sardinha, salmão e truta^{49,50}.

Os mamíferos não possuem a capacidade de sintetizar os ácidos graxos poli-insaturados α -linolênico (ω -3) e linoleico (ω -6) e, por isso, eles são denominados essenciais e devem ser obtidos da alimentação¹³. Os ω -3 e ω -6 têm funções importantes no organismo,

pois geram metabólitos, denominados eicosanoides, que são responsáveis pela modulação da resposta inflamatória⁵⁰. No processo de metabolização, o α -linolênico - ω -3 - (ALA) é convertido em EPA e em DHA e o ácido linoleico - ω -6 - (LA) converte-se em ácido araquidônico (AA)⁵¹.

O AA é preferencialmente metabolizado pela via das cicloxigenases (COX) e será precursor de eicosanoides da classe 2 (prostaglandinas E2 (PGE2), tromboxanos A2 (TXA2) e prostaciclina 2 (PCI2) e B4 (LTB4), que possuem efeitos pró-inflamatórios, apresentando ação quimiotática, vasoconstritora e de agregação plaquetária. O EPA, é preferencialmente degradado pela via lipoxigenases (LOX), que levará a produção de eicosanoide da classe 3 (prostaglandinas E3 - PGE3, tromboxanos A3 - TXA3 e prostaciclina 3 - PCI3) e 5 (LTB5), que por sua vez apresentam ações anti-inflamatórias e anti-agregação plaquetária. O DHA não é substrato para as vias COX e LOX, mas atua inibindo a síntese de eicosanoides a partir dos ácidos graxos ω -6, inibindo, portanto, a liberação de AA da membrana (Figura 3)^{13,52}.

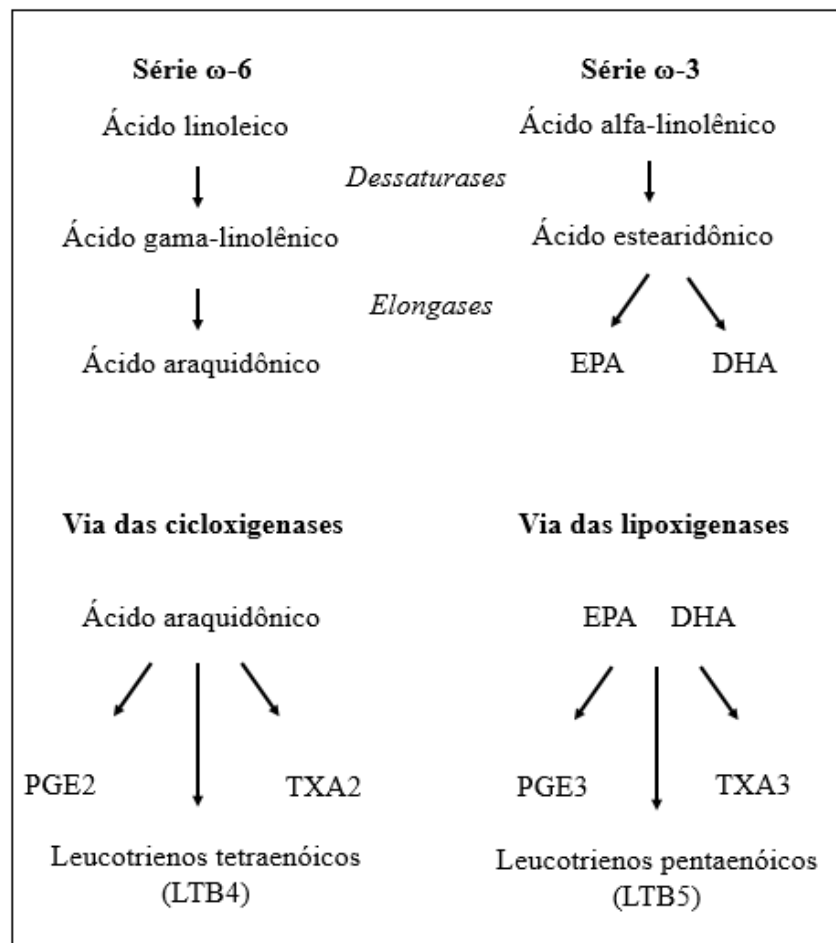


FIGURA 3 - Formação dos eicosanoides AA, EPA e DHA a partir do ácido α -linolênico e ácido linoleico.

Fonte: Adaptado de Lottenberg et al.¹³

Para os processos de metabolização e produção de eicosanoides são utilizadas as mesmas enzimas e acredita-se que exista uma competição entre os ácidos graxos essenciais⁵³. É sabido que as enzimas envolvidas no processo têm maior afinidade ao ALA, levando à produção de EPA e DHA, inibindo a conversão em AA e, conseqüentemente, a produção de eicosanoides com efeitos pró-inflamatórios. Dessa forma, os ácidos graxos da série ω -3 passam a exercer um efeito protetor, impedindo a formação de eicosanoides da série par e seus efeitos prejudiciais⁵¹. Assim, o fornecimento de fontes ricas em EPA e DHA substituirão em parte, os ácidos graxos ω -6 e o AA da membrana das células resultando em efeitos menos ativos na indução de inflamação e quimiotaxia¹⁰.

Além da redução nos níveis de eicosanoides acredita-se que o ω -3 também possa atuar no controle da inflamação e ativação endotelial, por meio da diminuição de espécies reativas de oxigênio. Isto é possível, graças às suas duplas ligações que permitem reações com espécies reativas de oxigênio⁵⁴.

Os ácidos graxos ω -3 ainda estão relacionados à produção de resolvinas (derivadas do EPA) e protectinas (derivadas do DHA), moléculas com capacidade de reduzir a resposta inflamatória e com propriedades imunomodulatórias, promovendo redução da migração dos neutrófilos e de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e IL-1, interleucina 2 (IL-2) e interleucina 6 (IL-6)⁵⁵.

Os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos graxos ω -3 já são amplamente estudados na medicina. Um estudo em mulheres mostrou que o consumo de ω -3 (ALA, EPA, DHA) reduziu as concentrações plasmáticas de proteína C-reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6), E-selectina, molécula solúvel de adesão intracelular e molécula solúvel de adesão vascular⁵⁵. Essa redução nos biomarcadores de inflamação e função endotelial estão relacionados à prevenção de doenças cardiovasculares, uma vez que níveis aumentados de marcadores inflamatórios são preditivos de risco de evento cardiovascular futuro⁵⁶.

Em cães portadores de cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, suplementados com óleo de peixe, rico em ω -3, observou-se aumentos significativos nos níveis plasmáticos de EPA, DHA e ácidos graxos ω -3, e redução nos níveis de AA e ácidos graxos ω -6, caracterizando um estado menos inflamatório⁵⁷. Já em cães com cardiomiopatia dilatada, a suplementação diminuiu as concentrações de interleucina 1 (IL-1) e melhorou a caquexia observada nos cães com ICC⁵⁸, demonstrando também nesta espécie, seu efeito anti-inflamatório.

Além do efeito anti-inflamatório, a ingestão de dietas ricas em ω -3 tem sido associada à melhora de arritmias cardíacas. Este efeito foi inicialmente sugerido após estudo

que comparou a incidência de infarto do miocárdio entre pacientes humanos esquimós e dinamarqueses. Os esquimós, grandes consumidores de peixes, apresentaram uma incidência consideravelmente menor de infarto agudo do miocárdio quando comparados com a população dinamarquesa⁵⁹. Após 30 anos, uma revisão de literatura¹¹ baseada em pesquisas com humanos, enfatizou sua capacidade em evitar a morte súbita, controlar arritmias atriais e ventriculares, reduzir a FC e aumentar sua variabilidade.

Os efeitos antiarrítmicos foram associados a alterações nos canais iônicos (de Na, Ca e K), que mudam o potencial de ação dos cardiomiócitos e evitam que focos ectópicos provoquem episódios de arritmia. Essas alterações nos canais iônicos provocam mudanças na entrada e saída de íons levando a célula a um estado de hiperpolarização, que mantém a célula miocárdica na fase de repouso por um tempo maior. Nesta fase, mesmo que surjam focos ectópicos a célula não iniciará um novo potencial, o que impede que uma arritmia seja desencadeada⁶⁰.

Isso pode ser benéfico por exemplo, durante o processo de isquemia. Pois sob esta condição, o potencial de repouso da membrana das células na fronteira da zona isquêmica sobe lentamente e caso uma dessas células atinjam um limiar de potencial de ação durante um ponto vulnerável do ciclo cardíaco (fase de repouso), uma arritmia poderá ser desencadeada. Na presença de ω -3, com a inibição dos canais iônicos de Na, Ca e K as células que desencadeariam arritmias não conseguem desenvolver potenciais de ação¹⁴.

A suplementação com os ácidos graxos ω -3 por via oral, ainda diminuem a frequência cardíaca em repouso e após exercício e aumentam a variabilidade da frequência cardíaca, fatores muito importantes para se controlar arritmias, pois a maioria das arritmias fatais se desenvolvem em frequências cardíacas elevadas¹⁴.

Outros pesquisadores também investigaram o uso do ω -3 e a prevenção de arritmias. Uma revisão de artigos⁶¹ avaliando a utilização de ω -3 em modelos animais de arritmia chegou a síntese de que a suplementação com ácidos ω -3, EPA e DHA, foi capaz de evitar episódios de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular após isquemia.

Quando comparado o efeito antiarrítmico do ω -3 ao de fármacos betabloqueadores (sotalol e amiodarona) em humanos após cirurgia de revascularização miocárdica, observou-se que a suplementação também reduziu o risco de desenvolvimento de arritmias fatais como a fibrilação atrial (FA)⁶².

Nos cães portadores de cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, a suplementação com óleo de peixe (780mg de EPA e 497mg de DHA por dia) reduziu significativamente o número de complexos ventriculares prematuros. Os pesquisadores

sugeriram que um determinado limiar de ácidos graxos ω -3 precisa ser alcançado para que ocorram mudanças nas frequências de arritmias⁵⁸.

A suplementação com ω -3 ainda é relacionada ao controle de dislipidemias. Alguns estudos indicam que o seu uso pode atuar reduzindo os níveis de colesterol e triglicérides. A IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias⁶³ relata que existe uma relação dose-dependente entre o consumo de ácidos graxos ω -3 e os níveis de triglicérides, apoiados por estudos clínicos que mostram uma redução de 25% a 30%⁶⁴.

Em ratos, dietas ricas em ω -3 reduziram os níveis de colesterol. Os autores sugeriram que essa diminuição se deu pelo aumento da transferência de colesterol para a bile, e sua eliminação⁶⁵. Em humanos, outro estudo⁶⁶ comparou os efeitos a longo prazo de uma dieta de pescadores, a base de peixes ricos em ω -3, e encontrou níveis de colesterol plasmático e de triglicérides 37% menores.

Em cães saudáveis, suplementados com cápsulas de ω -3, observou-se uma redução significativa nos níveis de colesterol, já as dosagens de triglicérides foram inferiores somente no grupo de fêmeas¹².

Os ácidos graxos ω -3 também atuam sobre a modulação da pressão arterial (PA). Acredita-se que os mecanismos envolvidos estejam relacionados à diminuição da produção de eicosanoides gerados a partir do ω -6, que possuem efeitos vasoconstritores, aliados ao aumento da produção de eicosanoides a partir do ω -3, com efeitos vasodilatadores⁵⁰. A ação destes eicosanoides associado a liberação de óxido nítrico, mediada possivelmente pela incorporação de ω -3 à membrana celular, promove o relaxamento do músculo liso vascular⁶⁷.

Diante de todos esses efeitos benéficos, o ω -3 tem sido reconhecido como cardioprotetor. Não há um único modo de ação, mas sim uma associação de fatores que resultam na alteração das membranas celulares, regulação de fatores de transcrição, metabolismo e formação de eicosanoides, promovendo os efeitos antiinflamatório, antiarrítmico, antitrombótico e antidislipidêmico^{48,68}. Entretanto, não existem ainda estudos clínicos prospectivos avaliando os efeitos da suplementação com ω -3 em cães portadores de DVM.

2.8. Prognóstico e sobrevivência

Apesar da DVM ser a doença cardiovascular mais comum em cães, existem poucos estudos avaliando a história natural e os fatores de risco para a determinação de prognóstico e progressão. Alguns fatores de risco estão associados à progressão da doença ou

morte e incluem idade, gênero, grau do sopro cardíaco, grau de prolapso valvar, gravidade das lesões valvares, grau de regurgitação valvar mitral, grau de aumento de AE, gravidade da hipertrofia excêntrica, ruptura de cordas tendíneas e aumento da concentração de peptídeos natriuréticos¹.

Os cães com doença pré-clínica possuem um prognóstico favorável. Mais de 70% dos cães assintomáticos permanecem vivos ao final de seis anos de observação¹. Outro estudo, relatou sobrevida média de $19,5 \pm 13,2$ meses e os fatores associados à mortalidade foram idade, FC acima de 140bpm, dispneia, presença de arritmias, estágio da doença, e principalmente a relação entre o AE/Ao⁶⁹.

Para pacientes assintomáticos em estágio B1 e B2, o tempo médio de vida foi de 588 dias, variando entre 75 e 55 meses. Durante o período de observação, a mortalidade geral foi de 27%, com morte de origem cardíaca atingindo 11% deste percentual. A relação AE/Ao também mostrou efeito prognóstico negativo, assim como a presença de síncope⁷⁰.

Quando comparados os estágios B2 e C observa-se um menor tempo de sobrevida nos cães classificados em C, além de maior ocorrência de complicações em virtude da doença, como o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Um gradiente de refluxo da tricúspide acima de 55mmHg foram preditores de morte no grupo estudado⁷¹.

3. HIPÓTESE

A suplementação alimentar com ácidos graxos ω -3 em cães portadores de doença valvar mitral contribui para uma progressão mais lenta da doença, por meio de seus efeitos antiinflamatórios, antiarrítmicos, antidislipidêmicos e modulação da FC e PA.

4. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos benéficos da suplementação dietética com ácidos graxos ω -3, bem como sua influência na evolução da doença, em cães com DVM adquirida.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar clinicamente os animais e sua evolução dentro dos estágios da doença (exame físico, estadiamento da insuficiência cardíaca congestiva, escore de condição corporal e escore de condição muscular);
- Avaliar parâmetros cardiovasculares dos cães suplementados com ω -3 por meio de exames eletrocardiográficos, ecocardiográficos, mensuração da PA, radiografia de tórax e dosagem de NT-proBNP;
- Avaliar parâmetros laboratoriais dos cães suplementados com ω -3 (hemograma, bioquímicas séricas e eletrólitos) e mensurar os biomarcadores inflamatórios (TNF- α , IL-1, IL-6, proteína C-reativa).

REFERÊNCIAS

1. Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:93-101.
2. Chamas PPC, Saldanha IRR, Costa RLO. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães. *J Health Sci Inst.* 2011;29(3):214-7.
3. Ware WA. In: Nelson RW, Couto GC. *Medicina Interna de Pequenos Animais.* 5ed. São Paulo: Elsevier; 2015. p.115-23.
4. Borgarelli M, Haggstrom J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet Clin Small Anim.* 2010;40:651-63.
5. Abbott JA. Acquired valvar disease. In: Tilley LP, Smith Jr FWK, Oyama MA, Sleeper MM. *Manual of canine and feline cardiology.* 4ed. Canada: Saunders Elsevier; 2008. p.110-38.
6. Ware, WA. Acquired valve disease. In: Ware, WA. *Cardiovascular disease in small animal medicine.* London: Manson Publishing Ltd; 2007. p.263-79.
7. Uechi M. Mitral valve repair in dogs. *J Vet Cardiol.* 2012;14:185-92.
8. Freeman LM, Rush JE. Nutritional Management of cardiocascular disease. In: Fascetti AJ, Delaney SJ. *Applied veterinary clinical nutrition.* West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. p.301-13.
9. Devi S, Jani RG. Review on nutritional management of cardiac disorders in canines. *Vet World.* 2009;2(12):482-5.
10. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(3):14-9.
11. Richardson ES, Iaizzo PA, Xiao YF. Electrophysiological mechanisms of the anti-arrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4:42-52.
12. Araújo MMG, Santos THY, Lourenço MLG, Takahira RK, Machado LHA, Carvalho LR. Avaliação de colesterol e triglicerídeos séricos em cães saudáveis suplementados com ômega n-3. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2012;64(6):1491-6.
13. Lottenberg AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(5):595-607.
14. Billman GE. Effect of dietary omega-3 polynsaturated fatty acids in heart rate and heart rate variability in animals susceptible or resistant to ventricular fibrillation. *Front Physiol.* 2012;3(71):1-10.
15. Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol.* 2012;14:103-26.

16. Aupperle H, Disatian S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol.* 2012;14:59-71.
17. Camacho AA. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da ICC. In: BELERIAN, G. C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. *Afecções Cardiovasculares em Pequenos Animais.* São Caetano do Sul: Interbook; 2003. p.21-217.
18. Hamlin RL. Pathophysiology of the failing heart. In: Fox PR, Sisson D, Sydney Moise N. *Textbook of canine and feline cardiology.* 2ed. London: W. B. Saunders Company; 1999. P.205-15.
19. Oyama MA. Heart failure. In: Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S. *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine.* 2ed. Wiley Authenticity Guarantee. 2010. p.121-41.
20. DeFrancesco TC. Maintaining fluid and electrolyte balance in heart failure. *Vet Clin Small Anim.* 2008;38:727-45.
21. Ferasin L, Crews L, Biller DS, Lamb KE, Borgarelli M. Risk factors for coughing in dogs with naturally acquired myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27:286-92.
22. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvar heart disease. *J Vet Intern Med.* 2009;23:1142-1150.
23. Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:127-48.
24. Bonagura JD, Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *J Small Anim Pract.* 2009;50(1):12-24.
25. Kim JH, Park HM. Usefulness of conventional and tissue doppler echocardiography to predict congestive heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29:132-40.
26. Hansson K, Haggstrom J, Kwart C. Read performance in radiographic diagnosis of signs of mitral regurgitation in cavalier king Charles spaniels. *J Small Anim Pract.* 2009;50(1):44-53.
27. Fonfara S, Loureiro J, Swift S, James R, Cripps P, Dukes-McEwan. Cardiac troponin I as marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J.* 2010;184:334-9.
28. Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M, Smith P, Little C, Attree S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract.* 2008;49:26-32.
29. Boswood A. Laboratory tests. In: Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S. *BSVA Manual of canine and feline cardiorespiratory medicine.* 2ed. Gloucester: BSVA; 2010. p. 60-66.

30. Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Carlos Sampedrano C, Gouni V, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2009;23:984-94.
31. Atkins CE, Haggstrom J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Cardiol.* 2012;14:165-84.
32. Kwart C, Haggstrom J, Pedersen HD, Hansson K, Eriksson A, Jarvinen AK, 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.* 2002;16:80-8.
33. Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V, Tissier R, Serres F, Sampedrano CC, et al. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med.* 2008;22:905-14.
34. Lombard CW, Jons O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvar disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006;42:249-261.
35. Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, et al. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med.* 2008;22:1124-35.
36. Boswood A, Haggstrom J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, et al. 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;30:1765-79.
37. Bernay F, Bland JM, Haggstrom J, Baduel L, Combes B, Lopez A, Kaltsatos VK. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2010;24:331-41.
38. Lefebvre HP, Ollivier E, Atkins CE, Combes B, Concordet D, Kaltsatos V, Baduel L. Safety of spironolactone in dogs with chronic heart failure because of degenerative valvar disease: a population-based, longitudinal study. *J Vet Intern Med.* 2013;27:1083-91.
39. Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, 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. *J Vet Intern Med.* 2013;27:1441-51.
40. Kroll FSA, Champion T, Lopes F, Brunetto MA, Camacho AA, Carciofi AC. A importância do sódio no manejo nutricional de cães e gatos cardiopatas. *MedVet - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação.* 2010;8(27):608-14.
41. Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, Brewer BP, Ross JN, Markwell PJ. Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med.* 2000;14:513-20.

42. Freeman LM, Rush JE, Markwell PJ. Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvar disease. *J Vet Intern Med.* 2006;20:1116-26.
43. Sanderson SL. Taurine and Carnitine in canine cardiomyopathy. *Vet Clin Small Anim.* 2006;36:1325-43.
44. Freeman LM. Interventional nutrition for cardiac disease. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(4):232-7.
45. Freeman LM, Rush JE, Cahalane AK, Paul MA, Kaplan M, Markwell PJ. Evaluation of dietary patterns in dogs with cardiac disease. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;223:1301-05.
46. Baldwin K, Bartges J, Buffington T, Freeman LM, Grabow M, Legred J, Ostwald Jr D. AAHA Nutritional assessment guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010;46:285-96.
47. Freeman LM. Feeding for two: nutrition for the cardiac patient with concurrent disease. [online] 2017. [acesso 04 dez 2017]. Disponível em: <https://ae39b25abd9fd8676b05-f288fbab77b35cb63e707ab35e121d66.ssl.cf1.rackcdn.com/410274.pdf>.
48. Freeman LM. Beneficial effects of ômega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *J Small Anim Pract.* 2010;51:462-70.
49. Manhezi AC, Bachion MM, Pereira AL. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. *Rer Bras Enferm.* 2005;61(5):620-9.
50. Casa Nova MA, Medeiros F. Recentes evidências sobre os ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-3 na doença cardiovascular. *Rev HUPE.* 2011;1(10):74-80.
51. Barbosa KBF, Volp ACP, Renhe IRT, Stringheta PC. Ácidos graxos das series ω -3 e 6 e suas implicações na saúde humana. *Nutrire.* 2007;32(2):129-45.
52. Raposo HF. Efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolismo de lipídeos e risco de aterosclerose. *Rev Nutr.* 2010;23(5):871-9.
53. Lee KW, Lip GYH. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Q J Med.* 2003;96:465-80.
54. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004;134:1806-11.
55. Barbalho SM, Bechara MD, Quesada KR, Goulart RA. Papel dos ácidos graxos ômega 3 na resolução dos processos inflamatórios. *Medicina.* 2011;44(3):234-40.
56. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers on inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43.
57. Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ, Ross JN, Meydani SN, Brown DJ, et al. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med.* 1998;12:440-8.

58. Smith CE, Freeman LM, Rush JE, Cunningham SM, Biourge V. Omega-3 fatty acids in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Internal Med.* 2007;21:265-73.
59. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2657-61.
60. Xiao YF, Sigg DC, Leaf A. The antiarrhythmic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: modulation of cardiac ion channels as a potential mechanism. *J Membrane Biol.* 2005;206:141-54.
61. Matthan NR, Jordan H, Chung M, Lichtenstein AH, Lathrop DA, Lau J. A systematic review and meta-analysis of the impact of ω -3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. *Metabol Clin Experim.* 2005;54:1557-65.
62. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, Ruvo E, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1723-8.
63. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. Sociedade Brasileira de Cardiologia: IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção de aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):1-19.
64. Suarez-Mahucha H, Francisco A, Beirão LH, Block JM, Saccol A, Pardo-Carrasco S. Importância de ácidos graxos poli-insaturados presentes em peixes de cultivo e de ambiente natural para a nutrição humana. *Bol Inst Pesca.* 2002;28(1):101-10.
65. Balasubramaniam S, Simons LA, Chang S, Hickie. Reduction in plasma cholesterol and increase in biliary cholesterol by a diet rich in n-3 fatty acids in the rat. *J Lipid Res.* 1985;26:684-9.
66. Pauletto P, Puato M, Caroli MG, Casiglia E, Munhambo AE, Cazzolato G, et al. Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fish-diet and vegetarian villagers in Tanzania: the Lugalawa study. *Lancet.* 1996;348:784-8.
67. Mori TA. Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:842-6.
68. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2010;21:781-92.
69. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli A, Chiavegato D, Poggi, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med.* 2008;22:120-8.
70. Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, Savarino P, La Rosa G, Tarducci A, Haggstrom J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med.* 2012;26:69-75.

71. Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, Chiavegato D, Crosara S, Lamb K, et al. Prevalence and prognostic importance of pulmonar hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29:569-74.

CAPÍTULO 2. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO, CARDIOVASCULAR E LABORATORIAL DE CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL, SEM REMODELAMENTO, SUPLEMENTADOS COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3

CHAPTER 2. CLINICAL, CARDIOVASCULAR AND LABORATORY MONITORING OF DOGS WITH MITRAL VALVE DISEASE, WITHOUT REMODELING, SUPPLEMENTED WITH OMEGA-3 FATTY ACIDS

RESUMO

A doença valvar mitral (DVM) é a causa mais comum de doença cardíaca nos cães. A fase pré-clínica, assintomática e sem remodelamento cardíaco, é denominada estágio B1. A realização de exames clínicos, cardiovasculares e laboratoriais são utilizados para o acompanhamento dos pacientes. O manejo dietético pode contribuir para a redução da progressão da doença e manutenção da condição corporal. A suplementação com ômega 3 (ω -3) tem sido associada a ação antiinflamatória, modulação da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca e efeito antiarrítmico. O objetivo do estudo foi acompanhar os efeitos da suplementação com ω -3 em cães portadores de DVM estágio B1. Assim, 8 cães receberam alimento seco suplementado com ω -3 e foram acompanhados trimestralmente durante 12 meses por meio de exames clínicos, cardiovasculares e laboratoriais, incluindo dosagens de mediadores inflamatórios e NT-proBNP. O ritmo cardíaco predominante foi a arritmia sinusal respiratória, ocorreram poucos episódios de complexos atriais prematuros, *sinus arrest* e bloqueios atrioventriculares (1° e 2° graus). Observou-se redução no número de eventos arrítmicos na avaliação Holter. Os valores de NT-proBNP foram compatíveis com a presença de doença cardíaca leve sem ICC. Os demais parâmetros foram semelhantes ao longo de todo o estudo. Conclui-se que cães com DVM estágio B1, suplementados com ω -3, mantiveram ao final de um ano, ausência de frêmito na auscultação cardíaca, manutenção da condição corporal e das dosagens dos marcadores inflamatórios, bem como redução do número de arritmias.

Palavras-chave: óleo de peixe, assintomático, eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, canino

ABSTRACT

Mitral valve disease (MVD) is the most common cause of heart disease in dogs. The pre-clinical phase, asymptomatic and without cardiac remodeling, is called stage B1. Clinical, cardiovascular and laboratory tests are used to follow up patients. Dietary management may contribute to the reduction of disease progression and maintenance of body condition. Omega 3 (ω -3) supplementation has been associated with anti-inflammatory action, modulation of blood pressure (BP) and heart rate and antiarrhythmic effect. The objective of the study was to monitor the effects of ω -3 supplementation in dogs with stage B1 MVD. Thus, 8 dogs received dry food supplemented with ω -3 and were followed every three months for 12 months by clinical, cardiovascular and laboratory tests, including dosages of inflammatory mediators and NT-proBNP. The predominant heart rhythm was respiratory sinus arrhythmia, there were few episodes of premature atrial complexes, sinus arrest and atrioventricular blocks (1st and 2nd degree). There was a reduction in the number of arrhythmic events in the Holter evaluation. The NT-proBNP values were compatible with the presence of mild heart disease without CHF. The other parameters were similar throughout the study. It was concluded that dogs with MVD stage B1, supplemented with ω -3, maintained at the end of one year, absence of tremor in cardiac auscultation, maintenance of body condition and dosage of inflammatory markers, as well as reduction in the number of arrhythmias.

Key words: fish oil, asymptomatic, electrocardiogram, echocardiogram, canine

1. INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral (DVM) é causa mais comum de morbidade e mortalidade cardíaca entre os cães. Trata-se de uma doença crônica, em que inicialmente os pacientes apresentam-se assintomáticos¹. O estágio B1, segundo a classificação proposta pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM), corresponde a fase pré-clínica caracterizada pela ausência de sinais clínicos e de remodelamento miocárdico, quando o tratamento farmacológico ainda não é recomendado². A avaliação clínica, aliada a realização de exames cardiovasculares e laboratoriais são utilizados para acompanhamento desses pacientes³.

Sabe-se que ao longo da progressão da doença poderão surgir sinais de remodelamento e desenvolvimento de insuficiência cardíaca⁴. O manejo dietético pode auxiliar na desaceleração da progressão da doença, bem como atuar na manutenção da condição corporal⁵. A suplementação com ácidos graxos ômega 3 (ω -3) tem ganhado atenção, uma vez que são produzidos a partir de sua metabolização, substâncias com atividade antiinflamatória⁶ e sabe-se que a inflamação é um dos fatores que levam a perda de massa magra nos pacientes cardiopatas⁷. Ainda são descritos outros efeitos benéficos como, a modulação da pressão arterial e frequência cardíaca⁸, a prevenção de arritmias e melhora no remodelamento miocárdico⁹.

Diante destes benefícios, o objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com ácidos graxos ω -3 em cães portadores de DVM estágio B1, por meio de exames clínicos, cardiovasculares e laboratoriais, dosando mediadores inflamatórios e biomarcador cardíaco.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Local de experimentação

O estudo experimental foi realizado no Laboratório de Cardiologia do Hospital Veterinário (HV) da Escola de Veterinária e Zootecnia (EVZ) da Universidade Federal de Goiás (UFG) e nos laboratórios LEAC (Laboratório Especializado em Análises Científicas – São Paulo – SP) e IDEXX (São Paulo – SP).

2.2. Animais e tempos experimentais

Foram incluídos no estudo 12 cães portadores de DVM estágio B1. Os critérios de inclusão foram presença de sopro sistólico em uma ou ambas válvulas atrioventriculares, exame radiográfico sem evidência de remodelamento cardíaco ($VHS \leq 10,5$ vértebras) e ausência de alterações pulmonares sugestivas de ICC e exame ecodopplercardiográfico mostrando presença de regurgitação e espessamento de folhetos valvares atrioventriculares, relação AE/Ao menor que 1,6 e diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado (DIVEDN) menor que 1,7. Foram excluídos os cães que haviam recebido previamente suplementação com ω -3 e os portadores de outras doenças sistêmicas. Após analisados os pré-requisitos para participação no projeto os tutores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A).

Após a inclusão no estudo, os cães foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de forma duplo-cega. O grupo controle recebeu alimento seco PremieRpet[®] para cães cardiopatas sem a suplementação com ω -3 e o grupo tratado recebeu o mesmo alimento com a suplementação com ω -3 nas doses médias de 54,2mg/kg de EPA e 40,65mg/kg de DHA. No grupo controle foram incluídos quatro cães, com média de idade de 8,75 anos e média de peso de 5,83kg, sendo três fêmeas e um macho, das raças Teckel, Yorkshire terrier, Poodle e Maltês. No grupo ω -3 foram incluídos oito cães, com média de idade de 11,25 anos e 6,39kg em média, sendo duas fêmeas e seis machos, três da raça Pinscher, três sem raça definida, um Shih tzu e um Teckel.

O estudo foi prospectivo, os animais foram acompanhados ao longo de um ano a partir da inclusão no grupo experimental. As avaliações foram realizadas na primeira visita (T0), e com três (T3), seis (T6), nove (T9) e doze (T12) meses após o início do tratamento dietético. As dosagens do biomarcador cardíaco e mediadores inflamatórios foram realizadas no T0, T3 e T9. Após a primeira avaliação (T0) dois tutores desistiram de seguir no estudo e dois morreram após a infecção por hemoparasitas, todos eles haviam sido incluídos no grupo controle. Assim, o estudo seguiu apenas com cães do grupo ω -3.

Toda a metodologia empregada obedeceu aos preceitos da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório e foi previamente submetida à análise e aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFG sob protocolo 094/14 (ANEXO B).

2.3. Avaliação clínica

Foram avaliados o estado de consciência, a hidratação, o tempo de preenchimento capilar (TPC) e a coloração das mucosas. A hidratação foi mensurada pelo turgor cutâneo, a coloração das mucosas foi examinada por meio de inspeção das mucosas oculopalpebral e oral e o tempo de preenchimento capilar (TPC) foi medido por meio da compressão digital da região gengival.

Os parâmetros vitais frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e frequência de pulso (FP) foram mensurados em batimentos por minuto (bpm), movimentos respiratórios por minuto (rpm) e pulsações por minuto (ppm), respectivamente. A temperatura retal foi medida utilizando-se termômetro digital (°C).

A condição corporal foi avaliada por meio da inspeção visual e palpação, classificando o animal segundo o ECC (em uma escala de um a nove). A avaliação do ECM foi realizada por meio do exame visual e palpação sobre os ossos temporais, escápulas, vértebras lombares e ossos pélvicos (em uma escala de um a quatro). As avaliações dos ECC e ECM foram estabelecidas por um único avaliador, segundo Baldwin et al.¹⁰

A auscultação cardíaca foi realizada nos focos de auscultação mitral, pulmonar, aórtico e tricúspide, identificando-se o grau do sopro. O sopro foi classificado em relação ao grau, de um a seis, como descrito por Camacho e Mucha¹¹. A auscultação pulmonar foi realizada em toda a região torácica, em ambos os lados, avaliando a presença de ruídos adventícios.

2.4. Avaliações da pressão arterial

A PA foi mensurada pelo método não-invasivo doppler vascular, utilizando-se o Parks Medical Ultrasonic Doppler 812[®] (Parks Medical, Estados Unidos) e esfigmomanômetro Henik Gamma G5 (Heine, Alemanha).

Em ambiente tranquilo e climatizado, os cães foram posicionados em decúbito lateral direito. O manguito foi acoplado na região radio-ulnar, abaixo da articulação do cotovelo no membro torácico esquerdo e o transdutor sobreposto à região palmar esquerda, próximo a articulação carpometacárpica. Para determinação do tamanho ideal do manguito foi medida a circunferência do membro torácico esquerdo (largura=40% da circunferência do membro e comprimento=1,5 vezes a circunferência do membro)^{12,13} (Figura 1).

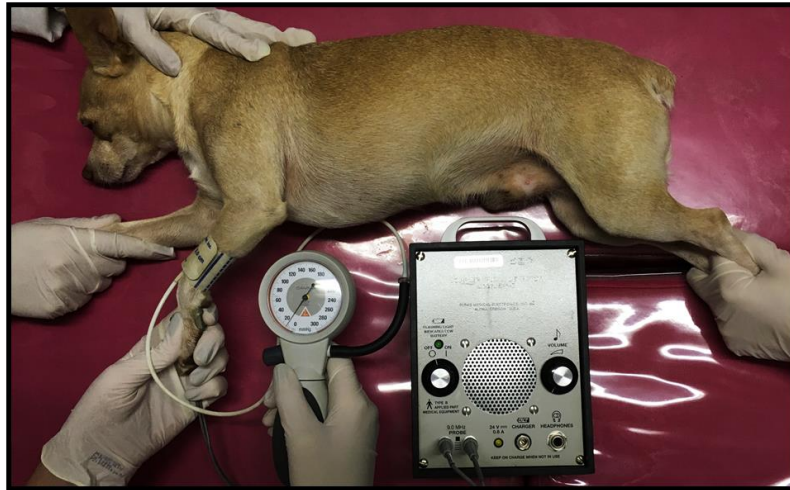


FIGURA 1 - Cão em decúbito lateral direito durante mensuração de pressão arterial não invasiva com aparelho doppler vascular.

Em cada avaliação foram obtidas cinco medições consecutivas da pressão arterial sistólica (PAS), descartando a maior e a menor mensuração e considerando como valor final a média aritmética das três mensurações restantes.

2.5. Avaliações eletrocardiográficas

Para a obtenção do eletrocardiograma ambulatorial (ECG), foi utilizado aparelho computadorizado – módulo de aquisição de ECG para computador/ECG-PC, versão 6.2 – revisão 1 Copyright© 1997-2011 - Tecnologia Eletrônica Brasileira –TEB, (Figura 2A) na velocidade de 50 mm/s, sendo os registros arquivados em um microcomputador.

Os animais foram contidos em decúbito lateral direito e em cada membro locomotor foi acoplado um eletrodo, assim como na região torácica (Figura 2B). Foram obtidos simultaneamente todas as derivações bipolares, unipolares e precordiais durante cinco minutos. As análises dos traçados foram realizadas na derivação DII, segundo a técnica descrita por Tilley¹⁴.



FIGURA 2 - A) Aparelho de eletrocardiografia computadorizada TEB, mostrando o traçado eletrocardiográfico na tela do computador. B) Cão em decúbito lateral direito, durante exame de eletrocardiografia ambulatorial.

A eletrocardiografia em 24 horas (Holter) foi realizada com o aparelho de “Holter” ECG Cardiolight® (Cardios – São Paulo) em duas derivações pré-cordiais (rV2 e V4). Eletrodos adesivos foram posicionados nos locais padronizados para as derivações precordiais rV2 e V4 (vermelho e preto do lado direito e branco e verde do lado esquerdo)¹⁵ na parede torácica, após tricotomia da região. Posteriormente, foram colocadas fitas do tipo esparadrapo sobre os eletrodos e atadura crepom envolvendo o tórax. O aparelho foi então fixado às ataduras e envolvido por outras ataduras (Figura 3). Foram registrados três canais eletrocardiográficos a partir destas derivações torácicas modificadas. As informações foram gravadas no cartão de memória do aparelho e posteriormente transferidas para o software de leitura para interpretação dos dados.



FIGURA 3 - Cadelas sendo preparadas para monitoração eletrocardiográfica dinâmica (Holter). A) Colocação dos eletrodos vermelho e preto no lado esquerdo do tórax; B) Colocação dos eletrodos branco e verde no lado direito do tórax; C) Ataduras fixando os cabos e o aparelho.

2.6. Avaliações ecodopplercardiográficas

O estudo ecodopplercardiográfico foi realizado utilizando o aparelho de ecodopplercardiografia (My Lab30Vet – Esaote/Pie Medical) e transdutor multifrequencial de 5,0/7,5MHz (Figura 4A). Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e posteriormente esquerdo, em uma mesa para ecocardiografia, seguindo-se da aplicação de gel acústico¹⁶ (Figura 4B).

Utilizando-se o transdutor e posicionando-o na janela paraesternal direita foram obtidas, no eixo longitudinal, as imagens das quatro câmaras e via de saída do VE e, no eixo transversal, as imagens ao nível dos músculos papilares, válvula mitral, válvula aórtica e pulmonar. A partir da janela paraesternal caudal esquerda, as imagens foram analisadas no eixo apical a partir dos cortes quatro e cinco câmaras¹⁷.



FIGURA 4 - A) Aparelho de ecodopplercardiografia (My Lab30Vet) e transdutor multifrequencial de 5,0/7,5 MHz do Laboratório de Cardiologia EVZ/UFG. B) Cão em decúbito lateral esquerdo com transdutor posicionado na janela paraesternal esquerda.

A avaliação qualitativa do coração foi obtida pelo modo bidimensional, fornecendo informações quanto ao movimento, anatomia cardíaca e relação espacial, bem como servindo de orientação para as imagens em modo M e para a mensuração da relação entre o AE e Ao, por meio do qual foi realizada análise quantitativa, em sístole e diástole, do diâmetro interno do ventrículo esquerdo (DIVE), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) e do septo interventricular (SIV), permitindo, assim, cálculos de índices funcionais como a fração de encurtamento (FS), fração de ejeção (FE)¹⁸.

Utilizando-se o modo doppler foram identificados os fluxos sanguíneos no coração e nos grandes vasos e quantificados quanto à direção, velocidade e turbulência, estabelecendo a presença ou ausência de insuficiência valvar decorrente de regurgitações. O doppler de fluxo em cores permitiu uma melhor e mais adequada identificação e avaliação direta do fluxo sanguíneo, bem como auxiliou o posicionamento do cursor para a mensuração da velocidade do mesmo por meio de doppler pulsado¹⁷.

O doppler pulsado também foi utilizado para mensurar a função diastólica, a partir da obtenção das velocidades da onda E, da onda A e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As imagens obtidas por meio do doppler tecidual na altura do anel mitral em corte apical e da parede livre do ventrículo esquerdo em corte transversal, possibilitaram a avaliação quantitativa da velocidade de movimentação do miocárdio, e complementaram a avaliação da função diastólica¹⁶.

Os ecodopplercardiogramas foram realizados e analisados de acordo com os critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia e do Comitê de Ecocardiografia do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária^{16,19}.

2.7. Avaliações radiográficas do tórax

Os exames radiográficos do tórax foram realizados utilizando o aparelho de Raios-X fixo, da marca Philips modelo KL.74/20.40 (Philips Healthcare®, Biassono, Itália), com capacidade para 500mA. Foram empregados cassetes radiográficos da marca Fuji IP *cassette type* CC. Os cassetes foram lidos em reveladora computadorizada da marca Fujifilm, modelo CR-IR (Fujifilm Corporation, Tóquio, Japão).

Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito para realização de projeção látero-lateral direita, em decúbito lateral esquerdo, para a obtenção da projeção látero-lateral esquerda e em decúbito dorsal, para projeção ventrodorsal. A análise da silhueta cardíaca foi realizada pelo método de mensuração *Vertebral Heart Size*, descrito por Buchanan e Bucheler²⁰.

As alterações de radiopacidade pulmonar foram avaliadas segundo Berry²¹, descrevendo-se achados sugestivos de alterações senis e de acúmulos de líquidos (padrão vascular, padrão intersticial e padrão alveolar) indicativos de edema pulmonar, avaliando-se também o espaço pleural quanto ao acúmulo de líquidos indicativos de efusão pleural.

2.8. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica

Foram coletados por venopunção jugular 6,0ml de sangue, após jejum alimentar de 12 horas, 0,5 mililitros foram destinados ao hemograma e receberam o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) a 10%. Os outros 5,5 mililitros de sangue, sem anticoagulante, foram centrifugados a 3000 rotações por minuto (rpm) durante 5 minutos, para separação do soro e posteriormente foram divididos e acondicionados em tubos de *ependorf*. A determinação do volume globular foi realizada por microcentrífuga, as contagens globais de hemácias, plaquetas e leucócitos e as dosagens de hemoglobina foram realizadas por meio de equipamento automático (ABC 7 Vet Animal Blood Counter®) e as contagens diferenciais dos leucócitos foram realizadas em 100 células, em esfregaços de sangue corados por corante de rotina (Panotico rápido®).

As dosagens séricas das enzimas alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL e LDL) e determinação das concentrações de ureia e creatinina foram realizadas por meio de método cinético ou colorimétrico utilizando reagentes comerciais padronizados (Biotécnica®; Doles®) em equipamento de bioquímica automática (Wiener Lab® modelo CM 250). A análise dos

eletrólitos potássio, sódio e cloro foram feitas por meio do aparelho de gasometria (Roche® modelo Cobas b 121) utilizando-se padrão de calibração específico.

2.9. Dosagens dos marcadores inflamatórios

As amostras foram congeladas a -80°C em nitrogênio líquido até o momento da análise. Posteriormente foram transportadas em gelo seco até o laboratório LEAC (Laboratório Especializado em Análises Científicas Ltda. – São Paulo), onde as análises foram realizadas.

As dosagens foram realizadas nos T0, T3 e T9 por ensaio imunoenzimático (ELISA) e a leitura foi realizada na Leitora Stat Fax modelo 2100 (Awareness Technology) em programa MultiCalc. Para análise da interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi utilizado o kit *Multiplex Canine Cytokine Magnetic Bead Panel* CYTOMAG-90K-02 canino (Millipore – St Charles- Missouri – Estados Unidos). As dosagens de proteína C reativa (PCR) foram realizadas utilizando-se o kit ECA0006-PCR canino (Wuhan Fine Biological Technologic Co – China). As dosagens de interleucina 1 β (IL-1 β) foram feitas utilizando-se o kit E-ELC-IL1B canino (RayBiotech /Norcross – Estados Unidos).

2.10. Dosagens do biomarcador cardíaco

As amostras foram congeladas a -80°C em nitrogênio líquido foram transportadas em gelo seco até o laboratório IDEXX, onde as análises foram realizadas.

As dosagens do NT-proBNP foram realizadas nos T0, T3 e T9 utilizando-se a técnica de imunoenensaio em placa espécie-específico Cardiopet (IDEXX Laboratories, Maine, EUA) lidas em leitora de placas Emax (Molecular Devices) em um software próprio desenvolvido pela IDEXX. As amostras foram processadas em duplicata após validação com a curva de calibração.

2.11. Análise estatística

Para a análise das variáveis qualitativas foi realizada estatística descritiva com dados apresentados em percentagem. Para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, já que os dados não apresentaram distribuição normal, comparando-as as

medianas em relação aos tempos, apresentadas em média e desvio padrão. Adotou-se nível de significância de 0,05 para identificar diferenças significativas.

3. RESULTADOS

3.1. Avaliação clínica

Todos os cães apresentaram estado de consciência, coloração de mucosas, turgor cutâneo e TCP normais. Em relação aos parâmetros FC, FR, FP e temperatura não foram observadas diferenças estatísticas entre os tempos (Tabela 1).

TABELA 1 – Médias e desvio padrão dos parâmetros clínicos de cães com doença valvar mitral estágio B1 submetidos a suplementação com ômega-3 ao longo de um período de 12 meses.

Variáveis	Tempos	ω-3 (n=8)							
FC (bpm)	T0	124,00	±	25,00	FP (ppm)	T0	105,00	±	24,00
	T3	135,00	±	22,00		T3	108,00	±	18,00
	T6	142,00	±	32,00		T6	132,00	±	29,00
	T9	134,00	±	31,00		T9	113,00	±	19,00
	T12	136,00	±	31,00		T12	110,00	±	20,00
FR (mpm)	T0	71,00	±	56,00	Temperatura (°C)	T0	38,50	±	0,50
	T3	56,00	±	34,00		T3	38,70	±	0,30
	T6	49,00	±	28,00		T6	38,60	±	0,40
	T9	43,00	±	20,00		T9	38,50	±	0,70
	T12	40,00	±	12,00		T12	38,70	±	0,40

Onde: FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória, FP: frequência de pulso. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

Na auscultação cardíaca foram encontradas bulhas rítmicas e normofonéticas com presença de sopro sistólico em foco mitral. Na Figura 5 estão apresentados os graus de sopro auscultados no foco mitral. Inicialmente dois cães apresentaram sopro grau 2/6; três sopro grau 3/6 e três sopro grau 4/6. Ao final do estudo (T12) um cão teve sopro grau 2/6; quatro cães sopro grau 3/6 e três sopro grau 4/6. Nenhum paciente apresentou frêmito (sopros 5/6 e 6/6). Na auscultação dos campos pulmonares não foram identificados ruídos adventícios.

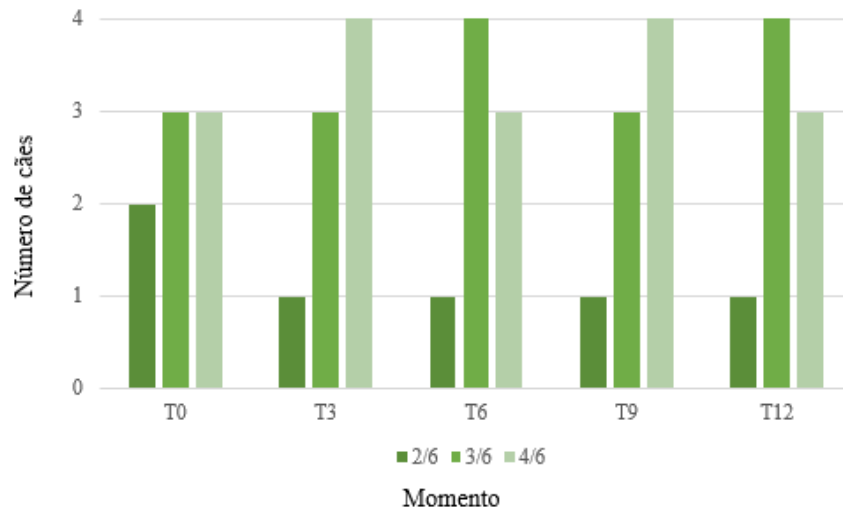


FIGURA 5 – Representação gráfica dos graus de sopro auscultados no foco mitral de cães portadores de doença valvar mitral estágio B1, recebendo alimento com ω -3 ao longo de 12 meses. À direita grau de sopro no foco mitral e à esquerda frequência de ocorrência.

Considerando o ECC, havia na primeira avaliação (T0) três de cães com escore 5/9 e cinco com escore 6/9. Ao término dos 12 meses (T12), um cão apresentou ECC 4/9, dois ECC 5/9, quatro ECC 6/9 e um ECC 7/9 (Figura 6).

Em relação ao ECM, nenhum dos cães apresentaram perda de massa magra. Quando avaliada a evolução dentro dos estágios da ICC, apenas um cão evoluiu no T12 para o estágio B2.

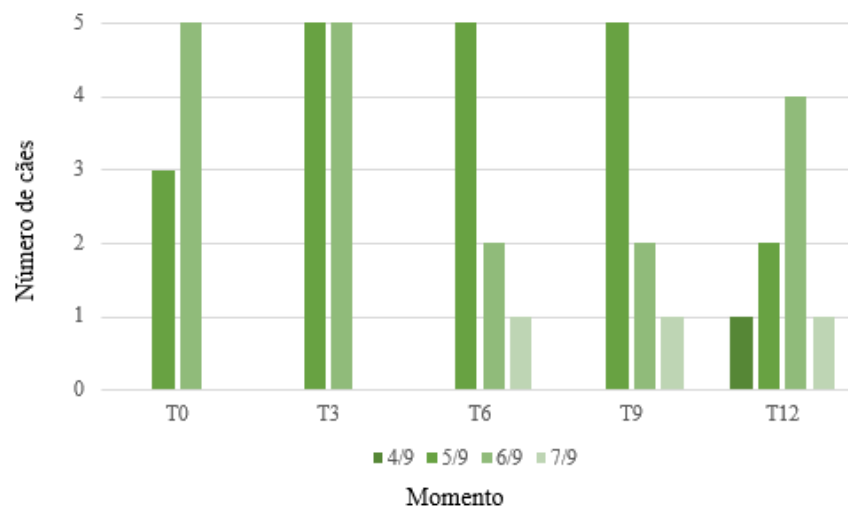


FIGURA 6 – Representação gráfica dos escores de condição corporal apresentados pelos cães portadores de doença valvar mitral estágio B1, recebendo alimento com ω -3 ao longo de 12 meses. À direita escores de condição corporal e à esquerda frequência de ocorrência.

3.2. Avaliações da pressão arterial

Não houve diferença estatística entre os tempos para os valores de PAS (Apêndice A). A média do T0 ($139,6 \pm 22,2\text{mmHg}$) foi semelhante à do T12 ($130,0 \pm 19,5\text{mmHg}$).

3.3. Avaliações eletrocardiográficas

O ritmo cardíaco predominante foi a arritmia sinusal respiratória (ASR), presente em 87,5% dos cães nos T0, T3 e T6, em 75% deles no T9 e em 100% no T12. Ainda foram identificados ritmo sinusal (12,5% no T3 e T6 e 25% no T9) e taquicardia sinusal (12,5% no T0).

Não houve diferença estatística para os parâmetros eletrocardiográficos FC (bpm), P (ms), PR (ms), QRS (ms), QT (ms), QTc (ms), P (mV), R (mV), ST (mV), eixo elétrico e morfologia das ondas T (Apêndice B).

Observou-se baixa ocorrência de arritmias. Apenas 12,5% dos cães apresentaram complexos atriais prematuros (CAP) (T0 e T3), 12,5% bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau (T6, T9 e T12) e 12,5% BAV de 2º grau (T6) (Figura 7). Também ocorreram episódios de *sinus arrest*, 12,5% deles no T0, 25% no T6, 12,5% no T9 e 37,5% no T12.

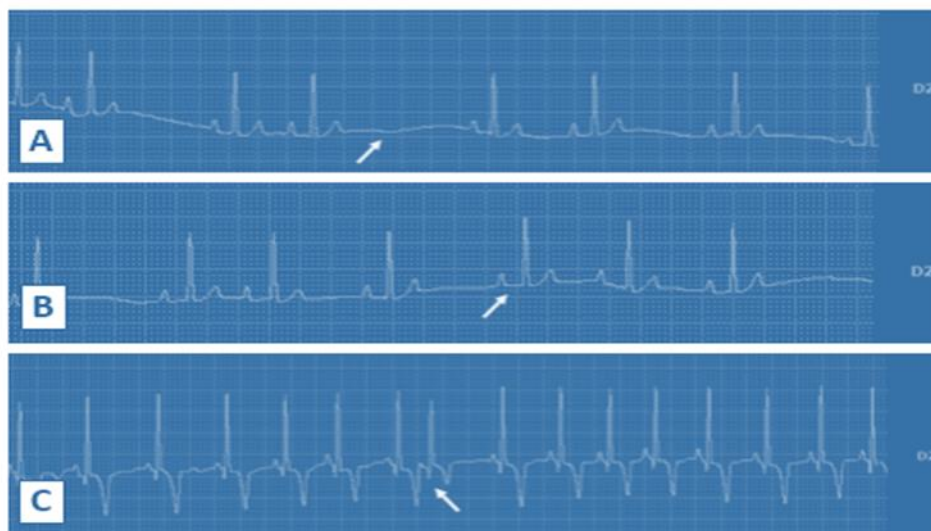


FIGURA 7 - Traçados eletrocardiográficos de cães portadores de doença valvar mitral. A) *Sinus arrest*; B) Bloqueio atrioventricular de 1º grau; C) Complexo atrial prematuro.

Na avaliação eletrocardiográfica em 24 horas (sistema Holter) as variáveis número de QRS, FC mínima, FC máxima, FC média e número de pausas não apresentaram

diferenças estatísticas entre os tempos (Apêndice C). Os animais apresentaram poucos eventos arrítmicos, sendo os CAP isolados os mais frequentes (Apêndice D).

3.4. Avaliações ecodopplercardiográficas

O exame ecodopplercardiográfico realizado em modo bidimensional evidenciou degeneração e espessamento dos folhetos valvares com presença de regurgitação nas válvulas mitral, tricúspide ou ambas de todos os cães.

Não foram observadas diferenças estatísticas nas medidas ecodopplercardiográficas obtidas em modo bidimensional e modo M (Apêndice E), doppler pulsado (Apêndice F) e doppler tecidual (Apêndice G). Porém, um dos cães no T12 apresentou aumento isolado de AE.

3.5. Avaliações radiográficas do tórax

Não houve diferença estatística entre tempos para a medida de VHS (T0 – $10,3 \pm 0,3$ vértebras e T12 – $10,2 \pm 0,6$ vértebras). Todos os cães apresentaram padrão pulmonar senil. Quando se analisou o aumento de câmaras isoladas, apenas um animal, no T12, passou a apresentar aumento de AE.

3.6. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica

Os exames hematológicos e bioquímicas séricas não apresentaram diferenças estatísticas entre os tempos (Apêndices H e I). Os metarrúbricitos, reticulócitos ou metamielócitos não foram encontrados nas análises.

3.2. Dosagens dos marcadores inflamatórios

Os resultados obtidos após a análise estatística das dosagens dos marcadores inflamatórios são apresentados na Tabela 2. Não foram encontradas diferenças significativas entre os tempos.

TABELA 2 – Concentrações médias de marcadores inflamatórios de cães estágios B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	ω -3 (n=8)					
IL-1β	T0	37,50	\pm 23,90	TNF-α	T0	23,60	\pm 38,40
	T3	81,20	\pm 62,90		T3	20,40	\pm 23,70
	T9	79,50	\pm 51,50		T9	23,90	\pm 24,90
IL-6	T0	41,00	\pm 40,80	PCR	T0	44,30	\pm 24,90
	T3	42,00	\pm 17,00		T3	42,30	\pm 21,30
	T9	40,00	\pm 17,70		T9	44,70	\pm 13,80

Onde: IL-1 β : interleucina 1 β ; IL-6: interleucina 6; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; PCR: proteína C reativa. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

3.3. Dosagens do biomarcador cardíaco

As dosagens do biomarcador NT-proBNP não diferiram estatisticamente dentro dos tempos (T0 - 869,8 \pm 819,9 pmol/L; T3 - 864,8 \pm 519,1 pmol/L; T9 - 1158,0 \pm 788,7pmol/L).

4. DISCUSSÃO

Os cães classificados em estágio B1, ou seja, com doença leve, não apresentaram desidratação ou alteração na coloração de mucosas e na auscultação pulmonar, assim como observado em cães portadores de DVM com doença leve sem sinais de ICC²². Na auscultação cardíaca foram identificados sopros sistólicos, que variaram do grau 2/6 ao 4/6. A intensidade do sopro audível relaciona-se ao grau de acometimento valvar e à severidade da doença, deste modo, sopros de graus 2/6 estão relacionados a uma leve degeneração valvar, já os de graus 3/6 e 4/6 podem variar quanto a gravidade da doença²³. A ausência de frêmito, ou seja, de sopros classificados nos graus 5/6 e 6/6, confirmam a presença de doença leve a moderada, já que estas classificações se relacionam à um grave acometimento valvar e a maior severidade da doença²³.

Os parâmetros clínicos FC, FP e temperatura não se alteraram ao longo do estudo e estiveram dentro dos limites considerados normais para cães. A FC pode variar entre 60-180bpm nos cães de pequeno porte²⁴ e seus valores devem se correlacionar com a FP, já que para cada batimento cardíaco é gerado um pulso palpável¹¹. As FR encontradas foram superiores ao intervalo normal para cães em repouso (18-36rpm)²⁴, entretanto observou-se que grande parte deles apresentaram momentos de agitação durante a avaliação clínica.

Observou-se uma maior porcentagem de cães dentro dos ECC 5/9 e 6/9, considerados ideais para cães cardiopatas²⁵. Nenhum deles apresentou perda de massa

muscular, avaliada por meio do ECM. A manutenção da condição corporal deve ser monitorada por meio dos ECC e ECM¹⁰ desde o início do desenvolvimento da DMV, pois sabe-se que com o avançar da doença serão desencadeadas a produção de citocinas inflamatórias que podem levar ao desenvolvimento de caquexia cardíaca^{5,26}, condição que torna o prognóstico mais desfavorável²⁵. A manutenção nas concentrações dos marcadores inflamatórios associados aos ECC e ECM normais, evidenciam a ausência de caquexia cardíaca nos cães.

Os valores de PAS obtidos com o doppler vascular foram normais em todos os tempos^{27,28}. São relatados na literatura um pequeno efeito hipotensor após a suplementação com ω -3 em humanos^{8,29}, entretanto este efeito não foi observado no presente estudo.

Houve uma predominância de ASR nas avaliações eletrocardiográficas ambulatoriais, ritmo considerando normal nos cães³⁰. Junto a este ritmo observaram-se em baixa ocorrência, *sinus arrest* e os bloqueios atrioventriculares (BAV), arritmias associadas a momentos de bradicardia, mediados pelo sistema nervoso parassimpático³¹. Estudos realizados com cães suplementados com ω -3 observaram uma redução na FC e um aumento em sua variabilidade, estes efeitos foram relacionados a um possível aumento no tônus parassimpático^{32,33}. A predominância deste ritmo, junto a tendência de redução da FC e ocorrência destas arritmias podem estar associadas à suplementação com ω -3. Foram encontrados em pequeno número CAP. Em estudo realizado com cães saudáveis e cães com DVM assintomáticos³⁴, também foram encontrados em pequeno número esta arritmia supraventricular.

As avaliações ecodopplercardiográficas mostraram presença de espessamento e regurgitação valvar em todos os cães, estas alterações caracterizam as lesões que se desenvolvem na DMV³⁵. Não foram observados aumento atrial¹⁶, hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo¹⁸ ou aumento do VHS²⁰ (radiográficas torácicas) confirmando a ausência de remodelamento miocárdico nos cães classificados em estágio B1. As médias das medidas obtidas com o modo doppler pulsado e doppler tecidual também foram normais^{18,35}, mostrando ausência de disfunção diastólica nos cães.

As concentrações do NT-proBNP foram semelhantes nos tempos mensurados. Valores séricos acima de 445pmol/L caracterizam a presença de cardiopatia³⁶, assim como encontrado no presente estudo. Os autores sugerem que quanto maior as concentrações deste biomarcador maior a probabilidade do desenvolvimento de ICC, assim cães com dosagens entre 500 e 1000pmol/L tem grande possibilidade de serem portadores de cardiopatia³⁷. No

presente estudo as médias encontradas variaram entre 864,4 a 1158,0pmol/L, caracterizando também a presença de cardiopatia, sem risco de desenvolvimento de ICC.

Nas dosagens dos mediadores inflamatórios as concentrações se mantiveram semelhantes com o avançar do tratamento. A produção de IL-1, IL-6, TNF- α e PCR, normalmente é induzida por inflamação sistêmica³⁸ e ocorre durante o desenvolvimento das cardiopatias e da insuficiência cardíaca³⁹. A suplementação com ω -3 foi associada a reduções nos níveis de IL-1, IL-6 e TNF- α em cães saudáveis e em cães portadores de cardiomiopatia dilatada^{40,41}. Apesar de não ter sido observado reduções em suas concentrações neste estudo, pode-se sugerir que a suplementação com ω -3 contribuiu para a manutenção dos níveis destes mediadores inflamatórios, protegendo os cães dos efeitos deletérios da inflamação.

Os cães do presente estudo permaneceram no estágio B1 durante todo o período de avaliações, à exceção de um, que apresentou aumento isolado de AE. O prognóstico da DMV está relacionado a alguns fatores, como a intensidade do sopro cardíaco, a gravidade da regurgitação valvar, a presença de remodelamento atrial e hipertrofia excêntrica ventricular, os níveis dos biomarcadores cardíacos e a presença de ICC. Levando-se em consideração que os cães classificados em estágio B1 apresentam um leve acometimento valvar, ausência de remodelamento atrial e ventricular e de sinais de ICC e níveis inferiores de NT-proBNP, o prognóstico é favorável, sendo relatado que mais de 70% deles apresenta sobrevida de pelo menos seis anos⁴.

5. CONCLUSÕES

Conclui-se que cães portadores de DVM estágio B1 suplementados com ω -3 mantiveram, ao final de 12 meses, ausência de frêmito na auscultação cardíaca, manutenção da condição corporal (ECC e ECM) e redução de arritmias na avaliação eletrocardiográfica em 24 horas. Além disso, as concentrações dos mediadores inflamatórios se mantiveram semelhantes durante os tempos avaliados. Como não houve comparação dos efeitos observados com um grupo controle, não foi possível associá-los exclusivamente à suplementação com ω -3.

REFERÊNCIAS

1. Borgarelli M, Haggstrom J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet Clin Small Anim.* 2010;40:651-63.
2. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvar heart disease. *J Vet Internal Med.* 2009;23:1142-1150.
3. Ware WA. In: Nelson RW, Couto GC. *Medicina Interna de Pequenos Animais.* 5ed. São Paulo: Elsevier; 2015. p.115-23.
4. Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:93-101.
5. Freeman LM, Rush JE. Nutritional Management of cardiocascular disease. In: Fascetti AJ, Delaney SJ. *Applied veterinary clinical nutrituin.* West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. p.301-13.
6. Casa Nova MA, Medeiros F. Recentes evidências sobre os ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-3 na doença cardiovascular. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto.* 2011;1(10):74-80.
7. Devi S, Jani RG. Review on nutritional management of cardiac disorders in canines. *Vet World.* 2009;2(12):482-5.
8. Freeman LM. Beneficial effects of ômega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *J Small Anim Pract.* 2010;51:462-70.
9. Richardson ES, Iaizzo PA, Xiao YF. Electrophysiological mechanisms of the anti-arrythmic effects of omega-3 fatty acids. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4:42-52.
10. Baldwin K, Bartges J, Buffington T, Freeman LM, Grabow M, Legred J, Ostwald Jr D. AAHA Nutritional assessment guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010;46:285-96.
11. Camacho AA, Mucha CJ. Semiologia do Sistema Circulatório de Cães e Gatos. In: Feitosa FLF. *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico.* 3ed. São Paulo: Roca; 2014. p.282-311.
12. Henik RA, Dolson MK, Wenzholz LJ. How to obtain a blood pressure measurement. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2005;20(3):144-50.
13. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Inter Med.* 2007;21(1):542-58.
14. Tilley LP. *Essentials of canine and feline eletrocardiography.* 4.ed. Philadelphia:Lea &Febiger. 1992; 470p.
15. Petrie JP. Practical application of holter monitoring in dogs e cats. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2005;20:173-81.

16. Kienle RD, Thomas GN. Ecocardiografia. In: Nyland T, Mattoon J. Ultrassom diagnóstico em pequenos animais. 2ed. São Paulo: Roca, 2005. cap.18. p.363-438.
17. Ware, WA. Acquired valve disease. In: Ware, WA. Cardiovascular disease in small animal medicine. London: Manson Publishing Ltd; 2007. p.263-79.
18. Boon JA. Veterinary echocardiography. 2ed. West Sussex: Wiley Blackwell, 2011. 632p.
19. Thomas WP, Garber CE, Jacobs GJ. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. The echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology. J Vet Intern Med. 1994;7(4):247-252.
20. Buchanan J, Bücheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. J Am Vet Med Assoc 1995; 206(2):194-199.
21. Berry CR. Interpreting small animal thoracic radiographs. NAVC Clinician's Brief. 2010;1:65-70.
22. Muzzi RAL, Muzzi LAL, Araújo RB, Lázaro DA. Doença crônica de valva mitral em cães: avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral. Arq Bras Med Vet Zootec. 2009;61:337-4.
23. Kittleson MD. Myxomatous atrioventricular valvar degeneration. In: Kittleson MD. Textbook of Cardiovascular Medicine. 3ed. St. Louis: Mosby DVD, 2006, 52p.
24. Feitosa FLF. Exame físico geral ou de rotina. In: Feitosa FLF. Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico. 3ed. São Paulo: Roca, 2014. p.77-102.
25. Freeman LM. Feeding for two: nutrition for the cardiac patient with concurrent disease. [online] 2017. [acesso 04 dez 2017]. Disponível em: <https://ae39b25abd9fd8676b05-f288fbab77b35cb63e707ab35e121d66.ssl.cf1.rackcdn.com/410274.pdf>.
26. Freeman LM. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. J Vet Intern Med. 2012;26:3-17.
27. Cabral RR, Ciasca BD, Oliveira VMC, Vaz-Curado AP, Larsson MHMA. Valores de pressão arterial em cães pelos métodos oscilométrico e doppler vascular. Arq Bras Med Vet Zootec. 2010;62:64-71.
28. Soares EC, Larsson MHMA, Yamato RJ. Chronic valvar disease: correlation between clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. Arq Bras Med Vet Zootec. 2005;57(4):436-41.
29. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. J Nutr Biochem. 2010;21:781-92.
30. Tilley LP, Smith Jr FWK. Electrocardiography. In: Tilley LP, Smith Jr MFWK, Oyama MA, Sleeper MM. Manual of Canine and Feline Cardiology. 4ed. Amsterdam: Elsevier, 2008. p.49-77.

31. Hulleman M, et al. Conduction disorders in bradyasystolic out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;106:113–9.
32. Billman GE, Nishijima Y, Belevych AE, Terentyev D, Xu Y, Haizlip KM, et al. Effects of dietary omega-3 fatty acids on ventricular function in dog with healed myocardial infarctions: in vivo and in vitro studies. *Am J Heart Circ Physiol*. 2010;298:H1219-28.
33. Billman GE. Effect of dietary omega-3 polynsaturated fatty acids in heart rate ond heart rate variability in animals susceptible or resistant to ventricular fibrillation. *Front Physiol*. 2012;3(71):1-10.
34. Oliveira MS, Muzzi RAL, Araújo RB, Muzzi LAL, Ferreira DF, Silva EF. Heart rate variability and arrhythmias evaluated with holter in dogs with degenerative mitral valve disease. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2014;66(2):425-32.
35. Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*. 2012;14:127-48.
36. Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of sérum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*. 2008;232:1496-503.
37. Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M, Smith P, Little C, Attree S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation og canina cardiac disease. *J Small Anim Pract*. 2008;49:26-32.
38. Abbas AK, Lichtman AH. Citocinas. In: Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia básica*. 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p.251-281.
39. Battistoni A, Rubattu S, Volpe M. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2012;157:160-8.
40. LeBlank CJ, Horohov DW, Bauer JE, Hosgood G, Mauldin GE. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*. 2008;69:486-93.
41. Porsani MYH, Muzzi RAL, Lima IG, Pereira CS, Kurth SMC. Uso da vitamina E e ômega 3 no tratamento de caquexia cardíaca secundária à insuficiência cardíaca congestiva. *J Bras Cienc Anim*. 2015;8:615-37.

CAPÍTULO 3. ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL, ESTÁGIOS B2 E C, SUPLEMENTADOS COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3

CHAPTER 3. CLINICAL AND LABORATORIAL ASPECTS OF DOGS WITH MITRAL VALVE DISEASE, STAGES B2 AND C, SUPPLEMENTED WITH OMEGA 3 FATTY ACIDS

RESUMO

A doença valvar mitral (DVM) é caracterizada clinicamente por um sopro sistólico, por isso a avaliação clínica é uma ferramenta que auxilia no diagnóstico e no acompanhamento da evolução da doença. Além dela, os exames laboratoriais são importantes, pois ocorre em maior frequência em cães idosos, nos quais podem estar presentes comorbidades. A suplementação com ômega 3 (ω -3) tem sido associada a melhora de fatores cardiovasculares, bem como à redução de mediadores inflamatórios e a manutenção do apetite e condição corporal. O objetivo do estudo foi avaliar a influência da suplementação com ω -3 em cães portadores de DVM, classes B2 e C, na evolução da doença e nos parâmetros clínicos e laboratoriais, bem como avaliar a percepção dos tutores quanto a qualidade de vida dos seus cães. Para tanto, 29 cães foram selecionados e acompanhados a cada três meses durante um ano. Houve aumento nos níveis séricos de IL-1 β , IL-6, TNF- α e proteína C-reativa, em maior amplitude no grupo controle, evidenciando o caráter inflamatório da doença. A suplementação manteve os cães nos escores de condição corporal desejados para cardiopatas e evitou a progressão da perda de massa magra. A evolução dentro dos estágios da doença foi menor no grupo tratado com ω -3, mantendo-os em estágios mais brandos e com menor risco de descompensação. Os parâmetros hematológicos, bioquímicos e dosagem de eletrólitos não foram alterados. A análise do questionário mostrou que o apetite, a prática de exercícios e a interação com seus tutores são muito importantes para a qualidade de vida dos cães. Concluiu-se que a suplementação com ω -3 é importante para a manutenção da condição corporal e a permanência dos cães em estágios mais brandos da doença, tornando-se benéfica para o controle da DVM.

Palavras-chave: óleo de peixe, escore de condição corporal, escore de condição muscular, degeneração valvar, qualidade de vida.

ABSTRACT

Mitral valve disease (MVD) is clinically characterized by a systolic murmur, so clinical evaluation is a tool that assists in the diagnosis and monitoring the disease progression. In addition, laboratory tests are important, as it occurs more frequently in elderly dogs, in which comorbidities may be present. Omega 3 (ω -3) supplementation has been associated with improvement in cardiovascular factors, as well as reduction of inflammatory mediators and maintenance of appetite and body condition. The objective of the study was to evaluate the influence of ω -3 supplementation in dogs with MVD, classes B2 and C, in the evolution of the disease and in the clinical and laboratory parameters, as well as to evaluate the tutors' perception regarding the quality of life of their dogs. For this purpose, 29 dogs were selected and followed up every three months for a year. There was an increase in the serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and C-reactive protein, in a larger amplitude in the control group, evidencing the inflammatory character of the disease. Supplementation kept dogs in the desired body condition scores for heart patients and prevented the progression of lean mass loss. The evolution within the stages of the disease was lower in the group treated with ω -3, maintaining them in stages more lenient and with lower risk of decompensation. The hematological, biochemical and electrolyte dosage parameters were not altered. The analysis of the questionnaire showed that the appetite, the practice of exercises and the interaction with their tutors are very important for the quality of life of the dogs. It is concluded that the supplementation with ω -3 is important for the maintenance of the body condition and the permanence of dogs in the milder stages of the disease, making it beneficial for the control of MVD.

Key words: fish oil, body condition score, muscle condition score, valve degeneration, life quality.

1. INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral (DVM) é a doença cardiovascular mais importante na clínica de pequenos animais¹. Consiste em um processo degenerativo que gera espessamento nos folhetos valvares, impedindo sua adequada coaptação e gerando regurgitação valvar, clinicamente caracterizada por sopro sistólico à auscultação cardíaca². Assim, a avaliação clínica é uma ferramenta que auxilia diretamente no diagnóstico dos cães portadores da DVM³.

A DVM tem apresentação clínica variável. O *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) classifica os cães portadores da doença em quatro estágios, a depender da presença ou ausência da doença, de remodelamento miocárdico e sinais de ICC. Assim, cães com predisposição ao desenvolvimento da doença são classificados no estágio A; cães assintomáticos no estágio B (sem remodelamento miocárdico - B1 e com remodelamento miocárdico - B2); cães com sinais clínicos de ICC no estágio C; e os refratários ao tratamento no estágio D⁴.

Além da avaliação clínica e de exames complementares relacionados ao sistema cardiovascular⁵, o acompanhamento por meio de exames laboratoriais é importante, uma vez que se trata de pacientes geriátricos e, nesta fase, podem ser observadas alterações hematológicas e bioquímicas que acompanham o processo de envelhecimento⁶.

Em virtude do processo crônico, os cães com doença cardíaca podem apresentar qualidade de vida reduzida quando presentes sinais de dispneia, anorexia e diminuição de atividade física, porém pouco se sabe sobre a percepção de seus tutores em relação a qualidade de vida e longevidade⁷.

Com o avançar da degeneração valvar os cães podem desenvolver caquexia cardíaca, um processo multifatorial diretamente relacionado à elevação de citocinas inflamatórias. Assim, além da terapia farmacológica, os fatores dietéticos se tornam importantes no manejo destes pacientes⁸⁻¹⁰.

A suplementação com ácidos graxos ômega 3 (ω -3) tem mostrado benefícios, pois dentro do seu processo de metabolização gera mediadores com atividade anti-inflamatória¹¹. Sabe-se que no desenvolvimento da ICC e da caquexia cardíaca são produzidas citocinas inflamatórias, deste modo, a suplementação com ω -3 pode atuar na modulação da produção dessas substâncias, auxiliando na manutenção dos escore de condição corporal (ECC) e de condição muscular (ECM)¹².

De forma a caracterizar melhor essa relação, o objetivo do estudo foi avaliar qual a influência da suplementação com ω -3 na evolução da doença, na concentração de marcadores inflamatórios e nos parâmetros clínicos e laboratoriais de cães portadores de DVM.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Local de experimentação

O estudo experimental foi realizado no Laboratório de Cardiologia do Hospital Veterinário (HV) da Escola de Veterinária e Zootecnia (EVZ) da Universidade Federal de Goiás (UFG) e no LEAC - Laboratório Especializado em Análises Científicas em São Paulo.

2.2. Animais

Foram atendidos pelo Serviço de Cardiologia 1058 cães durante os anos de 2015 e 2016, sendo 57,75% fêmeas e 42,25% machos. As raças mais frequentes foram os sem raça definida (24,49%), Poodles (23,37%) e Pinschers (11,68%). A idade média dos cães foi 10,74 anos. Deste total, 326 foram diagnosticados com DVM, compreendendo 43,07% de fêmeas e 56,93% de machos. A idade média dentro deste grupo portador da doença foi de 11,98 anos e as raças mais prevalentes foram Poodle (34,35%), sem raça definida (20,51%) e Pinscher (11,79%).

Os critérios de inclusão foram presença de sopro sistólico na válvula mitral, ou em ambas válvulas atrioventriculares; exame radiográfico com evidência de remodelamento cardíaco (VHS maior que 10,5 vértebras); e exame ecodopplercardiográfico, com presença de regurgitação e espessamento de folhetos valvares atrioventriculares e relação AE/Ao maior que 1,6. Foram excluídos os cães que haviam recebido previamente suplementação com ácidos graxos ω -3 e os com diagnóstico de outras doenças sistêmicas.

Após a confirmação dos critérios de inclusão no projeto, 29 cães foram recrutados para fazer parte do grupo experimental. O estudo foi conduzido de forma prospectiva e duplo-cego.

Os cães foram distribuídos em dois grupos de forma aleatória, controle e ω -3, e posteriormente classificados e tratados segundo Consenso realizado por Atkins et al.² em estágio B2 (cães assintomáticos com remodelamento miocárdico) e estágio C (cães com sinais de ICC). Com isso, no grupo ω -3 foram incluídos 16 cães, com média de idade de 11,81 anos,

sendo 37,5% fêmeas e 62,5% machos. Após o estadiamento, oito animais foram classificados no estágio B2 e oito no estágio C. O grupo controle foi formado por 13 cães, com 12,15 anos em média, sendo 46,15% fêmeas e 53,85% machos. Neste grupo oito animais foram classificados no estágio B2 e seis no estágio C.

O grupo ω -3 recebeu alimento seco PremieRpet[®] para cães cardiopatas suplementado com ω -3 nas doses médias de 54,2mg/kg de EPA e 40,65mg/kg de DHA e o grupo controle recebeu o mesmo alimento seco para cães cardiopatas sem a suplementação com ω -3.

Todos os cães receberam os fármacos preconizados para o tratamento de cada estágio da doença, segundo consenso². Foi analisada a necessidade de utilização do diurético furosemida nos cães estágio C.

Todos os tutores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A) para participar do estudo. Toda a metodologia empregada obedeceu aos preceitos da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório e foi previamente submetida à análise e aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFG sob protocolo 094/14 (ANEXO B).

2.3. Tempos experimentais

O estudo teve duração de 12 meses a partir da inclusão de cada cão no grupo experimental. Durante esse período foram realizados encontros trimestrais, totalizando cinco avaliações de cada animal. As consultas foram realizadas na primeira visita (T0), e com três (T3), seis (T6), nove (T9) e doze (T12) meses após o início do tratamento. Em cada encontro foram realizadas avaliações clínicas, hematológicas e bioquímicas séricas. As dosagens dos marcadores inflamatórios foram realizadas antes (T0), com três (T3) e nove (T9) meses após o início do estudo.

2.4. Avaliação clínica

Os parâmetros vitais frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e frequência de pulso (FP) foram mensurados em batimentos por minuto (bpm), movimentos respiratórios por minuto (rpm) e pulsações por minuto (ppm), respectivamente. A temperatura retal foi mensurada utilizando-se termômetro digital (°C).

A hidratação foi avaliada considerando o turgor cutâneo e a coloração das mucosas oculopalpebral e oral. O tempo de preenchimento capilar (TPC) foi mensurado por meio da compressão digital da região gengival.

A condição corporal foi medida por meio da inspeção visual e palpação sobre as costelas e inserção de cauda, classificando o animal segundo o ECC (em uma escala de um a nove). A avaliação do ECM foi realizada por meio do exame visual e palpação sobre os ossos temporais, escápulas, vértebras lombares e ossos pélvicos (em normal, leve, moderada e grave). As avaliações dos ECC e ECM foram realizadas segundo Baldwin et al.¹³ por um único avaliador.

A auscultação cardíaca foi realizada nos focos de auscultação mitral, pulmonar, aórtico e tricúspide, identificando-se presença e o grau do sopro. O sopro foi classificado em relação ao grau, de um a seis, como descrito por Camacho e Mucha³. A auscultação pulmonar foi realizada em toda a região torácica, em ambos os lados, avaliando-se detalhadamente os sons respiratórios quanto à presença de ruídos adventícios.

2.5. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica

Foram coletados por venopunção jugular 6,0mL de sangue, após jejum alimentar de 12 horas, 0,5ml foram destinados ao hemograma e receberam o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) a 10%. Os outros 5,5ml de sangue, sem anticoagulante, foram centrifugados a 3000 rotações por minuto (rpm) durante cinco minutos, para separação do soro e, posteriormente, foram divididos e acondicionados em tubos tipo *ependorf*. A determinação do volume globular foi feita em microcentrífuga. As contagens globais de hemácias, plaquetas e leucócitos e as dosagens da hemoglobina foram realizadas por meio de equipamento automático (ABC 7 Vet Animal Blood Counter[®]) e as contagens diferenciais dos leucócitos foram realizadas em 100 células, em esfregaços de sangue corados por corante de rotina (Panótico rápido[®]).

As dosagens séricas das enzimas alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL e LDL) e determinação das concentrações de ureia e creatinina foram realizadas por meio de método cinético ou colorimétrico utilizando reagentes comerciais padronizados (Biotécnica[®]; Doles[®]) em equipamento de bioquímica automática (Wiener Lab[®] modelo CM 250). A análise dos

eletrólitos potássio, sódio e cloro foram feitas por meio do aparelho de gasometria (Roche® modelo Cobas b 121) utilizando-se padrão de calibração específico.

2.6. Dosagens séricas dos marcadores inflamatórios

As amostras foram congeladas a -80°C em nitrogênio líquido até o momento da análise. Posteriormente foram transportadas em gelo seco até o laboratório LEAC (Laboratório Especializado em Análises Científicas Ltda. – São Paulo), onde as análises foram realizadas.

As dosagens foram feitas nos T0, T3 e T9 por ensaio imunoenzimático (ELISA) e a leitura foi realizada na Leitora Stat Fax modelo 2100 (Awareness Technology) em programa MultiCalc. Para análise da interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi utilizado o kit *Multiplex Canine Cytokine Magnetic Bead Panel* CYTOMAG-90K-02 canino (Millipore – St Charles- Missouri – Estados Unidos). As dosagens de proteína C reativa (PCR) foram realizadas utilizando-se o kit ECA0006-PCR canino (Wuhan Fine Biological Technologic Co – China). As dosagens de interleucina 1 β (IL-1 β) foram feitas utilizando-se o kit E-ELC-IL1B canino (RayBiotech /Norcross – Estados Unidos).

2.7. Questionário de qualidade de vida

Os tutores receberam, antes do início do estudo (T0) e ao final do estudo (T12), um questionário para avaliar a percepção que tinham quanto à qualidade de vida de seus cães, desenvolvido por Oyama et al.⁷ (ANEXO C). Foram respondidas sete questões, aplicando-se notas de um a dez, que correspondiam respectivamente a escalas progressivas de pouco importante a muito importante.

2.8. Análise estatística

Para análise das variáveis qualitativas foi utilizado o teste exato de Fisher, uma vez que existiram categorias com zero animais, e o teste qui-quadrado de Pearson. Os resultados foram apresentados em percentual. Para as variáveis quantitativas foram utilizados o teste de Mann-Whitney para comparação em relação ao tratamento e o teste de Kruskal-Wallis a comparação em relação aos momentos dentro do mesmo grupo, já que os dados não

apresentaram distribuição normal. Os resultados foram apresentados com médias e desvio padrão. Adotou-se nível de significância de 0,05.

Foi construído o gráfico da curva de sobrevivência, utilizando o procedimento de Kaplan Mayer. Para comparar as curvas de sobrevivência foi utilizando o método de Log Rank. O modelo de regressão de Cox foi usado para identificar a relação entre o tempo de sobrevivência e o fator tratamento. Para avaliar se houve correlação entre as dosagens dos marcadores inflamatórios com os ECC e ECM foi realizado o teste de correlação de Spearman.

3. RESULTADOS

Após a primeira avaliação (T0) no grupo controle dois cães morreram (estágio C) e um tutor desistiu de seguir no estudo (estágio C), em virtude da não adaptação do animal ao alimento. Após o T3 um cão morreu (estágio B2) e após o T9 dois cães morreram (estágio C). No grupo ω -3 seis cães morreram após o T0 (dois estágio B2 e quatro estágio C), dois cães morreram após o T3 (estágio C) e um cão morreu após o T9 (estágio C). Segundo aos sinais clínicos relatados pelos tutores, como cansaço, dificuldade respiratória, aumento da frequência de tosse e secreção espumosa, acredita-se que os cães tenham morrido de edema pulmonar cardiogênico. Ao final do estudo haviam no grupo controle cinco cães estágio B2 e dois estágio C e no grupo ω -3, três cães estágio B2 e quatro estágio C.

3.1. Avaliação clínica

Inicialmente os grupos foram semelhantes quando à presença de sinais clínicos como, tosse, síncope e convulsões. À exceção da presença de cianose, que ocorria desde o T0 em maior frequência no grupo controle.

Não foram encontradas diferenças significativas para os parâmetros clínicos FC, FR, FP e temperatura (Tabela 1).

Foi observada hidratação e TPC normais. Houve predominância de mucosas normocoradas no grupo controle (82,5%) e no grupo ω -3 (94,16%) em todos os tempos de avaliação. Observou-se em pequena porcentagem mucosas cianóticas.

Durante a auscultação cardíaca foram encontradas bulhas rítmicas e normofonéticas com presença de sopro sistólico em todos os cães, à exceção de um cão pertencente ao grupo controle que, a partir do T6, passou a apresentar bulhas arrítmicas.

Considerando a evolução do sopro no foco mitral, percebeu-se menor evolução nos pacientes do grupo ω -3 do que nos do grupo controle. Apenas pacientes do grupo controle chegaram à última avaliação apresentando frêmito (sopros grau 5/6 e 6/6) (Figura 1).

TABELA 1 – Médias dos parâmetros clínicos de cães com DVM estágio B2 e C submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de um período de 12 meses.

Variáveis	Tempos	n	Tratamentos		p*	p**	
			Controle	n			ω -3
FC (bpm)	T0	13	149,00 ± 28,00	16	154,00 ± 45,00	0,363	0,983
	T3	10	144,00 ± 23,00	10	146,00 ± 40,00	0,853	
	T6	9	139,00 ± 27,00	8	138,00 ± 29,00	0,673	
	T9	9	137,00 ± 14,00	8	144,00 ± 32,00	0,606	
	T12	7	140,00 ± 28,00	7	149,00 ± 34,00	0,755	
	p***			0,971		0,711	
FR (mpm)	T0	13	109,00 ± 63,00	16	93,00 ± 55,00	0,525	0,370
	T3	10	64,00 ± 49,00	10	108,00 ± 56,00	0,853	
	T6	9	64,00 ± 40,00	8	84,00 ± 56,00	0,370	
	T9	9	70,00 ± 58,00	8	85,00 ± 61,00	0,167	
	T12	7	69,00 ± 50,00	7	111,00 ± 43,00	0,530	
	p***			0,176		0,676	
FP (ppm)	T0	13	123,00 ± 24,00	16	152,00 ± 37,00	0,118	0,477
	T3	10	114,00 ± 24,00	10	128,00 ± 34,00	0,529	
	T6	9	133,00 ± 28,00	8	124,00 ± 38,00	0,673	
	T9	9	121,00 ± 22,00	8	128,00 ± 25,00	0,423	
	T12	7	118,00 ± 28,00	7	116,00 ± 33,00	0,876	
	p***			0,536		0,441	
Temperatura (°C)	T0	13	38,49 ± 0,73	16	38,55 ± 0,53	0,496	0,800
	T3	10	38,29 ± 0,51	10	38,36 ± 0,76	0,631	
	T6	9	38,34 ± 0,30	8	38,59 ± 0,56	0,481	
	T9	9	38,40 ± 0,46	8	38,66 ± 0,73	0,321	
	T12	7	38,53 ± 0,40	7	38,34 ± 0,36	0,343	
	p***			0,993		0,911	

Onde: FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória, FP: frequência de pulso.

p*: diferença estatística entre tratamentos; p**: diferença estatística entre os tempos;

p***: diferença estatística na interação tratamentos/tempos.

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

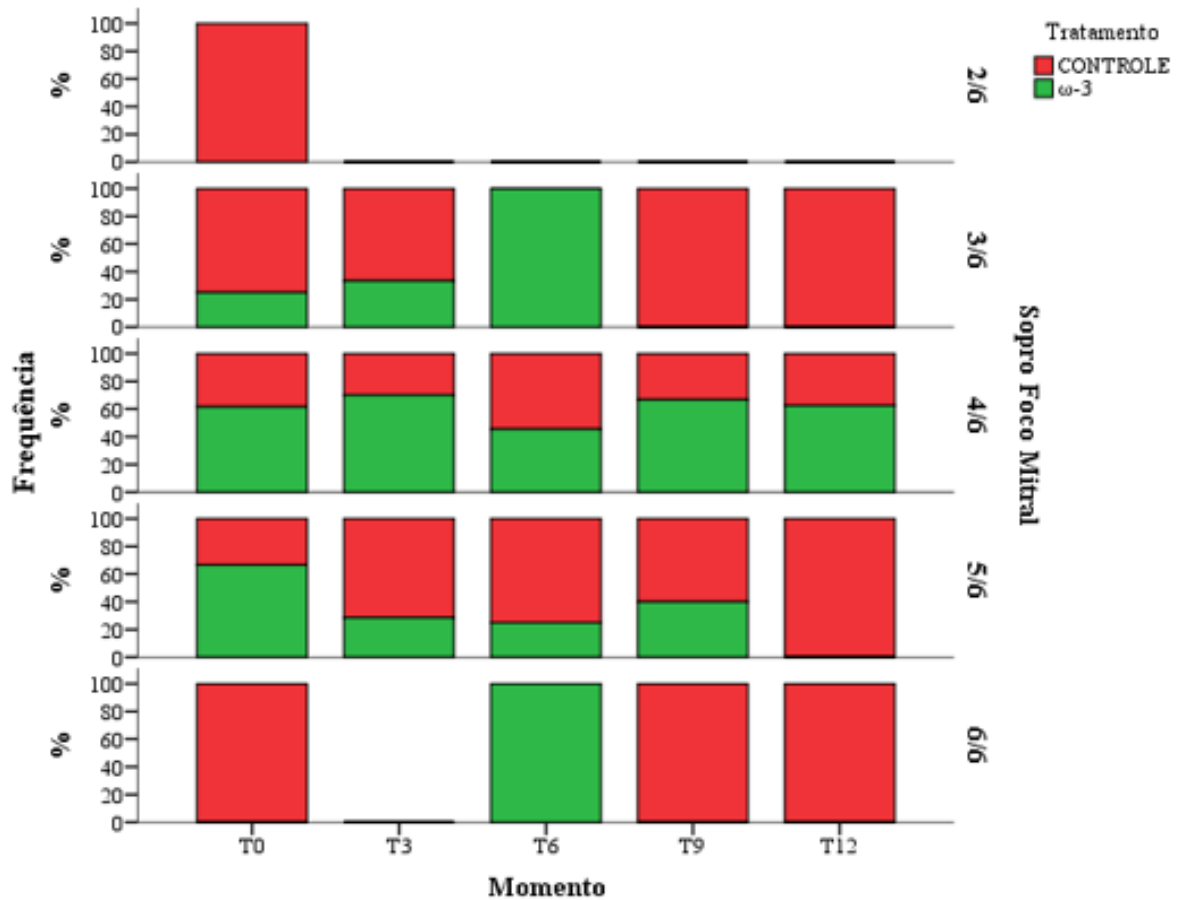


FIGURA 1 – Representação gráfica dos graus de sopros auscultados no foco mitral de cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde) ao longo de 12 meses. À direita grau de sopro no foco mitral e à esquerda frequência de ocorrência.

Em relação à auscultação pulmonar foram identificados sibilos e crepitações pulmonares, em diferentes porcentagens, não havendo diferenças entre os tratamentos. Observando a Tabela 2 é possível constatar que no T0 todos os cães do grupo controle não apresentavam alterações à auscultação pulmonar. Ao contrário do grupo ω -3, que desde o T0, já possuía cães apresentando sibilos e crepitações. Entretanto, no tempo T12, todos os cães do grupo ω -3 apresentavam auscultação dos campos pulmonares normal.

Avaliando-se o ECC, os cães alocados no grupo controle apresentaram predominância dos escores 3/9-4/9 e 7/9-8/9, enquanto os do grupo ω -3 apresentaram predominantemente escores 5/9-7/9 (Figura 2).

TABELA 2 – Padrões de auscultação pulmonar apresentados por cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de um período de 12 meses.

Auscultação pulmonar		Tratamentos				p
		Controle		ω -3		
		n	%	n	%	
T0	Sem ruídos adventícios	13	100	14	86,7	1,000
	Crepitações	0	0	2	13,3	
T3	Sem ruídos adventícios	8	80	9	90	1,000
	Crepitações	2	20	1	10	
T6	Sem ruídos adventícios	7	77,8	7	87,5	1,000
	Crepitações	2	22,2	1	12,5	
T9	Sem ruídos adventícios	7	77,8	8	100	1,000
	Crepitações	2	22,2	0	0	
T12	Sem ruídos adventícios	6	85,7	7	100	0,756
	Crepitações	1	14,3	0	0	

Teste exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson, adotando-se nível de significância de 5%.

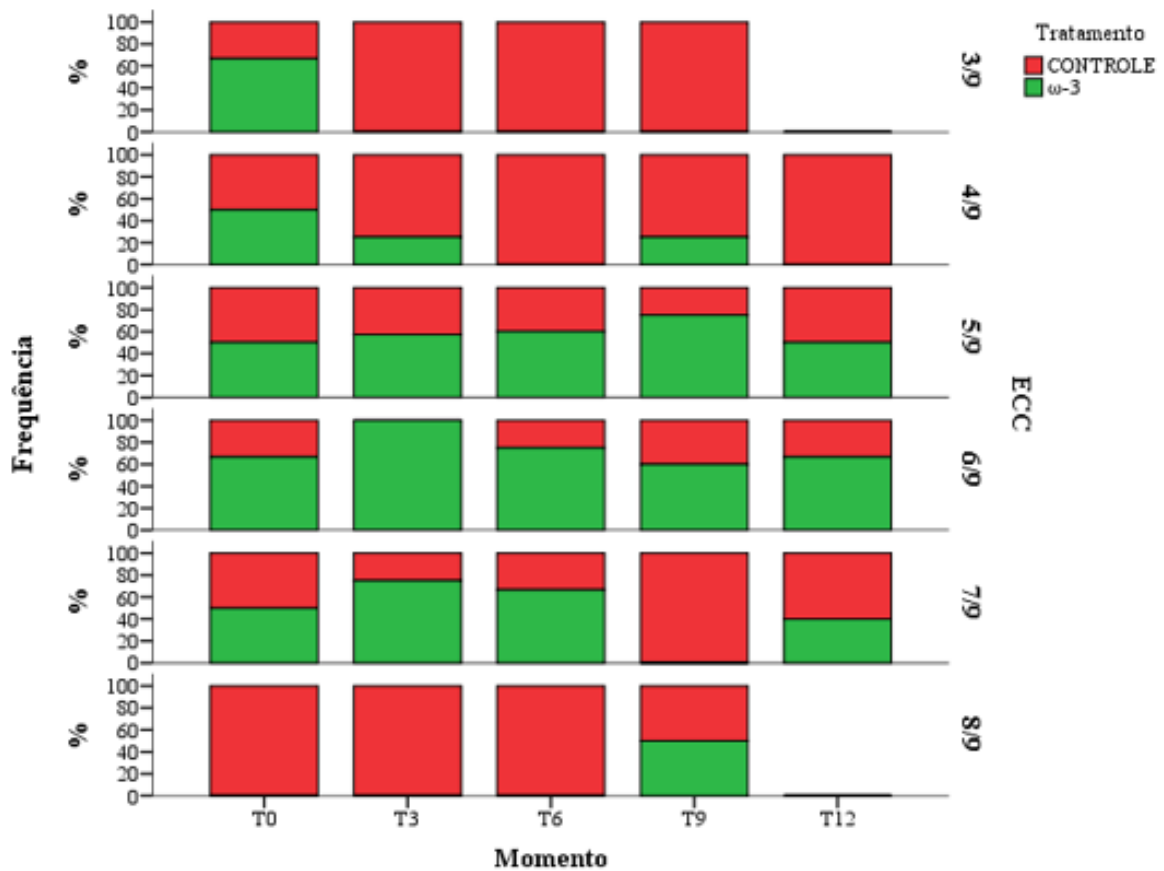


FIGURA 2 – Representação gráfica dos escores de condição corporal apresentados pelos cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde) ao longo de 12 meses. À direita escores de condição corporal e à esquerda frequência de ocorrência.

Considerando o ECM, observa-se predominância de ECM normal e leve perda de massa magra em ambos os grupos. Apenas os cães do grupo controle evoluíram para perda moderada de massa magra (Figura 3).

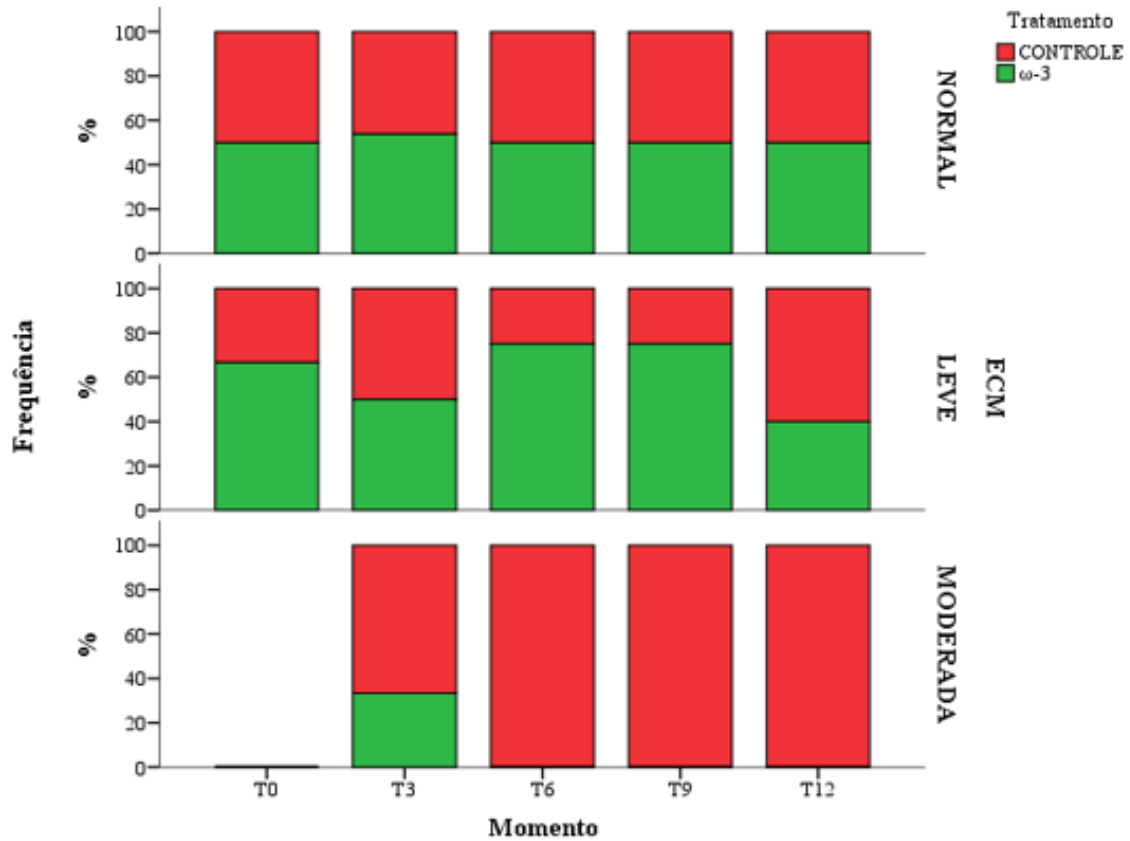


FIGURA 3 – Representação gráfica mostrando a perda de massa muscular (ECM) apresentados pelos cães do grupo controle (vermelho) e ω-3 (verde) ao longo de 12 meses. À direita escores de condição muscular e à esquerda frequência de ocorrência.

A Figura 4 apresenta a evolução dos estágios da ICC ao longo do tempo. O grupo controle apresentou maior porcentagem de animais que evoluíram do estágio B2 para estágio C (40%), assim como observado para a evolução do estágio B2 para o óbito (20%). O grupo ω-3 apresentou maior porcentagem de evolução entre o estágio C e óbito (30%) e maior manutenção em estágio B2, sem evolução.

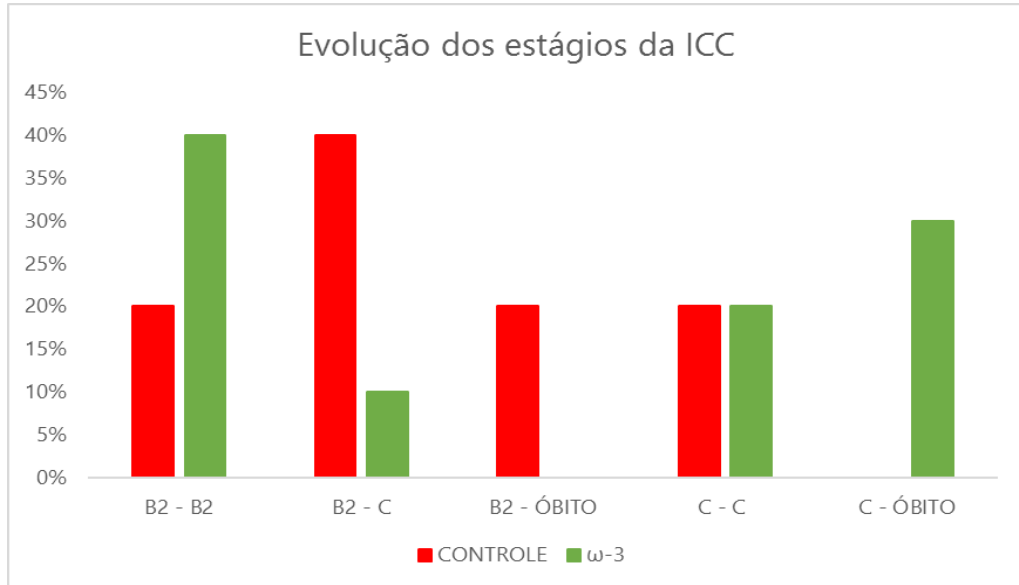


FIGURA 4 - Evolução do estadiamento da doença baseado na classificação proposta por Atkins et al.⁴ de cães do grupo controle e submetidos a suplementação dietética com ω -3 ao longo de um período de 12 meses.

Os fármacos mais utilizados no tratamento dos cães foram o benazepril, espironolactona e pimobendan, sem diferença entre os grupos. Assim como constatado para a utilização da furosemida ($p=0,960$). Porém, para os cães suplementados com ω -3, nos T9 e T12 houve uma menor necessidade de utilização deste fármaco (Figura 5). Avaliando-se as doses, em cinco cães do grupo controle e em quatro cães do grupo ω -3 a dose foi reduzida com o passar do tempo. Apenas dois cães, um de cada grupo, receberam hidralazina por um período de sete dias.

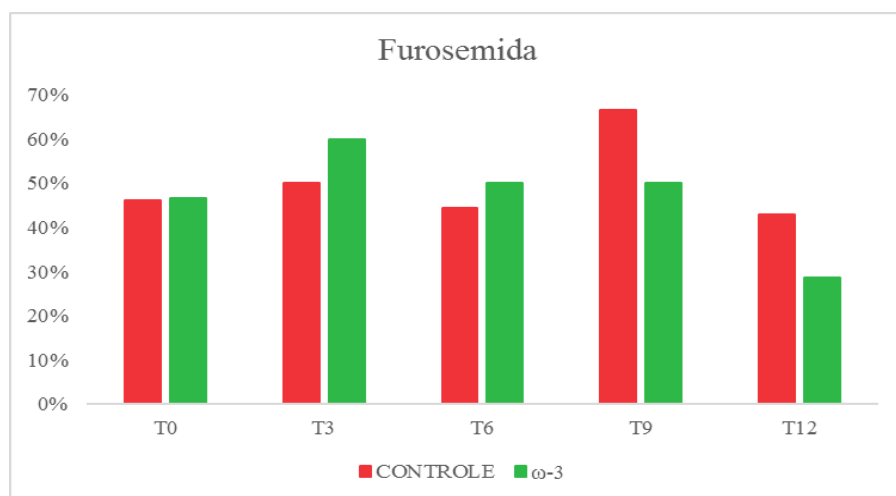


FIGURA 5 – Porcentagem de cães do grupo controle e do grupo ω -3 que utilizaram diurético (furosemida) ao longo de 12 meses de acompanhamento.

Observando-se a curva de sobrevivência dos pacientes incluídos no estudo, não houve diferença entre os tratamentos (Figura 6). As censuras incluíram os óbitos.

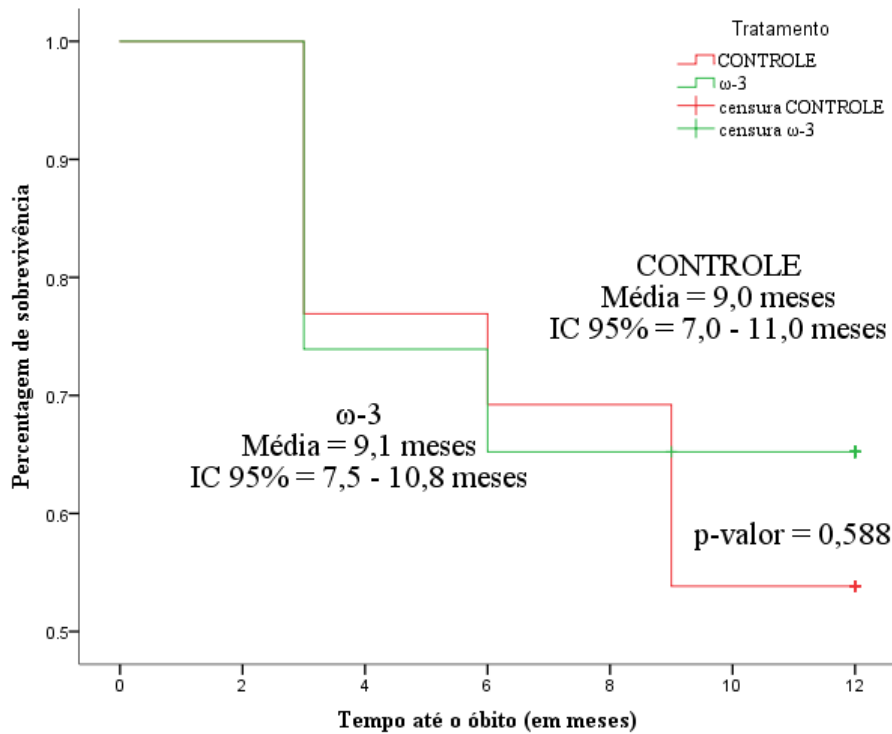


FIGURA 6 – Curva de sobrevivência de cães portadores de doença valvar mitral dos grupos controle e suplementados com ω -3.

3.2. Dosagens séricas dos marcadores inflamatórios

Considerando a análise dos marcadores inflamatórios, para a IL-1 β foram encontradas diferenças entre os tempos dentro do grupo controle e na interação tempo/tratamento. Nos dois grupos as concentrações aumentaram. Para as demais citocinas não foram encontradas diferenças significativas. Não houve correlação entre os ECC e ECM e as dosagens dos marcadores inflamatórios (ECC e IL-1 β – p=0,735; ECC e IL-6 – p=0,108; ECC e TNF- α – p=0,285; ECC e PCR – p=0,882; ECM e IL-1 β – p=0,423; ECM e IL-6 – p=0,836; ECM e TNF- α – p=0,689; ECM e PCR – p=0,713).

TABELA 3 – Dosagens de marcados inflamatórios de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 9 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos						p*	p**
		n	Controle		n	ω-3			
IL-1β (ng/mL)	T0	13	26,75	± 23,44	16	63,05	± 77,22	0,143	0,028
	T3	10	31,66	± 26,76	10	48,68	± 38,25	0,105	
	T9	9	81,96	± 68,51	8	105,88	± 52,23	0,328	
	p***		0,013			0,110			
IL-6 (pg/mL)	T0	13	9,19	± 7,89	16	23,30	± 54,47	0,631	0,402
	T3	10	9,56	± 11,22	10	46,98	± 126,20	0,684	
	T9	9	297,01	± 816,51	8	6,23	± 2,22	0,529	
	p***		0,927			0,726			
TNF-α (pg/mL)	T0	13	9,38	± 6,68	16	30,99	± 77,06	0,579	0,410
	T3	10	10,09	± 9,49	10	51,65	± 142,49	0,684	
	T9	9	196,23	± 506,29	8	5,13	± 1,09	0,776	
	p***		0,872			0,940			
PCR (ng/mL)	T0	13	36,78	± 11,72	16	28,70	± 9,21	0,075	0,311
	T3	10	28,24	± 15,32	10	40,00	± 22,93	0,353	
	T9	9	42,65	± 16,85	8	35,83	± 20,94	0,181	
	p***		0,105			0,701			

p*: diferença estatística entre tratamentos; p**: diferença estatística entre os tempos; p***: diferença estatística na interação tratamentos/tempos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

Na Figura 7 é possível observar o comportamento das médias marginais das dosagens dos marcadores inflamatórios.

3.3. Provas hematimétricas e de bioquímica sérica

Todos os valores estão dentro dos intervalos considerados normais para a espécie. Na avaliação hematológica foram observadas diferenças significativas para as hemácias, em relação aos tratamentos no T0 e T6, em relação aos tempos dentro do grupo controle e na interação tratamento/tempos. A hemoglobina apresentou diferenças na interação tratamentos/tempos. Para o hematócrito, houve diferença entre os tratamentos, no momento T6 e na interação tempo/tratamentos. O comportamento das médias das hemácias, hemoglobina e hematócrito foram semelhantes. O VCM mostrou diferenças entre tempos dentro do grupo controle. Os monócitos foram significativamente diferentes entre os tratamentos em todos os tempos, à exceção do T12 e na interação tempo/tratamentos.

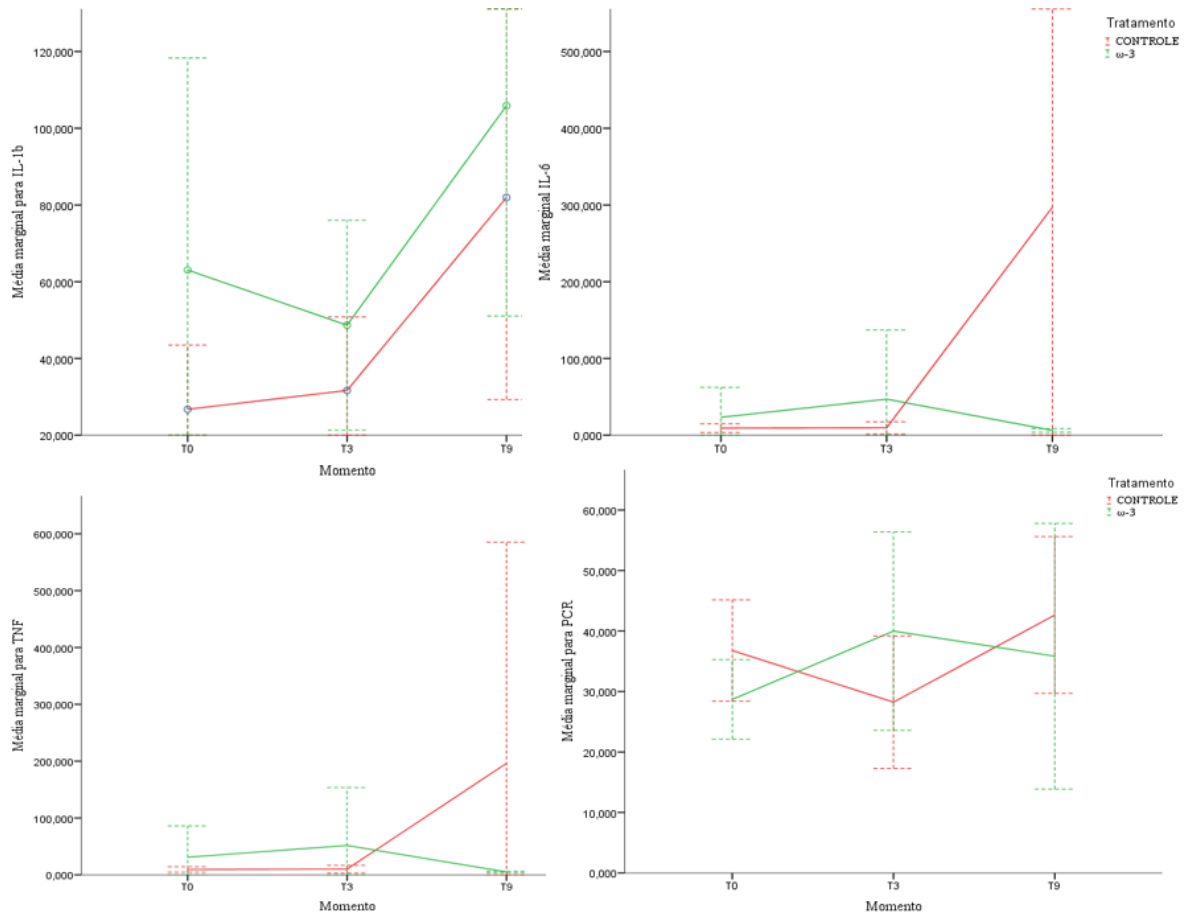


FIGURA 7 - Dosagens séricas de mediadores inflamatórios de cães estágio B2 e C do grupo controle e ω -3

Para o CHCM, plaquetas, leucócitos totais, segmentados, eosinófilos, linfócitos e proteína plasmática não foram encontradas diferenças significativas entre tempos, tratamentos ou na interação tempo/tratamentos (Tabela 4).

TABELA 4 – Provas hemetímétricas de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos				p*	p**
		N	Controle	n	ω-3		
Hemácias (x10⁶/μL)	T0	13	7,48 ± 1,14	16	6,75 ± 0,77	0,041	0,007
	T3	10	6,52 ± 0,76	10	7,11 ± 0,56	0,123	
	T6	9	6,42 ± 0,72	8	7,22 ± 0,75	0,046	
	T9	9	6,29 ± 0,49	8	6,74 ± 0,77	0,299	
	T12	7	6,15 ± 1,02	7	7,02 ± 0,81	0,202	
	p***			0,048		0,638	
Hemoglobina (g/dL)	T0	13	16,6 ± 2,4	16	15,7 ± 1,9	0,274	0,039
	T3	10	14,9 ± 1,9	10	16,2 ± 1,3	0,143	
	T6	9	14,9 ± 1,9	8	16,8 ± 1,9	0,074	
	T9	9	14,5 ± 1,1	8	15,4 ± 1,5	0,299	
	T12	7	14,2 ± 2,0	7	16,1 ± 1,9	0,106	
	p***			0,075		0,687	
Hematócrito (%)	T0	13	49,0 ± 7,0	16	47,0 ± 6,0	0,363	0,038
	T3	10	46,0 ± 6,0	10	49,0 ± 3,0	0,143	
	T6	9	44,0 ± 6,0	8	51,0 ± 6,0	0,027	
	T9	9	43,0 ± 3,0	8	47,0 ± 5,0	0,174	
	T12	7	43,0 ± 6,0	7	48,0 ± 6,0	0,149	
	p***			0,121		0,754	
VCM (fL)	T0	13	66,5 ± 2,9	16	69,8 ± 3,2	0,004	0,155
	T3	10	69,8 ± 2,9	10	68,9 ± 3,1	0,579	
	T6	9	69,2 ± 2,0	8	70,0 ± 2,6	0,423	
	T9	9	69,0 ± 2,9	8	69,8 ± 2,5	0,351	
	T12	7	69,6 ± 3,8	7	68,9 ± 1,7	0,876	
	p***			0,037		0,896	
CHCM (%)	T0	13	33,6 ± 1,2	16	33,4 ± 0,6	0,316	0,239
	T3	10	32,8 ± 0,4	10	33,1 ± 0,6	0,143	
	T6	9	33,5 ± 0,8	8	33,2 ± 0,4	0,481	
	T9	9	33,2 ± 0,7	8	32,8 ± 0,8	0,408	
	T12	7	33,3 ± 0,6	7	33,2 ± 0,7	0,755	
	p***			0,14		0,42	

TABELA 4 – Provas hemetímétricas de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses (Continuação).

Variáveis	Tempo s	Tratamentos						p*	p**
		N	Controle		n	ω-3			
Plaquetas (x10 ³ /μL)	T0	13	343	± 122	16	282	± 77	0,156	0,365
	T3	10	343	± 73	10	275	± 77	0,075	
	T6	9	349	± 111	8	323	± 108	0,606	
	T9	9	384	± 125	8	350	± 108	0,606	
	T12	7	382	± 197	7	324	± 93	0,639	
	p***			0,923			0,382		
Leucócitos totais (/mm ³)	T0	13	7577	± 1683	16	7120	± 1680	0,294	0,689
	T3	10	8990	± 2796	10	8620	± 5909	0,315	
	T6	9	8822	± 3373	8	8000	± 2387	0,888	
	T9	9	8122	± 2510	8	6543	± 1277	0,174	
	T12	7	9100	± 4622	7	7080	± 1390	0,755	
	p***			0,901			0,604		
Segmentados (/mm ³)	T0	13	5510	± 1272	16	5350	± 1689	0,586	0,648
	T3	10	6715	± 2638	10	6583	± 5493	0,165	
	T6	9	6537	± 2583	8	6139	± 2096	1,000	
	T9	9	5882	± 2197	8	4237	± 1074	0,142	
	T12	7	6618	± 3812	7	4736	± 1646	0,53	
	p***			0,871			0,285		
Eosinófilos (/mm ³)	T0	13	463	± 268	16	344	± 256	0,294	0,868
	T3	10	650	± 339	10	584	± 636	0,19	
	T6	9	511	± 436	8	524	± 753	0,673	
	T9	9	552	± 351	8	553	± 333	1,000	
	T12	7	505	± 315	7	622	± 228	0,639	
	p***			0,67			0,394		
Linfócitos (/mm ³)	T0	13	1090	± 459	16	1098	± 474	0,751	0,663
	T3	10	1044	± 679	10	1188	± 729	0,631	
	T6	9	1259	± 609	8	1064	± 311	0,673	
	T9	9	1013	± 452	8	1452	± 549	0,142	
	T12	7	1373	± 598	7	1494	± 649	0,755	
	p***			0,661			0,487		
Monócitos (/mm ³)	T0	13	506	± 243	16	328	± 160	0,033	0,012
	T3	10	560	± 294	10	256	± 184	0,035	
	T6	9	488	± 249	8	268	± 246	0,046	
	T9	9	674	± 511	8	294	± 293	0,023	
	T12	7	602	± 517	7	228	± 112	0,149	
	p***			0,933			0,54		

p*: diferença estatística entre tratamentos; p**: diferença estatística entre os tempos;

p***: diferença estatística na interação tratamentos/tempos.

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

As dosagens bioquímicas de ALT, ureia, creatinina, colesterol total, triglicérides, colesterol HDL e colesterol LDL e cloreto não diferiram estatisticamente nos tempos, tratamentos e na interação tempo/tratamentos. Para a fosfatase alcalina foram observadas diferenças entre tratamentos no T3, com valores inferiores no grupo ω -3 (Tabela 5).

TABELA 5 – Bioquímicas séricas de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempo s	Tratamentos				p*	p**
		N	Controle	n	ω -3		
ALT (UI/L)	T0	13	47,0 ± 34,0	16	55,0 ± 22,0	0,108	0,876
	T3	10	58,0 ± 38,0	10	59,0 ± 27,0	0,684	
	T6	9	46,0 ± 18,0	8	53,0 ± 25,0	1,000	
	T9	9	54,0 ± 21,0	8	53,0 ± 9,0	0,758	
	T12	7	38,0 ± 14,0	7	51,0 ± 16,0	0,329	
	p***			0,365		0,866	
ALP (UI/L)	T0	13	281,0 ± 398,0	16	143,0 ± 130,0	0,065	0,367
	T3	10	174,0 ± 85,0	10	116,0 ± 72,0	0,043	
	T6	9	142,0 ± 53,0	8	101,0 ± 32,0	0,093	
	T9	9	178,0 ± 146,0	8	99,0 ± 44,0	0,071	
	T12	7	126,0 ± 29,0	7	100,0 ± 34,0	0,247	
	p***			0,855		0,907	
Ureia (mg/dL)	T0	13	50,0 ± 27,0	16	56,0 ± 19,0	0,339	0,878
	T3	10	53,0 ± 25,0	10	56,0 ± 28,0	0,912	
	T6	9	56,0 ± 31,0	8	54,0 ± 34,0	0,815	
	T9	9	60,0 ± 29,0	8	79,0 ± 84,0	0,681	
	T12	7	54,0 ± 27,0	7	61,0 ± 47,0	1,000	
	p***			0,283		0,932	
Creatinina (mg/dL)	T0	13	1,03 ± 0,24	16	1,02 ± 0,22	0,856	0,878
	T3	10	0,92 ± 0,29	10	0,99 ± 0,31	0,631	
	T6	9	0,92 ± 0,44	8	1,08 ± 0,42	0,200	
	T9	9	0,98 ± 0,39	8	1,17 ± 0,73	0,681	
	T12	7	1,21 ± 0,54	7	1,02 ± 0,33	0,662	
	p***			0,283		0,991	
Colesterol total (mg/dL)	T0	13	208,0 ± 47,0	16	187,0 ± 69,0	0,294	0,600
	T3	10	222,0 ± 52,0	10	186,0 ± 64,0	0,123	
	T6	9	224,0 ± 72,0	8	203,0 ± 71,0	0,606	
	T9	9	205,0 ± 39,0	8	228,0 ± 76,0	0,351	
	T12	7	247,0 ± 34,0	7	210,0 ± 77,0	0,247	
	p***			0,92		0,598	

TABELA 5 – Bioquímicas séricas de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses (Continuação).

Variáveis	Tempos	Tratamentos				p*	p**
		n	Controle	n	ω-3		
Triglicerídeos (mg/dL)	T0	13	102,0 ± 67,0	16	68,0 ± 37,0	0,088	0,358
	T3	10	81,0 ± 28,0	10	62,0 ± 36,0	0,075	
	T6	9	79,0 ± 30,0	8	76,0 ± 29,0	0,743	
	T9	9	81,0 ± 25,0	8	75,0 ± 34,0	0,536	
	T12	7	108,0 ± 61,0	7	67,0 ± 28,0	0,177	
	p***			0,706		0,705	
HDL (mg/dL)	T0	13	136,9 ± 37,5	16	126,0 ± 41,5	0,274	0,928
	T3	10	142,5 ± 32,1	10	126,0 ± 56,8	0,165	
	T6	9	125,8 ± 32,2	8	138,9 ± 67,6	0,815	
	T9	9	141,8 ± 24,0	8	153,0 ± 59,2	0,837	
	T12	7	144,2 ± 12,2	7	143,7 ± 48,9	1,000	
	p***			0,305		0,791	
LDL (mg/dL)	T0	13	54,0 ± 30,6	16	44,1 ± 25,1	0,467	0,648
	T3	10	62,9 ± 32,8	10	47,9 ± 20,8	0,315	
	T6	9	82,9 ± 56,2	8	49,0 ± 23,1	0,114	
	T9	9	61,9 ± 27,8	8	61,2 ± 39,7	0,837	
	T12	7	86,5 ± 29,3	7	54,9 ± 26,1	0,126	
	p***			0,205		0,652	

p*: diferença estatística entre tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos;

p***: diferença estatística na interação tratamentos/tempos.

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

A concentração de sódio foi inferior no grupo ω-3 no T6. Para as concentrações de potássio, observou-se médias inferiores no grupo ω-3 em todos os tempos. As médias de cloreto foram semelhantes entre os tempos e tratamentos (Tabela 6).

TABELA 6 – Dosagens de elétrolitos de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos				p*	p**
		n	Controle	n	ω-3		
Sódio (mEq/L)	T0	13	146,3 ± 3,1	16	135,9 ± 3,5	0,486	0,502
	T3	10	148,1 ± 2,8	10	148,0 ± 3,4	0,631	
	T6	9	148,4 ± 4,1	8	146,4 ± 2,5	0,046	
	T9	9	148,0 ± 2,6	8	129,3 ± 5,5	1,000	
	T12	7	147,3 ± 2,2	7	151,2 ± 8,7	0,841	
	p***			0,205		0,744	
Potássio (mEq/L)	T0	13	4,53 ± 0,46	16	4,40 ± 0,46	0,650	0,006
	T3	10	4,56 ± 0,26	10	4,16 ± 0,27	0,002	
	T6	9	4,58 ± 0,44	8	4,13 ± 0,38	0,093	
	T9	9	4,67 ± 0,64	8	3,86 ± 0,51	0,029	
	T12	7	4,60 ± 0,27	7	4,42 ± 0,56	0,429	
	p***			0,955		0,265	
Cloreto (mEq/L)	T0	13	108,8 ± 2,5	16	112,7 ± 10,4	0,156	0,681
	T3	10	110,7 ± 2,1	10	109,9 ± 3,7	0,280	
	T6	9	110,6 ± 2,8	8	108,5 ± 4,6	0,093	
	T9	9	111,4 ± 4,3	8	109,4 ± 4,1	0,694	
	T12	7	112,0 ± 2,9	7	112,6 ± 8,2	0,537	
	p***			0,837		0,392	

p*: diferença estatística entre tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos;

p***: diferença estatística na interação tratamentos/tempos.

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

3.4. Questionário de qualidade de vida

Todos os tutores dos cães responderam ao questionário. Os tutores tinham idade entre 22 e 69 anos, com média de 42±14 anos, 75% deles tinham idade superior a 30 anos. Observou-se uma percepção de que a manutenção do apetite é muito importante (nota 10) na qualidade de vida dos cães, principalmente para os tutores de cães em estágio C (93,3% no T0 e 100% no T12), quando comparados aos do estágio B2 (76,9% nos T0 e T12). Para esta questão houve uma correlação com a idade do tutor, em que os com idades mais avançadas apresentaram uma maior preocupação.

Da mesma forma, houve a percepção de que a prática de exercícios e a interação com os seres humanos eram indicativos de qualidade de vida, tanto no início (76,9% - estágio B2 e 73,3% estágio C) quando ao final do estudo (75,2% - estágio B2 e 78,6% - estágio C). Assim como observado para o nível de preocupação dos tutores quanto à incapacidade de perceber o sofrimento de seus animais (84,6% - estágio B2 e 85,7% - estágio C).

Apesar dos tutores indicarem que existe uma preocupação com relação a incapacidade de saber o tempo de vida de seus cães, essa preocupação não assumiu o mesmo nível de importância das outras questões, sendo superior para os tutores de cães em estágio B2 (69,2% no T0 e 61,5% no T12) em relação aos do estágio C (26,7% no T0 e 21,4% no T12).

Em relação a percepção do equilíbrio entre qualidade de vida e expectativa de vida, a maioria dos tutores consideraram muito importante (69,2% - estágio B2 e 66,7% - estágio C), entretanto em menor porcentagem do que quando questionados sobre o apetite e a interação.

Quando indagados se trocariam a longevidade pela qualidade de vida os tutores responderam, em sua maioria (76,9% - estágio B2 e 100% - estágio C), que sim. Sendo que, grande parte deles (90% - estágio B2 e 66,7% - estágio C) estariam dispostos a trocar seis meses de vida para que seu cão tivesse qualidade de vida.

4. DISCUSSÃO

O estudo epidemiológico da população atendida mostrou uma maior prevalência de cães acima de dez anos, das raças Poodle, Pinscher e sem raça definida. A população geral foi composta em sua maioria por fêmeas, entretanto, dentro da população de cães portadores da DVM e dos que atendiam aos critérios de inclusão houve uma maior presença de machos. O desenvolvimento da DVM está diretamente relacionado à fatores de risco como a idade, raça e gênero, assim há uma elevada prevalência nos cães idosos, devido a seu caráter crônico^{14,15}. A etiologia da doença ainda não foi totalmente esclarecida, mas os estudos demonstram que há uma base genética envolvida, por isso há uma maior predisposição em certas raças, normalmente de pequeno porte¹⁶. Os machos são mais acometidos e desenvolvem a doença mais precocemente¹⁷.

Nenhum cão em ambos os grupos apresentou desidratação ou aumento de TPC. Uma maior porcentagem dos cães teve coloração das mucosas normal. A avaliação da hidratação e TPC, associados à coloração de mucosas são de grande importância dentro da avaliação clínica de pacientes cardiopatas, pois são parâmetros que permitem estimar a perfusão periférica, TPC prolongado pode sugerir desidratação ou outras condições que levem a diminuição do DC, associados à elevado tônus simpático e vasoconstrição⁵. Assim, acredita-se que os cães neste estudo apresentavam boa perfusão periférica.

Os parâmetros clínicos FC, FP e temperatura foram normais e semelhantes entre os grupos. Para a espécie canina, a temperatura corporal pode variar entre 37,5-39,2°C. Já a

FC deve estar entre 60-160bpm, admitindo-se valores até 180bpm para os cães de pequeno porte¹⁸. A FP deve ser semelhante à FC, uma vez que, para cada batimento cardíaco é gerado um pulso palpável, também variando, portanto, entre 60-140ppm³.

Observou-se FR aumentadas, considerando o intervalo de 18-36rpm para cães¹⁸. As avaliações foram realizadas em ambiente ambulatorial climatizado, onde os cães foram manipulados para a realização dos exames clínicos e complementares. Vale ressaltar que, este intervalo foi definido para cães no estado de repouso e em ambiente familiar, deste modo, em condições estressantes, podem ocorrer episódios de taquipneia¹⁸.

Todos os cães incluídos no estudo tinham sopro sistólico de regurgitação audível nos focos mitral, ou em ambas as válvulas atrioventriculares. A presença de sopro é uma característica clínica da DVM, uma vez que a degeneração nos folhetos das válvulas cardíacas promove uma falha em sua coaptação, gerando com isso uma regurgitação¹⁹.

Avaliando as porcentagens dos graus de sopro no foco mitral foi possível notar que os cães do grupo controle evoluíram mais ao longo do tempo. A intensidade do sopro audível na válvula mitral está diretamente relacionada à severidade da doença. Assim, sopros classificados em graus 5/6 e 6/6 estão associados a doença severa²⁰. Neste contexto, os cães do grupo controle, apresentavam, um maior acometimento valvar e doença mais severa.

Acompanhando a evolução da auscultação pulmonar e considerando que os cães receberam tratamento com diuréticos quando necessário, observou-se o surgimento de crepitações no grupo controle nas últimas avaliações, evidenciando uma evolução na doença, ao contrário do que ocorreu no grupo tratado com ω -3, que inicialmente tinha alterações, mas que ao final de um ano não apresentavam mais ruídos pulmonares adventícios. Durante a avaliação clínica de cães portadores da DVM podem estar presentes ruídos respiratórios adventícios, que junto ao sinal clínico de taquipneia ou dispneia podem caracterizar um grau avançado de doença, pois são indicativos da presença de edema pulmonar²¹. Não houve diferença na utilização de furosemida entre os grupos, de modo que a suplementação com ω -3 não auxiliou na redução da necessidade de sua utilização.

Uma maior porcentagem de cães do grupo controle apresentaram-se caquéticos (3/9 e 4/9) ou obesos (8/9). O ECC pode ser considerado um dos cinco sinais vitais na avaliação de um paciente, assim ECC muitos baixos revelam um pior prognóstico²². Por outro lado, a obesidade, comumente observada nos cães, pode promover efeitos deletérios como redução no débito cardíaco, alterações na pressão arterial e na função pulmonar²³. O ECC ideal para cães saudáveis deve ser 5/9^{13,22}, porém para os cães cardiopatas é desejável a

manutenção entre 5/9-7/9, como observado no grupo ω -3²⁴, devido a predisposição ao desenvolvimento de caquexia cardíaca.

Os cães do grupo controle evoluíram dentro dos ECM, avançando para perda moderada de massa muscular. No grupo ω -3 houve evolução para leve perda de massa muscular, porém, mesmo após um ano eles não avançaram para perda moderada de massa magra. A avaliação do ECM é importante nos pacientes cardiopatas, uma vez que, a presença da DVM associada a ICC alteram uma série de mediadores (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, quimiocinas, catecolaminas, cortisol e outros) que geram um estado inflamatório e diminuem a capacidade do organismo de fazer adaptações metabólicas^{8,25}. Assim, o organismo passa a utilizar os aminoácidos como fonte de energia, ocorrendo o catabolismo dos músculos, que resulta na perda de massa magra e no desenvolvimento de caquexia cardíaca²⁶.

No grupo controle foi observado em proporções diferentes, um aumento gradativo dos níveis de IL-1 β , IL-6, TNF- α e PCR, assim como para a IL-1 β e PCR no grupo ω -3. A IL-1 induz a inflamação sistêmica por meio da ativação da via metabólica da ciclooxigenase-2, induzindo a produção e a liberação de PCR, TNF- α e IL-6²⁷. Os resultados aqui apresentados evidenciam um aumento gradual nos níveis de IL-1 β e PCR até mesmo no grupo tratado com ω -3, confirmando que no desenvolvimento da cardiopatia e da ICC é induzido um efeito inflamatório. Outro estudo, realizado em cães com DVM, a expressão do gene de IL-1 β foi maior em miocárdios insuficientes, induzindo hipertrofia, atrofia, fibrose e infiltração inflamatória^{28,29}. Elevações nos níveis de PCR também são relatados em cães com DVM e ICC^{30,31}, associando mais uma vez, a inflamação ao desenvolvimento de ICC. Em estudo com cães portadores de DVM estágio B2 e C observou-se, assim como no presente estudo, o aumento das concentrações de IL-1 β ³². Entretanto, os valores encontrados foram superiores.

As concentrações de IL-6 e TNF- α aumentaram no grupo controle e diminuíram no grupo ω -3. O aumento nos níveis de IL-6 é diretamente correlacionado à gravidade de diversas doenças, independentemente de sua etiologia³³. Nos cães portadores da doença em estudo, encontrou-se valores decrescentes com o avançar da gravidade da doença³², esse comportamento e as concentrações foram semelhantes às dos cães do grupo ω -3. A suplementação com óleo de peixe (rico em ω -3) em cães saudáveis reduziu os níveis de IL-1 e IL-6³⁴. Em cães com cardiomiopatia dilatada sua utilização também foi benéfica, associada a diminuição de IL-1 e TNF- α ³⁵. As pesquisas com humanos também mostram que a suplementação com ω -3 inibe a produção de TNF- α e induzem a redução nos níveis de outras citocinas inflamatórias³⁶.

Os parâmetros hematológicos, bioquímicos e dosagens de eletrólitos apresentaram valores normais relatados para a espécie canina^{37,38}. Em pacientes geriátricos podem ser observadas alterações nos exames hematológicos como reduções de número de hemácias, hemoglobina e hematócrito, entretanto, estas alterações não foram encontradas no presente estudo⁶. Os resultados se assemelham aos obtidos em estudo com pacientes idosos³⁹.

A suplementação com ácidos graxos ω -3 está relacionada em pacientes humanos com a redução nos níveis de colesterol total⁴⁰ e de triglicerídeos em até 30%⁴¹. Em cães saudáveis a suplementação com ω -3 também reduziu os níveis de colesterol, porém para os níveis de triglicerídeos houve redução somente no grupo de fêmeas⁴². Entretanto, neste estudo não se observou reduções nos valores de colesterol e triglicerídeos.

Os cães que morreram durante o estudo apresentaram antes do óbito sinais clínicos de descompensação cardíaca. Avaliando sua progressão dentro da classificação da DVM foi possível observar uma maior porcentagem de cães do grupo controle que evoluíram de assintomáticos para a ICC e para o óbito. Em contrapartida, nos cães do grupo ω -3 grande parte permaneceu assintomático durante todo o período de avaliação, e os que morreram já haviam desenvolvido ICC quando foram incluídos no estudo. Os pacientes incluídos no estágio C, já passaram por pelo menos um episódio de ICC, e estão, portanto, em uma fase mais avançada da doença⁴.

Durante o desenvolvimento da doença os cães portadores de DVM podem apresentar sinais clínicos como tosse, dispneia, síncope, convulsões e cianose^{2,5}. Estes sinais clínicos podem ser associados a uma piora na qualidade de vida dos cães²¹. Os estudos relatam que a qualidade de vida pode estar comprometida quando existem sinais de ICC e que essa percepção de qualidade é um fator importante na decisão de eutanásia por parte dos tutores de cães portadores de ICC⁴³. A aplicação do questionário de qualidade de vida mostrou que grande parte dos tutores consideraram muito importante o apetite, a prática de exercícios e a interação de seus animais com eles. Já a incapacidade de perceber o sofrimento e o tempo que seus cães irão viver foram considerados importantes, porém em um grau menor. Grande parte dos tutores trocariam a longevidade pela qualidade de vida, por um período de seis meses. Os tutores dos cães classificados em estágio C demonstraram uma menor preocupação na incapacidade de perceber o sofrimento e 100% deles trocariam a longevidade pela qualidade de vida, assim, percebe-se que quando os sinais clínicos de ICC estão presentes a qualidade de vida torna-se mais importante.

Comparando os resultados do presente estudo com os obtidos pelo pesquisador que desenvolveu o questionário aplicado⁷ percebe-se semelhanças, uma vez que também se

observou uma grande preocupação com relação à manutenção do apetite, a prática de exercícios, a interação com os tutores, a incapacidade de perceber o sofrimento e o tempo que trocariam para ter a qualidade de vida de seus cães.

5. CONCLUSÕES

A suplementação com ácidos graxos ω -3 não altera os parâmetros clínicos e mantém os pacientes em ECC e ECM mais satisfatórios. Também auxilia na permanência dos cães em estágios mais brandos da doença e com menor risco de descompensação.

A DVM possui caráter inflamatório evidenciado pelo aumento nos níveis séricos de mediadores inflamatórios.

Os exames hematológicos, bioquímicos e dosagem de eletrólitos não são alterados pela suplementação com ω -3.

Para os tutores, a percepção de qualidade de vida está associada à manutenção do apetite, da prática de exercícios e da interação com seus cães. Eles são capazes de trocar o tempo de vida de seus animais pela manutenção da qualidade de vida dos mesmos. O questionário é uma ferramenta importante no acompanhamento de cães com DVM e seus tutores.

Conclui-se que a suplementação com ω -3 tende a ser uma medida terapêutica benéfica que, combinada ao tratamento farmacológico, pode auxiliar no controle da DVM.

REFERÊNCIAS

1. Atkins CE, Haggstrom J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Cardiol.* 2012;14:165-84.
2. Borgarelli M, Haggstrom J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet Clin Small Anim.* 2010;40:651-63.
3. Camacho AA, Mucha CJ. Semiologia do Sistema Circulatório de Cães e Gatos. In: Feitosa FLF. *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico.* 3ed. São Paulo: Roca; 2014. p.282-311.
4. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvar heart disease. *J Vet Intern Med.* 2009;23:1142-1150.
5. Ware WA. In: Nelson RW, Couto GC. *Medicina Interna de Pequenos Animais.* 5ed. São Paulo: Elsevier; 2015. p.115-23.
6. Pati S, Panda SK, Achrya AP, Senepati S, Behera M, Behera SS. Evaluation of geriatric changes in dogs. *Vet world.* 2015;8(3):273-8.
7. Oyama MA, Rush JE, O'Sullivan ML, Williams RM, Rozanski EA, Petrie AP, et al. Perceptions and priorities of owners of dog with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233:104-8.
8. Freeman LM. Interventional nutrition for cardiac disease. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(4):232-7.
9. Devi S, Jani RG. Review on nutritional management of cardiac disorders in canines. *Vet World.* 2009;2(12):482-5.
10. Freeman LM, Rush JE. Nutritional management of cardiovascular disease. In: Fascetti AJ, Delaney SJ. *Applied veterinary clinical nutrition.* West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. p.301-13.
11. Casa Nova MA, Medeiros F. Recentes evidências sobre os ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-3 na doença cardiovascular. *Revista HUPE.* 2011;1(10):74-80.
12. Freeman LM. Beneficial effects of ômega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *J Small Anim Pract.* 2010;51:462-70.
13. Baldwin K, Bartges J, Buffington T, Freeman LM, Grabow M, Legred J, Ostwald Jr D. AAHA Nutritional assessment guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010;46:285-96.
14. Fleming JKM, Creevy KE, Promislow D E L. Mortality in north American dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. *J Vet Intern Med.* 2011;25(1):187-98.
15. Chamas PPC, Saldanha IRR, Costa RLO. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães. *J Health Sci Inst.* 2011;29(3):214-7.

16. Abbott JA. Acquired valvar disease. In: Tilley LP, Smith Jr FWK, Oyama MA, Sleeper MM. Manual of canine and feline cardiology. 4ed. Canada: Saunders Elsevier; 2008. p.110-38.
17. Mattin MJ, Boswood A, Church DB, López-Alvarez J, McGreevy PD, et al. Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *J Vet Intern Med.* 2015;29:847–54.
18. Feitosa FLF. Exame físico geral ou de rotina. In: Feitosa FLF. *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico.* 3ed. São Paulo: Roca; 2014. p.77-102.
19. Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol.* 2012;14:103-26.
20. Kittleson MD. Myxomatous atrioventricular valvar degeneration. In: Kittleson MD. *Textbook of Cardiovascular Medicine.* 3ed. St. Louis: Mosby DVD; 2006.
21. Guglielmini C. Cardiovascular disease in the ageing dog: diagnostic and therapeutic problems. *Vet Res Commun.* 2003;27(1):555-60.
22. Freeman L, Becvaroya I, Cave N, Mackay C, Nguven P, Rama B, et al. WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *J Fel Med Surg.* 2011;13(7), p.516-25.
23. Slup JL, Freeman LM, Rush JE. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med.* 2008;22(1):561-5.
24. Freeman LM. Feeding for two: nutrition for the cardiac patient with concurrent disease. [online] 2017. [acesso 04 dez 2017]. Disponível em: <https://ae39b25abd9fd8676b05-f288fbab77b35cb63e707ab35e121d66.ssl.cf1.rackcdn.com/410274.pdf>.
25. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *JMDA.* 2013;14:877-82.
26. Freeman LM. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2012;26:3-17.
27. Abbas AK, Lichtman AH. Citocinas. In: Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia básica.* 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p.251-281.
28. Kiczak L, Paslawska U, Bania J, Ugorski M, Sambor I, et al. Increased expression. Of interleukin-1b and its novel splice variant in canine hearts with volume overload. *Cytokine.* 2008;44:352-60.
29. Fonfara S, Tew SR, Cripps P, Dukes-McEwan J, Clegg PD. Increased blood mRNA expression of inflammatory and anti-fibrotic markers in dogs with congestive heart failure. *Res Vet Sci.* 2012;93:879-85.
30. Cunningham SM, Rush JE, Freeman LM. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med.* 2012;26:547-57.

31. Reimman MJ, Ljungvall I, Hillstrom A, Moller JE, Hagman R, et al. Increased sérum C-reactive protein concentrations in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mtral valve disease. *The Vet J.* 2016;209:113-8.
32. Camacho RR, Carvalho ER, Pereira EZ, Gava FN, Camacho AA, Sousa MG. Perfil inflamatório em cães com doença mixomatosa da valva mitral. *Arch Vet Sci.* 2017;22(4):1-8.
33. Battistoni A, Rubattu S, Volpe M. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2012;157:160-8.
34. LeBlank CJ, Horohov DW, Bauer JE, Hosgood G, Mauldin GE. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2008;69:486-93.
35. Porsani MYH, Muzzi RAL, Lima IG, Pereira CS, Kurth SMC. Uso da vitamina E e ômega 3 no tratamento de caquexia cardíaca secundária à insuficiência cardíaca congestiva. *J Bras Cienc Anim.* 2015;8:615-37.
36. Colussi G, Catena C, Sechi LA. ω -3 Polyunsaturated fatty acids effects on the cardiometabolic syndrome and their role in cardiovascular disease prevention: na update from the recente literature. *Recent Adv Cardiovasc Drug Discov.* 2014;9(2):78-96.
37. Weiss DJ, Wardrop KJ. *Schalm's Veterinary Hematology.* New Jersey: Wiley-Blackwell, 2010. 6ed. 1232p.
38. Kaneko JJ, Hervey JW, Bruss ML. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* Amsterdam: Elsevier, 6ed. 2008, 916p.
39. Willems A, Paepe D, Marynissen S, Smets P, Van de Maele I, et al. Results of screening of apparently healthy senior and geriatric dogs. *J Vet Intern Med.* 2017;31:81-92.
40. Suarez-Mahucha H, Francisco A, Beirão LH, Block JM, Saccol A, Pardo-Carrasco S. Importância de ácidos graxos poli-insaturados presentes em peixes de cultivo e de ambiente natural para a nutrição humana. *BIP.* 2002;28(1):101-10.
41. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. Sociedade Brasileira de Cardiologia: IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção de aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):1-19.
42. Araújo MMG, Santos THY, Lourenço MLG, Takahira RK, Machado LHA, Carvalho LR. Avaliação de colesterol e triglicerídeos séricos em cães saudáveis suplementados com ômega n-3. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2012;64(6):1491-6.
43. Freeman LM, Rush JE, Farabaugh AE. Development and evaluation of a questionnaire for assessing health-related quality of life in dogs with cardiac disease. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226:1864-8.

CAPÍTULO 4. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DE CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL, ESTÁGIOS B2 E C, SUPLEMENTADOS COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3

CHAPTER 4. CARDIOVASCULAR EVALUATION OF DOGS WITH MITRAL VALVE DISEASE, STAGE B2 AND C, SUPPLEMENTED WITH OMEGA 3 FATTY ACIDS

RESUMO

A doença valvar mitral (DVM) é a enfermidade cardiovascular mais frequente nos cães. Com o desenvolver da doença são gerados degeneração e insuficiência dos folhetos valvares. O diagnóstico é realizado por meio de exames complementares, como o ecodoppler cardiograma. Busca-se com a associação do tratamento farmacológico e dietético o controle dos sinais clínicos e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. As dietas comerciais para cardiopatas incluem a suplementação com ômega 3 (ω -3), que tem sido associada a ação anti-inflamatória, antiarrítmica e de melhora de fatores hemodinâmicos. O objetivo do estudo foi avaliar por meio de mensuração de PA, eletrocardiografia, ecodoppler cardiografia, radiografia torácica e dosagem de NT-proBNP os benefícios da suplementação com ω -3 em cães portadores de DVM classes B2 e C. Para tanto, 29 cães foram avaliados, trimestralmente, durante 12 meses. A frequência de eventos arrítmicos foi superior no grupo controle, ocorrendo com mais frequência complexos atriais e ventriculares prematuros. O grupo ω -3 apresentou 2,96 vezes menos chances de desenvolverem arritmias. As medidas ecodoppler cardiográficas e radiográficas, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole normalizado e VHS, foram superiores no grupo controle e se correlacionaram às concentrações de NT-proBNP, evidenciando um maior remodelamento miocárdico neste grupo. Conclui-se que a suplementação dietética com ω -3 teve ação antiarrítmica e auxiliou na redução da sobrecarga volumétrica. Todos esses efeitos associados representaram uma menor possibilidade de descompensação e um melhor prognóstico.

Palavras-chave: óleo de peixe, eletrocardiograma, ecodoppler cardiograma, antiarrítmico, canino

ABSTRACT

Mitral valve disease (MVD) is the most common cardiovascular disease in dogs. With the development of the disease are generated degeneration and insufficiency of the valvular leaflets. The diagnosis is made through complementary tests, such as the Doppler echocardiogram. The association of pharmacological and dietary treatment is sought to control clinical signs and improve the quality of life of patients. Commercial diets for cardiopathy include omega 3 (ω -3) supplementation, which has been associated with anti-inflammatory, antiarrhythmic and hemodynamic factors. The aim of the study was to evaluate the benefits of ω -3 supplementation in dogs with MVD and B2 classes in the evaluation of BP, electrocardiography, Doppler echocardiography, chest X-ray and NT-proBNP. every three months, for 12 months. The frequency of arrhythmic events was higher in the control group, with more frequent atrial and ventricular premature complexes. The ω -3 group was 2.96 times less likely to develop arrhythmias. The echocardiographic and radiographic measurements, left ventricular internal diameter in the normalized diastole and VHS, were higher in the control group and correlated with NT-proBNP concentrations, evidencing a greater myocardial remodeling in this group. It was concluded that dietary supplementation with ω -3 had antiarrhythmic action and helped reduce volume overload. All these associated effects represented a lower possibility of decompensation and a better prognosis.

Key words: fish oil, electrocardiogram, echodopplercardiogram, antiarrhythmic, canine

1. INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral (DVM) é a enfermidade cardiovascular de maior incidência nos cães. É caracterizada por mudanças nos constituintes celulares valvares, que levam a degeneração, espessamento e deformação estrutural progressiva. Com o avançar do processo, as bordas valvares passam a não se coaptar adequadamente, tornando-se incompetentes¹.

O diagnóstico é feito por meio de ecodopplercardiografia, no qual é possível observar as lesões degenerativas valvares². Outros exames específicos, como o eletrocardiograma, radiografia torácica e dosagem de biomarcadores cardíacos podem auxiliar no diagnóstico, estadiamento e no acompanhamento dos cães portadores da doença³.

A depender do grau de acometimento valvar, os cães podem permanecer assintomáticos, entretanto, quando o comprometimento valvar evolui, se desenvolvem remodelamento miocárdico e sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)¹. Busca-se com o tratamento farmacológico e dietético promover o controle dos sinais clínicos e melhorar a qualidade de vida. Os principais objetivos da terapia são melhorar o débito cardíaco (DC), reduzir o volume regurgitante e modular a ativação neuro-hormonal. Para isso, são prescritos diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos positivos e terapias dietéticas⁴.

As dietas comerciais disponíveis para cães cardiopatas incluem a suplementação com ômega 3 (ω -3) por seus efeitos no sistema cardiovascular^{5,6}. Durante seu processo de metabolização, os ácidos graxos ω -3 levam a produção de substâncias com ação anti-inflamatória, além disso, são incorporados às membranas celulares, gerando melhora nos fatores hemodinâmicos como a pressão arterial (PA), medidas ecocardiográficas, modulação da frequência cardíaca (FC) e efeitos antiarrítmicos⁷.

O objetivo deste estudo foi avaliar por meio de mensuração da PA, eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, radiografias torácicas e mensuração de biomarcador cardíaco os benefícios da suplementação alimentar com ácidos graxos ω -3 em cães portadores de doença valvar mitral.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Local de experimentação

O estudo experimental foi realizado no Laboratório de Cardiologia do Hospital Veterinário (HV) da Escola de Veterinária e Zootecnia (EVZ) da Universidade Federal de

Goiás (UFG). As análises do biomarcador cardíaco foram realizadas no Laboratório IDEXX em São Paulo – SP.

2.2. Animais e tempos experimentais

Durante os anos de 2015 e 2016 foram atendidos 1058 cães. Deste total, 326 foram diagnosticados com DVM. Para inclusão no grupo experimental foram considerados a presença de sopro sistólico na válvula mitral, ou em ambas válvulas atrioventriculares, presença de remodelamento cardíaco (VHS acima de 10,5 vértebras) na avaliação radiográfica e presença de regurgitação e espessamento de folhetos valvares e relação AE/Ao maior que 1,6 no exame ecodopplercardiográfico. Foram excluídos os cães que haviam recebido previamente suplementação com ácidos graxos ω -3 e os portadores de outras doenças sistêmicas.

Após confirmados os pré-requisitos, foram recrutados para o estudo 29 cães. Destes, 12 eram da raça Poodle, seis da raça Pinscher, cinco sem raça definida, dois da raça Lhasa apso e Teckel, e um das raças Maltês e Yorkshire terrier. Todos os tutores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A).

Os cães foram distribuídos em dois grupos de forma aleatória e classificados segundo Consenso realizado por Atkins et al.⁸ em estágio B2 (assintomáticos com doença leve e remodelamento miocárdico) e C (com sinais de ICC). Foram incluídos no grupo controle 13 cães, com média de idade de 12,15 anos, sendo seis fêmeas e sete machos. Neste grupo oito animais foram classificados em estágio B2 e seis em estágio C. No grupo ω -3 foram incluídos 16 cães, com média de idade de 11,81 anos, com seis fêmeas e dez machos. Neste grupo oito animais foram classificados em estágio B2 e oito em estágio C.

O grupo controle recebeu alimento seco Premierpet[®] para cães cardiopatas sem a suplementação com ω -3 e o grupo ω -3 recebeu o mesmo alimento com suplementação com ω -3 nas doses médias de 54,2mg/kg de EPA e 40,65mg/kg de DHA. Todos os cães receberam o tratamento farmacológico recomendado pela literatura⁸.

O estudo teve duração de 12 meses. As mensurações de PA, exame eletrocardiográfico, ecodopplercardiográfico e radiografia torácica foram realizados na primeira visita (T0), e com três (T3), seis (T6), nove (T9) e doze (T12) meses após o início do tratamento. As concentrações séricas do biomarcador cardíaco foram mensuradas antes da suplementação (T0) e após três (T3) e nove (T9) meses.

Toda a metodologia empregada obedeceu aos preceitos da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório e foi previamente submetida e aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFG sob protocolo 094/14 (ANEXO B).

2.3. Avaliações da pressão arterial

A PA foi mensurada utilizando-se o método não-invasivo doppler vascular, com o aparelho Parks Medical Ultrasonic Doppler 812[®] (Parks Medical, Estados Unidos) e esfigmomanômetro Henik Gamma G5 (Heine, Alemanha).

Em ambiente tranquilo e climatizado, os cães foram colocados em decúbito lateral direito. O manguito foi posicionado na região radio-ulnar, abaixo da articulação do cotovelo no membro torácico esquerdo e o transdutor sobreposto à região palmar esquerda, próximo a articulação carpometacárpica. Para determinação do tamanho ideal do manguito utilizado foi medida a circunferência do membro torácico esquerdo (largura=40% da circunferência do membro e comprimento=1,5 vezes a circunferência do membro)^{9,10} (Figura 1).

Em cada avaliação foram obtidas cinco medições consecutivas da pressão arterial sistólica (PAS), descartando a maior e a menor mensuração e considerando como valor final a média aritmética das três mensurações restantes.

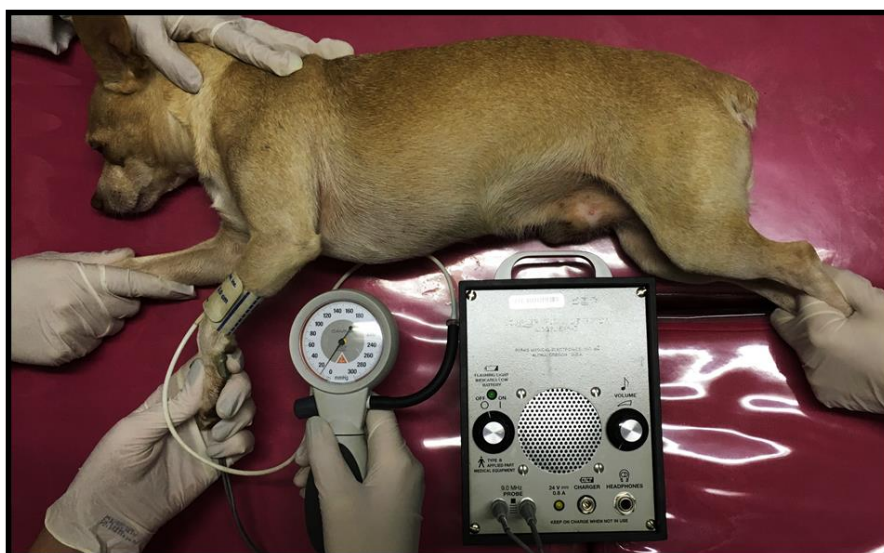


FIGURA 1 - Cão em decúbito lateral direito durante mensuração de pressão arterial não invasiva com aparelho doppler vascular.

2.4. Avaliações eletrocardiográficas

Para a obtenção do eletrocardiograma ambulatorial (ECG), foi utilizado aparelho computadorizado – módulo de aquisição de ECG para computador/ECG-PC, versão 6.2 – revisão 1 Copyright® 1997-2011 - Tecnologia Eletrônica Brasileira –TEB, (Figura 2A) na velocidade de 50 mm/s, sendo os registros arquivados em um microcomputador.

Os animais foram contidos em decúbito lateral direito e em cada membro locomotor foi acoplado um eletrodo, assim como na região torácica (Figura 2B). Foram obtidos simultaneamente todas as derivações bipolares, unipolares e precordiais durante cinco minutos. As análises dos traçados foram realizadas na derivação DII, segundo a técnica descrita por Tilley¹¹.

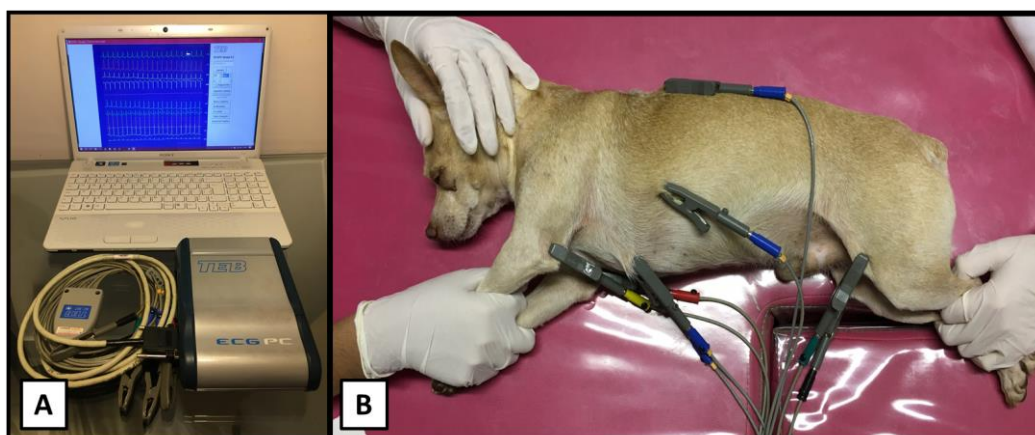


FIGURA 2 - A) Aparelho de eletrocardiografia computadorizada TEB. B) Cão em decúbito lateral direito, com eletrodos acoplados aos membros e região torácica.

A eletrocardiografia em 24 horas (Holter) foi realizada com o aparelho de “Holter” ECG Cardiolight® (Cardios – São Paulo, SP) em duas derivações pré-cordiais (rV2 e V4). Eletrodos adesivos foram posicionados lateralmente na parede torácica, após tricotomia da região. Os eletrodos foram acoplados nos locais padronizados para as derivações precordiais rV2 e V4 (vermelho e preto do lado direito e branco e verde do lado esquerdo)¹². Posteriormente, foram colocadas fitas do tipo esparadrapo sobre os eletrodos e atadura crepom envolvendo o tórax. O aparelho foi então fixado às ataduras e envolvido por outras ataduras (Figura 3). Foram registrados três canais eletrocardiográficos a partir destas derivações torácicas modificadas. As informações foram gravadas no cartão de memória do aparelho e posteriormente transferidas para o software de leitura para interpretação dos dados.



FIGURA 3 - Cadela sendo preparada para monitoração eletrocardiográfica dinâmica (Holter). A) Colocação dos eletrodos vermelho e preto no lado esquerdo do tórax; B) Colocação dos eletrodos branco e verde no lado direito do tórax; C) Cabos e eletrodos fixados com ataduras; D) Aparelho fixado às ataduras.

2.5. Avaliações ecodopplercardiográficas

O estudo ecodopplercardiográfico foi realizado utilizando o aparelho de ecodopplercardiografia (My Lab30Vet – Esaote/Pie Medical) e transdutor multifrequencial de 5,0/7,5MHz (Figura 4A). Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral direito e posteriormente esquerdo, em uma mesa para ecocardiografia, seguindo-se da aplicação de gel acústico¹³ (Figura 4B).

Utilizando-se o transdutor e posicionando-o na janela paraesternal direita foram obtidas, no eixo longitudinal, as imagens das quatro câmaras e via de saída do VE e, no eixo transversal, as imagens ao nível dos músculos papilares, valva mitral, valva aórtica e artéria pulmonar. As medidas das estruturas cardíacas obtidas a nível dos músculos papilares foram realizadas em modo M, mediante orientação pelo modo bidimensional. A partir da janela paraesternal caudal esquerda, as imagens foram analisadas no eixo apical a partir dos cortes quatro e cinco câmaras¹⁴.

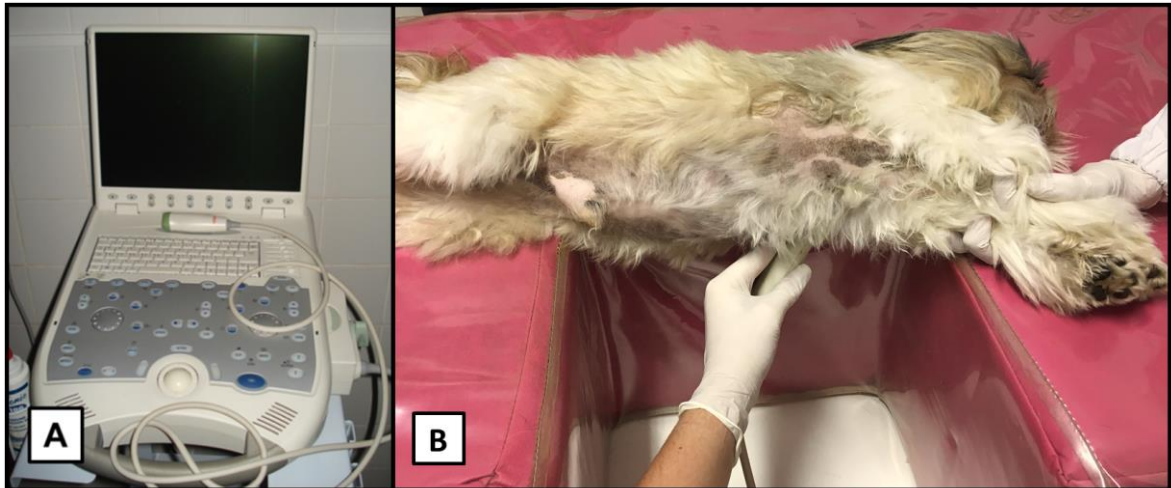


FIGURA 4 - A) Aparelho de ecodopplercardiografia (My Lab30Vet) e transdutor multifrequencial de 5,0/7,5 MHz do Laboratório de Cardiologia EVZ/UFG. B) Cão em decúbito lateral esquerdo com transdutor posicionado na janela paraesternal esquerda.

A avaliação qualitativa do coração foi obtida pelo modo bidimensional (modo B), fornecendo informações quanto ao movimento, anatomia cardíaca e relação espacial. O modo B serviu para a obtenção da relação ente o AE e Ao e orientação para as imagens em modo M, por meio do qual foi realizada análise quantitativa, em sístole e diástole, das dimensões das câmaras cardíacas, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) e do septo interventricular (SIV) e avaliação dos movimentos valvares, permitindo, assim, cálculos de índices funcionais como a fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (FE)¹⁵.

Utilizando-se o modo doppler foram identificados os fluxos sanguíneos no coração e nos grandes vasos e quantificados quanto à direção, velocidade e turbulência, estabelecendo a presença ou ausência de insuficiência valvar decorrente de regurgitações. O doppler de fluxo em cores permitiu uma melhor e mais adequada identificação e avaliação direta do fluxo sanguíneo, bem como auxiliou o posicionamento do cursor para a mensuração da velocidade do mesmo por meio de doppler pulsado. Os índices volume sistólico (VS) e DC foram mensurados utilizando-se o fluxo da aorta e seu diâmetro¹⁴.

O doppler pulsado também foi utilizado para mensurar a função diastólica, a partir da obtenção das velocidades da onda E, da onda A e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As imagens obtidas por meio do doppler tecidual na altura do anel mitral em corte apical e da parede livre do ventrículo esquerdo em corte transversal, possibilitaram a avaliação quantitativa da velocidade de movimentação do miocárdio, e complementaram a avaliação da função diastólica¹³.

Os ecodopplercardiogramas foram realizados e analisados de acordo com os critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia e do Comitê de Ecocardiografia do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária^{13,16}.

2.6. Avaliações radiográficas do tórax

Os exames radiográficos do tórax foram realizados utilizando o aparelho de Raios-X fixo, da marca Philips modelo KL.74/20.40 (Philips Healthcare®, Biassono, Itália), com capacidade para 500mA. Foram utilizados cassetes radiográficos da marca Fuji IP *cassette type* CC. Os cassetes foram lidos em reveladora computadorizada da marca Fujifilm, modelo CR-IR (Fujifilm Corporation, Tóquio, Japão).

Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito para realização de projeção látero-lateral direita, em decúbito lateral esquerdo, para a obtenção da projeção látero-lateral esquerda e em decúbito dorsal, para projeção ventrodorsal. A análise da silhueta cardíaca foi realizada pelo método de mensuração *Vertebral Heart Size* (VHS), descrito por Buchanan e Bucheler¹⁷.

As alterações de radiopacidade pulmonar foram avaliadas segundo Berry¹⁸, descrevendo-se achados sugestivos de alterações senis e de acúmulos de líquidos (padrão vascular, padrão intersticial e padrão alveolar) indicativos de edema pulmonar, avaliando-se também o espaço pleural quanto ao acúmulo de líquidos indicativos de efusão pleural.

2.7. Dosagens do biomarcador cardíaco

As amostras de sangue foram coletadas por venopunção jugular em tubos sem anticoagulate, após jejum alimentar de 12 horas. Em seguida, foram centrifugadas a 3000 rotações por minuto durante cinco minutos, para separação do plasma. Posteriormente foram acondicionadas em tubos tipo *ependorf* e congeladas a -80°C em nitrogênio líquido. As amostras foram transportadas em gelo seco até o laboratório IDEXX, onde as análises foram realizadas.

As dosagens do NT-proBNP foram realizadas utilizando-se a técnica de imunoenensaio em placa espécie-específico Cardiopet (IDEXX Laboratories, Maine, EUA) lidas em leitora de placas Emax (Molecular Devices) em um software próprio desenvolvido pela IDEXX. As amostras foram processadas em duplicata após validação com a curva de calibração.

2.8. Análise estatística

Para a análise das variáveis qualitativas foi utilizado o teste exato de Fisher, uma vez que existiram categorias com zero animais. Para as variáveis quantitativas foram utilizados os testes de Mann-Whitney, comparando-as em relação ao tratamento e teste de Kruskal-Wallis, comparando-as em relação aos momentos. Adotou-se nível de significância de 0,05 para identificar diferenças significativas. As variáveis qualitativas foram apresentadas em percentual e as variáveis quantitativas em média e desvio padrão.

Para a análise do risco de desenvolvimento de arritmias no Holter foi ajustado um modelo logístico para a presença de arritmias, onde o fator tratamento foi significativo. O resultado do teste foi dado em uma razão de chance.

Para avaliar se houve correlação entre as dosagens dos marcadores inflamatórios com os ECC e ECM e entre as dosagens do biomarcador cardíaco com o DIVEDN foi realizado o teste de correlação de Spearman.

3. RESULTADOS

Durante o desenvolvimento do estudo houveram óbitos e desistências. No grupo controle após o T0 dois cães morreram (estágio C) e um tutor desistiu de seguir no estudo (estágio C), em virtude da não adaptação do animal ao alimento. Após o T3 um cão morreu (estágio B2) e após o T9 dois cães morreram (estágio C). Já no grupo ω -3 seis cães morreram após o T0 (dois estágio B2 e quatro estágio C), dois cães morreram após o T3 (estágio C) e um cão morreu após o T9 (estágio C). Os cães morreram após apresentarem sinais clínicos característico de edema pulmonar cardiogênico. Ao final do estudo haviam no grupo controle cinco cães estágio B2 e dois estágio C e no grupo ω -3, três cães estágio B2 e quatro estágio C.

3.1. Avaliações da pressão arterial

Não houve diferença estatística entre os grupos controle e ω -3 para as médias de PAS. Ao final do estudo as médias do grupo controle (138,28mmHg) foram semelhantes as do grupo ω -3 (139,07mmHg) (Apêndice J).

3.2. Avaliações eletrocardiográficas

Não foram identificadas diferenças estatísticas entre os tempos ou tratamentos para os ritmos cardíacos. Observou-se uma predominância de ritmo sinusal nos cães do grupo

controle em todos os tempos, também foram identificados taquicardia sinusal (TS) e fibrilação atrial (FA). Já no grupo ω -3 a arritmia sinusal respiratória (ASR) foi predominante (Apêndice K). Alguns ritmos encontrados estão exemplificados na Figura 5.

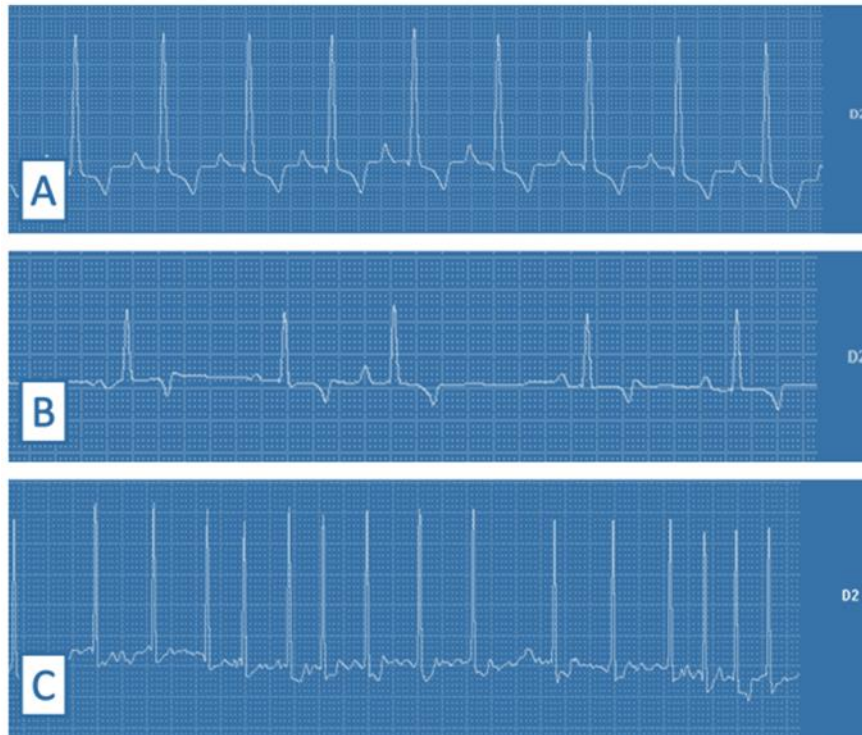


FIGURA 5 – Representação de traçados eletrocardiográficos de cães portadores de doença valvar mitral suplementados com ω -3. A) Ritmo sinusal de um cão do grupo controle; B) Arritmia sinusal respiratória com presença de marcapasso migratório de um cão do grupo ω -3; C) Fibrilação atrial de um cão do grupo controle.

Para os parâmetros eletrocardiográficos FC, P (ms), PR (ms), QRS (ms), QT (ms), QTc (ms), P (mV), R (mV), ST (mV) e eixo elétricos não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (Apêndice L). Houve predominância de ondas T bifásicas em ambos os grupos, ocorrendo poucos casos de ondas T positivas menores que 25% de R (Apêndice M).

Os complexos atriais prematuros (CAP) isolados e *sinus arrest* foram as arritmias mais frequentes e ocorreram em ambos os grupos. Os complexos ventriculares prematuros (CVP) isolados e em bigeminismo estiveram presentes somente no grupo controle. O bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau ocorreu somente no grupo ω -3. No T12, somente CVP isolados no grupo controle e *sinus arrest* no grupo ω -3 foram observados (Figura 6). A Figura 7 mostra alguns exemplos das arritmias observadas nos cães.

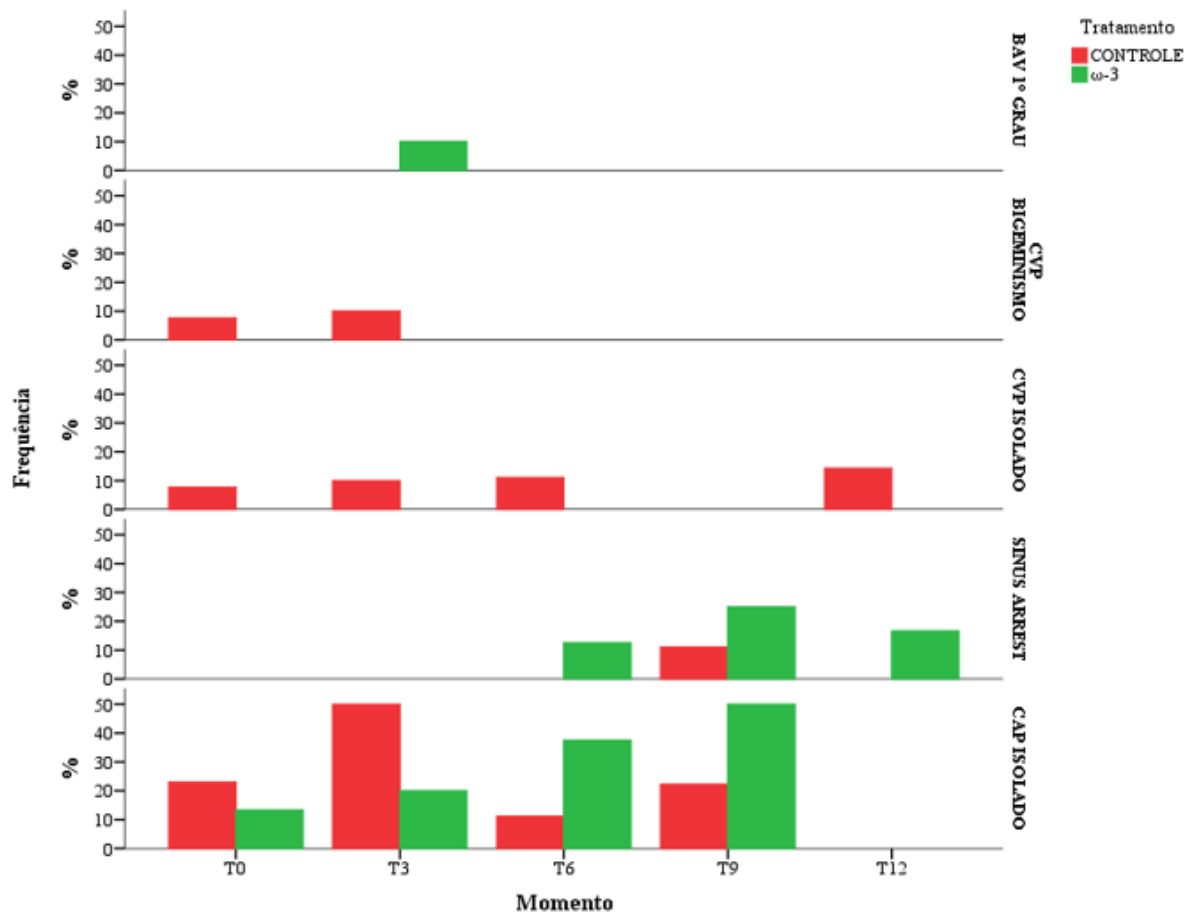


FIGURA 6 – Representação gráfica das porcentagens de arritmias encontradas nos cães em estágio B2 e C nos grupos controle (vermelho) e ω-3 (verde). BAV: bloqueio atrioventricular; CVP: complexo ventricular prematuro; CAP: complexo atrial prematuro.

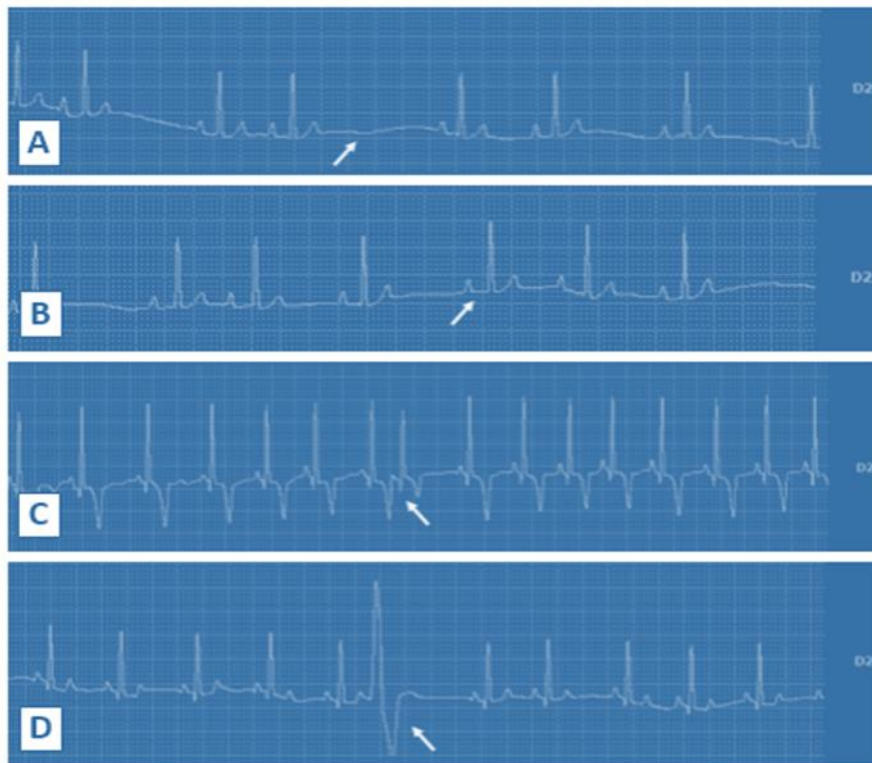


FIGURA 7 – Representação de traçados eletrocardiográficos de cães portadores de doença valvar mitral do grupo controle e ω -3. A) *Sinus arrest*; B) Bloqueio atrioventricular de 1° grau; C) Complexo atrial prematuro; D) Complexo ventricular prematuro. As setas evidenciam as arritmias.

Na avaliação eletrocardiográfica em 24 horas (sistema Holter) as variáveis número de QRS, FC mínima, FC máxima, FC média e número de pausas não apresentaram diferenças estatísticas (Apêndice N).

Em relação à presença e ausência de arritmias, observa-se uma maior proporção de cães do grupo controle com algum tipo de arritmia (Apêndice O). Na Figura 8 é possível observar a distribuição por tipos de arritmias, para cada momento de avaliação com o Holter.

Em relação à contagem de eventos arrítmicos, à exceção dos CVP e taquicardia ventricular (TV), o grupo controle apresentou números superiores ao grupo ω -3. (Apêndice P). A análise estatística (modelo logístico em razão de chance) mostrou que os animais do grupo controle apresentaram 2,96 vezes mais chances de terem algum tipo de arritmia em comparação ao grupo ω -3 (p-valor= 0,003; IC_{95%}=1,450;6,063).

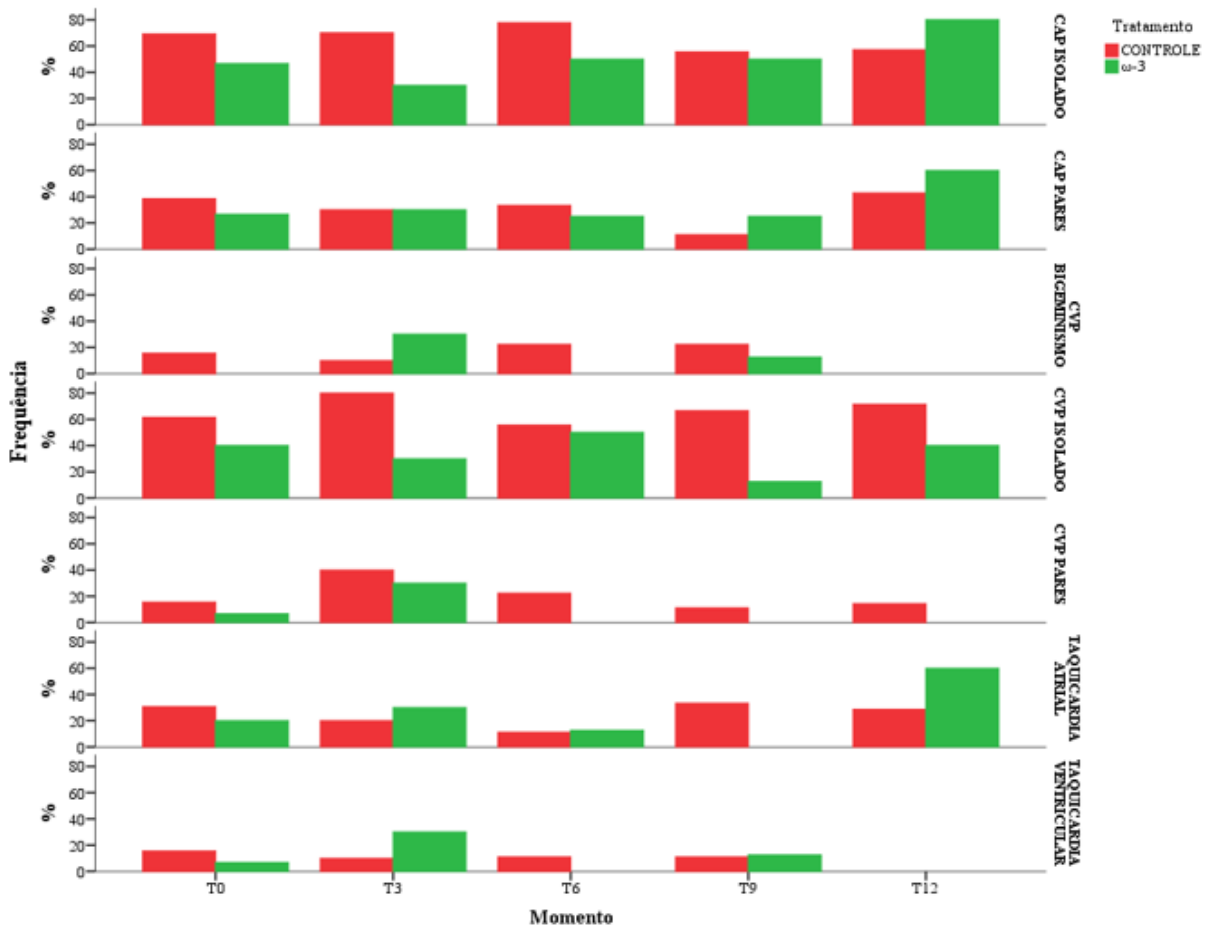


FIGURA 8 – Representação gráfica dos tipos de arritmias observadas nos cães em estágio B2 e C nos grupos controle (vermelho) e ω -3 (verde). CAP: complexo atrial prematuro; CVP: complexo ventricular prematuro. À direita as arritmias encontradas e à esquerda as frequências em que ocorreram.

3.3. Avaliações ecodopplercardiográficas

O exame ecodopplercardiográfico realizado em modo bidimensional evidenciou degeneração e espessamento dos folhetos valvares com presença de regurgitação nas válvulas mitral, tricúspide ou ambas de todos os cães incluídos no estudo (Figura 9).

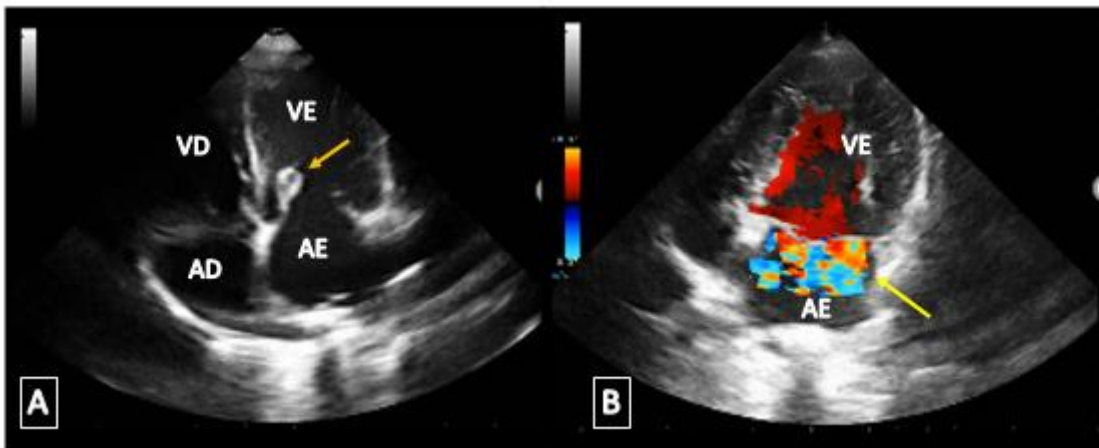


FIGURA 9 - Imagens ecodopplercardiográficas de cães portadores de doença valvar mitral suplementados com ω -3. A) Modo bidimensional, eixo apical - espessamento dos folhetos da valva mitral (seta amarela) de cão do grupo ω -3 estágio B2. B) Modo bidimensional com doppler colorido - presença de regurgitação em direção ao AE (seta amarela) de cão do grupo controle estágio B2. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito.

Para as variáveis obtidas em modo bidimensional e modo M houve diferença significativa na interação tempo/tratamento para a variável aorta (Ao) e diferença entre tratamentos no T0 para a espessura do septo interventricular em sístole (SIVs) e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (PLVEs), com médias inferiores no grupo ω -3 (Apêndice Q).

Na avaliação quantitativa com o doppler pulsado foi encontrada diferença significativa entre tratamentos no T6 apenas para o pico de velocidade do fluxo pulmonar, com médias superiores no grupo ω -3 (Apêndice R). Entre as médias obtidas por meio do doppler tecidual, a relação E'm/A'm mostrou diferença entre tratamentos no T12, com valores inferiores no ω -3 (Apêndice S).

3.4. Avaliações radiográficas do tórax

Os resultados obtidos para o VHS estão apresentados no gráfico da Figura 10. Não foram observadas diferenças entre os tratamentos. Entretanto, dentro do grupo ω -3 a média do T12 foi inferior à do T0 (Apêndice T).

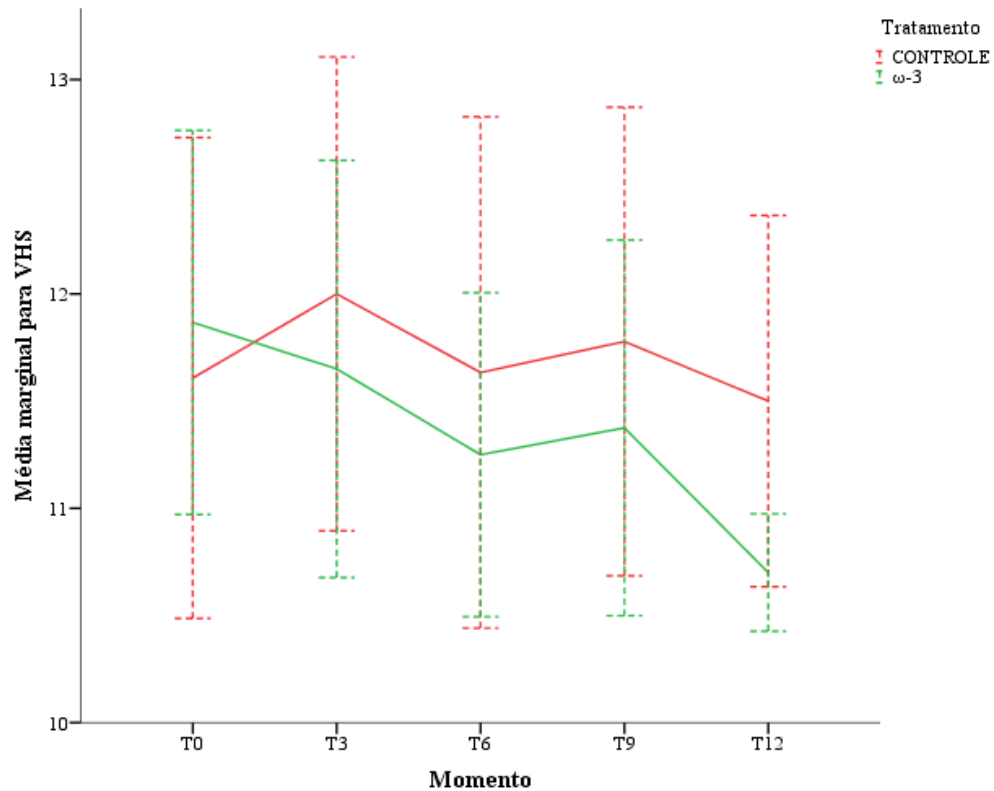


FIGURA 10 – Medidas de *vertebral heart size* (VHS) obtidos por meio de radiografias torácicas em posicionamento látero-lateral direito de cães estágio B2 e C do grupo controle e ω -3.

Quando analisado o aumento isolado das câmaras cardíacas não se observou diferenças entre os grupos. Uma maior porcentagem dos cães apresentou aumento isolado de AE ou aumento de todas as câmaras cardíacas (Apêndice U).

Os padrões pulmonares encontrados nas radiografias torácicas são apresentados em porcentagem na Figura 11, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos (Apêndice V).

Com a evolução do tempo, a partir do T9, houve aumento na frequência de padrões intersticial e alveolar nos cães do grupo controle. No grupo ω -3, as porcentagens vão diminuindo, até que no T12 são identificados somente padrões senis.

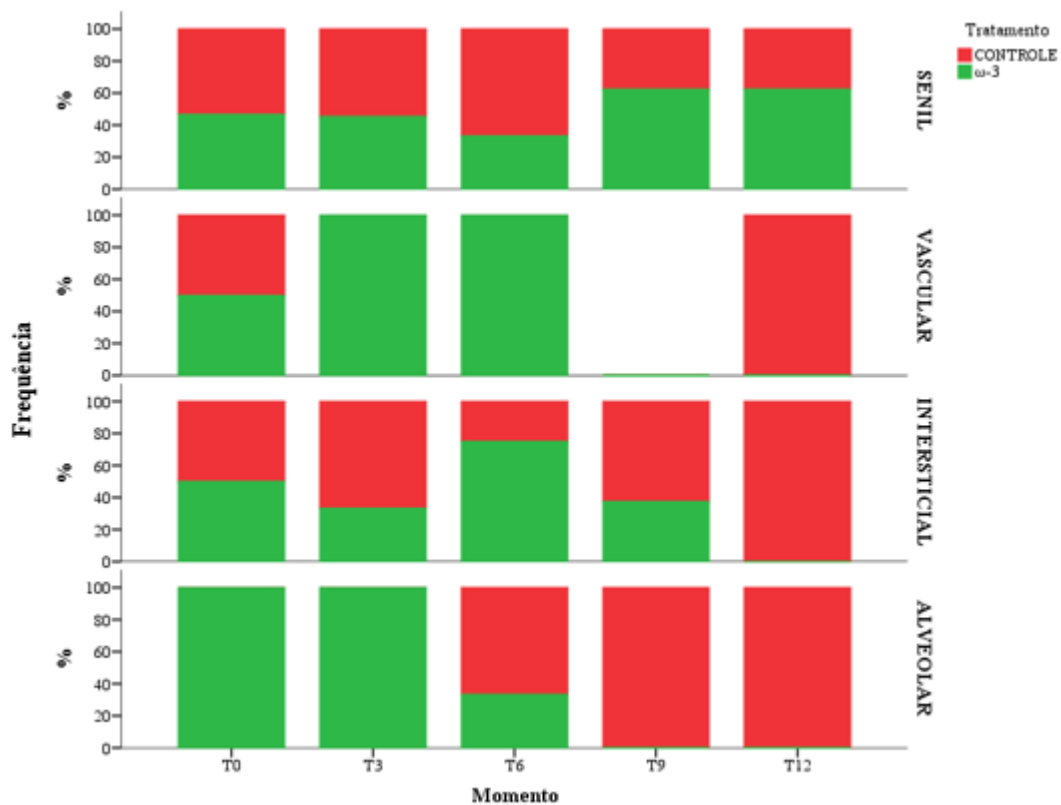


FIGURA 11 – Porcentagens de padrões pulmonares encontrados em radiografias torácicas de cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde). À direita os padrões pulmonares e à esquerda as frequência em que ocorreram.

3.5. Dosagens de biomarcador cardíaco

Não foram encontradas diferenças entre os grupos. Entretanto, observou-se que os valores obtidos dos cães estágio B2 foram inferiores aos do estágio C. As médias do grupo controle dos cães estágio C aumentaram com o passar do tempo, ao contrário do que ocorreu no grupo ω -3 (Tabela 1).

Foi identificada uma correlação significativa ($p < 0,001$) entre as medidas do DIVEdN e as médias do NT-proBNP em ambos os grupos. Assim, quanto maior o DIVEdN maior a concentração do NT-proBNP. A Figura 12 mostra que animais com maior DIVEdN apresentaram também valores mais elevados de NT-proBNP.

TABELA 1 – Concentrações médias de biomarcador cardíaco de cães estágios portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos				p*	p**
		n	Controle	n	ω-3		
B2	T0	13	2038,60 ± 1624,70	16	1016,00 ± 479,00	0,295	
	T3	10	1501,50 ± 503,50	10	1241,30 ± 948,00	0,343	0,620
	T9	9	2589,30 ± 2558,00	8	1168,30 ± 366,80	0,400	
	p***		0,177		0,685		
C	T0	13	3313,30 ± 2876,20	16	6893,80 ± 4046,20	1,000	
	T3	10	2937,80 ± 1915,30	10	4541,10 ± 4102,40	0,639	0,360
	T9	9	6527,80 ± 2341,90	8	3314,00 ± 3845,70	0,886	
	p***		0,379		0,298		

p*: diferença estatística entre tratamentos; p**: diferença estatística entre os tempos;

p***: diferença estatística na interação tratamentos/tempos.

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

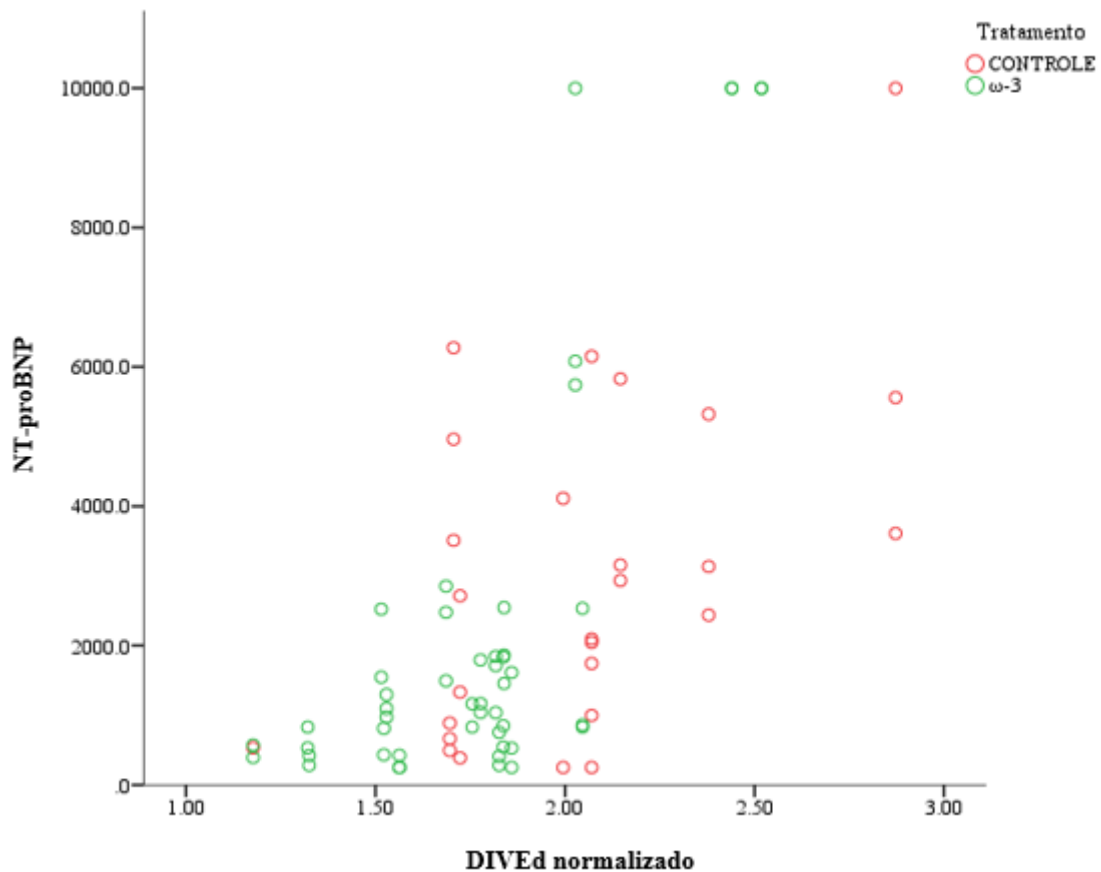


FIGURA 12 – Gráfico mostrando correlação positiva entre os valores do biomarcador NT-proBNP e as medidas do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVED) normalizado, de cães suplementados com ω-3 ao longo de 12 meses.

4. DISCUSSÃO

As médias de PAS obtidas com o método doppler vascular contemplam valores normais para cães¹⁹⁻²¹. Em pacientes humanos suplementados com ω -3, observou-se um pequeno efeito hipotensor, dose-dependente²². Outros autores^{6,7} também associaram reduções na PA à suplementação com ω -3. Nos cães do presente estudo este efeito não foi observado.

Os traçados eletrocardiográficos mostraram em sua maioria ritmos cardíacos normais²³. No grupo controle foram encontrados ritmo sinusal, taquicardia sinusal e fibrilação atrial. Cães com DVM apresentam como mecanismo compensatório a ativação do sistema nervoso simpático (SNS), que levam ao aumento da FC e a taquicardia sinusal³. Esse aumento da FC está diretamente relacionado à gravidade da doença e pode ser um marcador de mortalidade, pois se observa o aumento gradativo da FC ao longo da evolução da doença até o momento do óbito^{24,25}. A fibrilação atrial está relacionada a um aumento das câmaras atriais, que podem predispor ao surgimento de CAP, taquicardia atrial e fibrilação atrial²⁶. Em estudo com cães portadores de DVM, 36% apresentaram fibrilação atrial em decorrência da degeneração valvar²⁷.

Todos as médias encontradas para a FC no eletrocardiograma ambulatorial estão dentro dos valores de referência, entre 60 e 160bpm^{11,28}. As FC encontradas são semelhantes à de cães de raças pequenas portadores de DVM²⁹. As médias dos demais parâmetros também estão dentro dos intervalos normais, à exceção da duração das ondas P, que foram superiores¹¹. O aumento da duração de ondas P sugere sobrecarga atrial esquerda, esperada nos cães portadores de DVM que possuem dilatação desta câmara³⁰.

Observando as arritmias encontradas nos ECG ambulatoriais e no Holter foi possível constatar uma maior prevalência de arritmias no grupo controle. Nestes cães, foram encontradas com maior frequência arritmias ventriculares, que representam maior risco de morte súbita²⁵. O CAP foi a arritmia mais frequente em ambos os grupos. Um estudo realizado em cães com DVM detectou em maior frequência CAP e CVP³¹, assim como no presente estudo. Outros autores obtiveram porcentagens semelhantes de arritmias supraventriculares (50%) e ventriculares (57%)³² e inferiores de CAP e CVP, não observando arritmias complexas como os CVP em bigeminismo ou taquicardia ventricular³³.

O ritmo predominante nos cães do grupo ω -3 foi a ASR. Este ritmo ocorre por mediação vagal e é caracterizado pela variação da FC durante a expiração e inspiração³⁴. No grupo ω -3 observou-se uma maior presença de *sinus arrest* e BAV. Ambas arritmias são comumente associadas a momentos de bradicardia³⁵. Ressalta-se que neste grupo também

foram observadas maior prevalência de ritmos relacionados a mediação do sistema nervoso parassimpático, características que são associadas à suplementação com ácidos graxos ω -3^{36,37}. A suplementação com ω -3 reduziu os episódios arrítmicos. Assim, pode-se sugerir que os cães incluídos no grupo tratado com ω -3 tinham menores chances de óbito em decorrência de arritmias²⁵, representando um importante benefício aos cães portadores da doença

Na avaliação ecodopplercardiográfica todos os cães apresentaram espessamento dos folhetos valvares e regurgitação valvar. O ecodopplercardiograma é o exame padrão ouro para o diagnóstico da DVM, pois por meio dele é possível visualizar as alterações que caracterizam a doença².

As médias observadas para o AE e relação AE/Ao nos dois grupos foram superiores aos valores de referência descritos para a espécie canina¹³, confirmando as classificações B2 e C. Estas variáveis estão diretamente relacionadas à gravidade da doença, bem como com o tempo de sobrevivência e prognóstico³⁸⁻⁴⁰. As dimensões do AE podem ainda servir como uma medida preditiva de episódios de insuficiência cardíaca⁴¹.

Em relação às variáveis ventriculares mensuradas pelo modo M, utilizando-se como referência a média de peso em cada grupo, observou-se que as medidas do DIVE em sístole e em diástole estavam aumentadas e as espessuras do SIV em sístole e em diástole estavam diminuídas. Assim, é possível inferir que nos dois grupos haviam sinais de hipertrofia excêntrica do VE¹³, que ocorre em decorrência da sobrecarga de volume gerada pela DVM²³.

Quando o peso foi indexado à medida do DIVE em diástole (DIVEDN), as médias do grupo controle foram superiores ao valor de referência (1,7cm)⁵¹, evidenciando remodelamento ventricular. No grupo ω -3 eles permaneceram acima deste valor apenas nos T0 e T3, e depois decaíram à medida que o tratamento prosseguiu. O aumento das medidas do DIVE é um dos indicadores para prever eventos de descompensação cardíaca⁴¹. É relatado na literatura que a suplementação com ácidos graxos ω -3 em cães cardiopatas melhora fatores como o remodelamento cardíaco, reduzindo em consequência, a evolução da doença⁶.

No presente estudo, todas as médias de FE e FS estavam normais ou discretamente aumentadas¹³. Os índices FE e FS são medidas tradicionais de função sistólica do VE e podem estar normais ou aumentadas na presença da DVM. Isso ocorre em decorrência da regurgitação mitral, que gera a um aumento na pré-carga, caracterizado por aumento dos índices de contratilidade (FE e FS)². A suplementação com ω -3 não altera a contratilidade miocárdica³⁶, assim como observado no estudo em discussão.

Todas as variáveis obtidas por meio do doppler pulsado estavam normais em ambos os grupos^{13,39}. As variáveis E/A e TRIV do fluxo transmitral fornecem informações sobre a função diastólica do VE, porém sofrem grande influência da pré-carga. Deste modo, as variáveis do doppler tecidual fornecem informações mais fidedignas^{2,13}. A relação entre a onda E do fluxo transmitral e a onda E' é capaz de corrigir o efeito da pré-carga sobre a função diastólica, devendo ser inferior a 8,07¹³. As médias nos grupos controle e ω -3 encontravam-se aumentadas, confirmando a presença de disfunção diastólica. A relação E/E' é capaz de prever a presença de ICC em cães com DVM (acima de 18,7)⁵², entretanto, no presente estudo, em ambos os grupos as médias foram inferiores a este valor.

Os cães apresentaram em todos os tempos e nos dois tratamentos médias de VHS aumentadas (>10,5 vértebras)¹⁷. Porém no grupo ω -3 verificou-se uma redução significativa ao longo do estudo. O aumento nos valores do VHS de cães portadores de DVM acontecem de seis a 12 meses antes do início da ICC, sendo muito maior na última medida antes do episódio⁵³. Portanto, para os cães do grupo ω -3, a redução nos valores de VHS pode ter correspondido a uma menor sobrecarga volumétrica, bem como, um menor risco de desenvolvimento de ICC.

Foram observados padrões vasculares, intersticiais e alveolares nos cães classificados em estágio C de ambos os grupos, evidenciando diferentes graus de comprometimento pulmonar, que ocorrem durante o desenvolvimento da ICC esquerda⁵⁵. Porém no grupo controle ocorreu um aumento na frequência de padrões pulmonares mais graves (intersticial e alveolar) ao longo do tempo. Em contrapartida, no grupo ω -3, somente foram identificados padrões senis ao final do estudo. Os padrões senis correspondem a padrões bronquiais e intersticiais discretos que ocorrem devido a mineralização das estruturas pulmonares e bronquiais observados em pacientes idosos⁴⁶. A nutrição específica para cardiopatas pode auxiliar no controle da congestão venosa, por meio da restrição de sódio e dos componentes que são suplementados, como os ácidos graxos ω -3⁵⁻⁶.

As concentrações séricas de NT-proBNP foram estatisticamente iguais entre os grupos. A amplitude dos valores foi superior nos cães do grupo controle, especialmente os em estágio C. A medida do DIVEdN correlacionou-se com as médias encontradas no NT-proBNP. As médias dos cães estágio B2 foram semelhantes às encontradas em cães portadores da DVM^{47,48}, assim como as dos cães em estágio C, com as obtidas naqueles com ICC^{48,49}. O BNP é um dos principais hormônios natriuréticos produzidos e secretados pelo músculo cardíaco em resposta a estímulos como sobrecarga de volume, hipertrofia e hipóxia e por isso podem ser utilizados para verificar o grau de disfunção cardíaca⁵⁰. Assim, quando

maior o remodelamento ventricular maior será as concentrações séricas do NT-proBNP, como observado no presente estudo. Ele também pode ser utilizado como preditor de doença cardíaca e na identificação de cães com ICC⁴⁷.

Os três cães que tiveram as maiores concentrações (<10000pmol/L) de NT-proBNP morreram após seis meses do início do estudo. Os níveis deste biomarcador foram associados à sobrevida dos pacientes⁵¹. Assim, cães com valores abaixo de 965pmol/L apresentam maior probabilidade de sobrevivência.

5. CONCLUSÕES

A suplementação dietética com ácidos graxos ω -3 contribui para medidas ecodopplercardiográficas mais favoráveis, como o DIVEdN, e reduz a silhueta cardíaca (VHS) mensurada nas radiografias torácicas. As dosagens de NT-proBNP, associadas às médias do DIVEdN sugerem uma menor sobrecarga volumétrica nos cães do grupo ω -3. Evidenciando assim, uma contribuição para o controle da sobrecarga volumétrica gerada pela doença. A evolução dos padrões pulmonares nas radiografias demonstra um auxílio no controle da ICC.

Os resultados encontrados nas avaliações eletrocardiográficas confirmam o efeito antiarrítmico da suplementação com ω -3, pois foram observadas reduções importantes no número de eventos arrítmicos.

Deve-se levar em consideração que os efeitos observados no presente estudo correspondem a associação do tratamento farmacológico ao dietético. Além disso, deve-se considerar que poderiam haver pacientes incluídos no mesmo estágio da doença com graus de comprometimento diferentes. Assim, o uso da suplementação com ω -3 em pacientes portadores de DVM, pode trazer benefícios aos cães portadores de DVM tornando-os menos propícios a descompensação.

REFERÊNCIAS

1. Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol.* 2012;14:103-26.
2. Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:127-48.
3. Ware WA. In: Nelson RW, Couto GC. *Medicina Interna de Pequenos Animais.* 5ed. São Paulo: Elsevier; 2015. p.115-23.
4. Chamas PPC, Saldanha IRR, Costa RLO. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães. *J Health Sci Inst.* 2011;29(3):214-7.
5. Kroll FSA, Champion T, Lopes F, Brunetto MA, Camacho AA, Carciofi AC. A importância do sódio no manejo nutricional de cães e gatos cardiopatas. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação.* 2010;8(27):608-14.
6. Freeman LM. Beneficial effects of ômega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *J Small Anim Pract.* 2010;51:462-70.
7. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2010;21:781-92.
8. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvar heart disease. *J Vet Internal Med.* 2009;23:1142-1150.
9. Henik RA, Dolson MK, Wenzholz LJ. How to obtain a blood pressure measurement. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2005;20(3):144-50.
10. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Inter Med.* 2007;21(1):542-58.
11. Tilley LP. *Essentials of canine and feline eletrocardiography.* 4.ed. Philadelphia:Lea &Febiger. 1992; 470p.
12. Petrie JP. Practical application of holter monitoring in dogs e cats. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2005;20:173-81.
13. Boon JA. *Veterinary echocardiography.* 2ed. West Sussex: Wiley Blackwell, 2011. 632p.
14. Kienle RD, Thomas GN. *Ecocardiografia.* In: Nyland T, Mattoon J. *Ultrassom diagnóstico em pequenos animais.* 2ed. São Paulo: Roca, 2005. cap.18. p.363-438.
15. Ware, WA. Acquired valve disease. In: Ware, WA. *Cardiovascular disease in small animal medicine.* London: Manson Publishing Ltd; 2007. p.263-79.

16. Thomas WP, Garber CE, Jacobs GJ. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. The echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology. *J Vet Intern Med.* 1994;7(4):247-252.
17. Buchanan J, Bücheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc.* 1995; 206(2):194-199.
18. Berry CR. Interpreting small animal thoracic radiographs. *NAVC Clinician's Brief.* 2010;1:65-70.
19. Stepien RL, Rapoport GS. Clinical comparison of the methods to measure blood pressure in nonsedated dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215(11):1623-8.
20. Cabral RR, Ciasca BD, Oliveira VMC, Vaz-Curado AP, Larsson MHMA. Valores de pressão arterial em cães pelos métodos oscilométrico e doppler vascular. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2010;62:64-71.
21. Soares EC, Larsson MHMA, Yamato RJ. Chronic valvar disease: correlation between clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2005;57(4):436-41.
22. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circul.* 1993;88:523-33.
23. Tilley LP, Smith Jr FWK. Electrocardiography. In: Tilley LP, Smith Jr MFWK, Oyama MA, Sleeper MM. *Manual of Canine and Feline Cardiology.* 4ed. Amsterdam: Elsevier, 2008. cap.3, p.49-77.
24. Rasmussen CE, Flak T, Zois NE, Moesgaard SG, Haggstrom J, Pedersen HD, et al. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2012;26:76-84.
25. López-Alvarez J, Boswood W, Moonarmart W, Hezzel MJ, Lotter N, Elliott J. Longitudinal electrocardiographic evaluation of dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2014;28:393-400.
26. Brundel BJJM. et al. The pathology of atrial fibrillation in dogs. *J Vet Cardiol.* 2005;7:121-9.
27. Almeida GLG, Freitas LX, Almeida MB, Oliveira MT, Braga F, Almeida Jr GLG. Perfil clínico-epidemiológico da fibrilação atrial espontânea em cães. *SCCERJ.* 2006;19:20-8.
28. Feitosa FLF. Exame físico geral ou de rotina. In: Feitosa FLF. *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico.* 3ed. São Paulo: Roca, 2014. cap.4, p.77-102.
29. Cruz Aleixo AS, Alfonso A, Oba E, Souza FF, Cruz RKS, Fillippi MG, et al. Scaling relationships among heart rate, electrocardiography parameters, and body weight. *Topics in Companion An Med.* 2017;32:66-71.

30. Willis R. Electrocardiography and ambulatory monitoring. In: Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S. BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine. 2ed. Wiley Authenticity Guarantee. 2010. p.67-73.
31. Soares EC, Larsson MHMA, Yamato RJ. Chronic valvar disease: correlation between clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2005;57(4):436-41.
32. Crosara S, Borgarelli M, Perego M, Haggstrom J, La Rosa G, Tarducci A, Santilli RA. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Aust Vet J.* 2010;88:386-92.
33. Oliveira MS, Muzzi RAL, Araújo RB, Muzzi LAL, Ferreira DF, Silva EF. Heart rate variability and arrhythmias evaluated with holter in dogs with degenerative mitral valve disease. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2014;66(2):425-32.
34. Eckenfels A, Trieb G. The Normal Electrocardiogram of the Conscious Beagle Dog. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1979;47:567-84.
35. Hulleman M, et al. Conduction disorders in bradyasystolic out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2016;106:113–9.
36. Billman GE, Nishijima Y, Belevych AE, Terentyev D, Xu Y, Haizlip KM, et al. Effects of dietary omega-3 fatty acids on ventricular function in dog with healed myocardial infarctions: in vivo and in vitro studies. *Am J Heart Circ Physiol.* 2010;298:H1219-28.
37. Billman GE. Effect of dietary omega-3 polynsaturated fatty acids in heart rate ond heart rate variability in animals susceptible or resistant to ventricular fibrillation. *Front Physiol.* 2012;3(71):1-10.
38. Lord PL, Hansson K, Kwart C, Haggstrom J. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract.* 2010; 51:210-8.
39. Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:93-101.
40. Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, Savarino P, La Rosa G, Tarducci A, Haggstrom J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med.* 2012;26:69-75.
41. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli A, Chiavegato D, Poggi, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Inrten Med.* 2008;22:120-8.
42. Bonagura JD, Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *J Small Anim Pract.* 2009;50(1):12-24.

43. Kim JH, Park HM. Usefulness of conventional and tissue doppler echocardiography to predict congestive heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29:132-140.
44. Lord P, Hansson K, Kvarn C. Rate of changes of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract.* 2010;51:210-8.
45. Diana A, Guglielmina C, Pivetta M, Sanacore A, Tommaso MD, Lord PF, Cipone M. Radiographic features of cardiogenic pulmonar edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998-2007). *J AM Vet Med Assoc.* 2009;235:1058-63.
46. Thrall DE. *Diagnóstico de radiologia veterinária.* 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
47. Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of sérum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;232:1496-503.
48. Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M, Smith P, Little C, Attree S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract.* 2008;49:26-32.
49. Moesgaard SG, Falk T, Teerlink T, Guomundsdottir HH, Siguroardottir S, Rasmussen CE, Oslen LH. Brain-natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate as biomarkers of myxomatous mitral valve disease in dogs. *The Vet Journ.* 2011;189:349-52.
50. Oyama MA, Singletary GE. The use of NT-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. *Vet Clin Small Anim.* 2010;40:545-58.
51. Wolf J, Gerlach N, Webber K, Klima A, Wess G. Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:399-408.

CAPÍTULO 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentro dos resultados obtidos com esse estudo destaca-se a ação antiarrítmica da suplementação com ω -3. Outros efeitos, como a menor evolução no grau de sopro, redução na sobrecarga volumétrica, manutenção dos ECC e ECM e dos estágios mais brandos da ICC poderiam ter sido muito mais expressivos se o grupo experimental fosse mais robusto. Uma amostra maior poderia ter contribuído para uma melhor significância estatística, assim como uma avaliação mais longa, já que para alguns parâmetros o início de alterações foi percebido nos tempos finais (T9 e T12).

A aplicação do questionário avaliando a percepção dos tutores foi importante para entender qual a visão deles em relação à doença e aos fatores que interferem na qualidade de vida dos seus cães. A informação mais relevante foi a decisão pela troca da longevidade pela qualidade de vida dos animais, muitas vezes ao responder esse questionamento os tutores ressaltam que não desejavam ver seus cães sofrendo em decorrência da doença.

Na fase de recrutamento dos cães, um grande número de atendimentos foi realizado, entretanto, a principal dificuldade encontrada foi a adequação aos critérios de inclusão estabelecidos. A avaliação clínica e a triagem laboratorial inicial, descartou muitos pacientes portadores de outras doenças sistêmicas concomitantes, como tumores mamários, doença periodontal grave e hemoparasitose. Outra dificuldade foi a alimentação com a ração utilizada no estudo, já que muitos deles recebiam como alimento principal comida caseira e não se adaptavam à modificação na dieta.

Passada a fase de seleção, outros desafios surgiram. A dificuldade de agendamento dos retornos, o óbito dos cães sem que os tutores entrassem em contato, a realização dos exames, em especial do Holter, pois os cães precisavam permanecer 24 horas com o aparelho e retornarem no dia seguinte para a retirada.

Foi de extrema importância o auxílio da empresa PremieRpet[®] para a realização de exames laboratoriais não disponíveis na rotina clínica, como os marcados inflamatórios e o biomarcador cardíaco, uma vez que o custo destas avaliações é bastante elevado.

A execução deste estudo possibilitou um grande crescimento técnico e profissional, pois mais de mil animais foram atendidos para a formação do grupo experimental e mais de dois mil animais foram avaliados durante os quatro anos de doutorado. Além disso, foram realizadas somente no período experimental, mais de duzentas

mensurações de pressão arterial, exames eletrocardiográficos, ecocardiográficos, radiográficos e coletas de sangue que permitiram um treinamento técnico contínuo.

Houve também um grande crescimento pessoal, adquirido por meio do convívio com estagiários, professores, residentes, funcionários e tutores dos cães incluídos no estudo. É enriquecedor conviver, ensinar, ajudar, tratar e se relacionar com tantas pessoas.

ANEXOS

ANEXO A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento em duas vias. Uma via será sua e a outra do pesquisador responsável. Ao assinar este consentimento, também lhe é garantida a confidencialidade das suas informações pessoais e a possibilidade de desistência durante o período de realização do estudo. Caso tenha alguma dúvida, durante ou após a realização desta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Pesquisador Responsável ou poderá procurar o Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Goiás, pelo telefone 3521-1876.

Informações sobre a pesquisa:

Título do Projeto: Suplementação dietética com altos teores de ácidos graxos ômega-3 em cães com endocardiose valvar adquirida.

Pesquisador Responsável: Priscilla Regina Nasciutti (Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás).

Telefone para contato: (62) 8192-0111.

E-mail: prinasciutti@gmail.com

Pesquisador Participante: Prof.^a Dr.^a Rosângela de Oliveira Alves Carvalho (orientadora e professora da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás).

Objetivos da pesquisa e informações importantes:

Esta pesquisa tem o objetivo de avaliar a influência da suplementação dietética com altos teores de ácidos graxos ômega-3 na evolução e fisiopatogenia da insuficiência cardíaca em cães com mixomatose valvar adquirida, por meio da realização de exames clínicos, avaliações laboratoriais (colheita de sangue), exames eletrocardiográficos, ecodopplercardiográficos, radiográficos e mensuração da pressão arterial sistêmica.

A pesquisa não gerará riscos para o animal e todos os procedimentos serão realizados de maneira padronizada, com a aprovação prévia do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Goiás.

Para realização do estudo será necessário que o proprietário traga seu cão portador de mixomatose valvar adquirida uma vez a cada três meses, ao Setor de Cardiologia do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (HV/EVZ/UFG), totalizando cinco avaliações no período de um ano. Em contrapartida, o animal receberá alimento seco especialmente desenvolvido para cães com doenças cardiovasculares (PremieR Cardio) durante todo o período experimental. Também será fornecido atendimento clínico especializado, avaliações laboratoriais, eletrocardiográficas, ecodopplercardiográficas, radiográficas e mensuração de pressão arterial sistêmica. O proprietário somente arcará com o pagamento de uma consulta em cada avaliação trimestral, com preço estabelecido pela tabela de preços do HV/EVZ/UFG. Caso sejam detectadas outras doenças sistêmicas o cão será excluído do grupo experimental. Neste caso, o acompanhamento por meio de avaliação clínica e exames complementares serão de responsabilidade do proprietário.

Dados do Proprietário:

Nome: _____ RG: _____

CPF: _____ Telefones para contato: _____

Endereço: _____

E-mail: _____

Dados do Animal:

Nome: _____ N° da FC: _____ Idade: _____

Espécie: _____ Raça: _____ Pelagem: _____ Sexo: _____

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fui devidamente esclarecido (a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao cão do qual sou proprietário/responsável. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a participação do meu cão neste projeto.

Goiânia, __ de _____ de _____.

Assinatura do Proprietário

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

ANEXO B



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



Goiânia, 10 de Novembro de 2014.

**PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA DO
PROTOCOLO N. 094/14**

I - Finalidade do projeto de pesquisa:

Avaliar a influência da suplementação dietética com altos teores de ácidos graxos Ômega-3 na fisiopatologia da Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em cães com Degeneração Mixomatosa das Valvulas (DMV)

II - Identificação:

Título do projeto:

Suplementação dietética com altos teores de ácidos graxos ômega-3 em cães com endocardiose valvar adquirida

Pesquisador Responsável/ Unidade:

Priscilla Regina Nasciutti – EVZ/UFG

□ Pesquisadores Participantes:

Rosângela de Oliveira Alves Carvalho	EVZ/UFG
Danieli Brolo Martins	EVZ/UFG
Náida Cristina Borges	EVZ/UFG
Priscilla Regina Nasciutti	EVZ/UFG
Ana Paula Araújo Costa	EVZ/UFG
Marcelo Borges dos Santos Junior	EVZ/UFG
Evelyn Mayara de Souza Pinto	EVZ/UFG
Brenda Torchin	EVZ/UFG
Rafael Almeida da Silva	EVZ/UFG
Jessica Rodrigues Vieira	EVZ/UFG
Bruna Dantas Matos	EVZ/UFG
Fernanda Oliveira de Carvalho	EVZ/UFG
Thayv de Campos Trentin	EVZ/UFG
Juliana Toloi Jeremias	PremiaR, Pet

□ Unidade onde será realizado:

Dependências do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG

□ Data de apresentação a CEUA:

10/10/2014

III - Objetivos e justificativa do projeto:

Objetivo geral

Comitê de Ética no Uso de Animais/CEUA

Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação/PRPI-UFG, Caixa Postal: 131, Prédio da Reitoria, Piso 1, Campus Samambaia (Campus II) -
CEP:74001-970, Goiânia – Goiás, Fone: (55-62) 3521-1876.
Email: ceua.ufg@gmail.com



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



Avaliar a influência da suplementação dietética com altos teores de ácidos graxos ω -3 na fisiopatologia da ICC, em cães com DMV adquirida, por meio de exames clínicos, avaliações laboratoriais, exames eletrocardiográficos, ecocardiográficos e mensuração da pressão arterial sistêmica.

IV - Sumário do projeto:

- Discussão sobre a possibilidade de métodos alternativos e necessidade do número de animais:**
Deseja-se estudar uma doença de caráter degenerativo (endocardiose valvar adquirida) em cães, por isso a única possibilidade é a utilização de cães portadores da doença.
- Descrição do animal utilizado (número, espécie, linhagem, sexo, peso, etc):**
Serão utilizados cães atendidos pelo Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG, portadores de endocardiose valvar adquirida, de idades, raça e sexo variados. Os cães serão subdivididos em dois grupos com 20 animais cada, um grupo receberá alimento com suplementação com altos teores de ômega-3 e o outro com níveis atualmente aplicados no mercado.
- Especie e número total de animais utilizados:**
40 animais da espécie Canina, provenientes do atendimento da rotina do serviço de cardiologia do HV/EVZ/UFG
- Descrição das instalações utilizadas e número de animais/área/qualidade do ambiente (ar, temperatura, umidade), alimentação/hidratação:**
Pacientes participantes do projeto serão avaliados 5 (cinco) vezes (a cada 3 meses a partir da data de entrada no experimento) no local da pesquisa (HV/EVZ/UFG) e durante 12 meses esses pacientes ficarão junto aos proprietários em suas casa de origem.
- Utilização de agente infeccioso/gravidade da infecção a ser observada e análise dos riscos aos pesquisadores/alunos:**
Não se aplica
- Adequação da metodologia e considerações sobre o sofrimento imposto aos animais:**
Os cães permanecerão junto aos proprietários durante o estudo, o que já diminuirá a ansiedade dos animais. Durante as avaliações os animais serão manipulados de forma adequada e serão próximos a eles seus proprietários. Todos os procedimentos serão realizados seguindo um protocolo padrão de maneira a minimizar o estresse dos cães, além disso, todos os procedimentos que serão realizados não geram dor ou desconforto excessivo ou mesmo coloca em risco a vida do animal.
- Método de eutanásia:**
Não se aplica
- Destino do animal:**
Com seu proprietário

IV – Comentários do relator frente às orientações da CEUA:

- Quanto a documentos:**
Adequado, pesquisador anexou o termo de consentimento livre e esclarecido do proprietário, além da ata de criação e aprovação da Direção da EVZ, porém pesquisador afirma ter um ANEXO onde estariam descritos os níveis de garantia dos alimentos a serem utilizados e o referido anexo não se encontra no processo.

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação/PRPI-UFG, Caixa Postal: 131, Prédio da Reitoria, Piso 1, Campus Samambaia (Campus II) -
CEP:74001-970, Goiânia - Goiás, Fone: (55-62) 3521-1876.
Email: ceua.ufg@gmail.com



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



Quanto aos cuidados e manejo dos animais e riscos aos pesquisadores:

Adequado, visto que o paciente realizará exames em intervalo de 3/3 meses e durante os intervalos permanecerá em casa com o proprietário.

V - Parecer da CEUA:

De acordo com a documentação apresentada a CEUA, consideramos o projeto **APROVADO**. Reiteramos a importância deste parecer substanciado e lembramos que o(s) pesquisador(s) responsável deve(m) encaminhar a CEUA-PRPI-UFG o *Relatório Final* baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei n.º 11.794 de 08/10/2008, e Resolução Normativa n.º 01, de 09/07/2010 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa.

VI - Data da reunião: 10/11/2014

Assinado de forma digital por
RENATA MAZARO:12343522812
Dados: 2014.11.14 11:51:14
-02'00"

Dra. Renata Mazaro e Costa
Coordenadora da CEUA/PRPI/UFG

ANEXO C**QUESTIONÁRIO DE PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA**

1. Qual a sua percepção sobre a importância do apetite na qualidade de vida do seu cão? (1- não importante / 10- muito importante)

2. Qual a sua percepção sobre a capacidade de praticar exercícios e interagir com você na qualidade de vida de seu cão? (1- não importante / 10- muito importante)

3. Qual seu nível de preocupação em relação à sua incapacidade de perceber se o seu cão está sofrendo? (1- nenhuma preocupação / 10- preocupação extrema)

4. Qual a sua preocupação em relação à sua incapacidade de saber quanto tempo seu animal viverá? (1- nenhuma preocupação / 10- preocupação extrema)

5. Se um medicamento pudesse manter ou melhorar a qualidade de vida do seu cão, mas ao mesmo tempo reduzisse sua expectativa de vida, o que você consideraria ser o equilíbrio ideal entre esses dois fatores? (1- baixa qualidade de vida, mas vida longa / 10- boa qualidade de vida, mas vida curta)

6. Você estaria disposto a trocar a longevidade pela qualidade de vida do seu cão? (Sim ou Não)

7. Se sim. Quanto tempo você estaria disposto a trocar para que seu cão tivesse uma qualidade de vida perfeita? (3 dias, 7 dias, 14 dias, 21 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses)

APÊNDICES

APÊNDICE A

TABELA 1 – Valores de PAS obtidas por meio de doppler vascular de cães estágio B1 submetidos a suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	ω -3 (n=8)
PAS Doppler (mmHg)	T0	139,6 ± 22,2
	T3	133,1 ± 10,1
	T6	129,3 ± 41,2
	T9	131,3 ± 14,4
	T12	130 ± 19,5

Onde: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média. Teste de Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE B

TABELA 5 - Variáveis eletrocardiográficas de cães estágio B1 submetidos à suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	ω -3 (n=8)
FC (bpm)	T0	131,50 ± 35,90
	T3	114,40 ± 24,20
	T6	111,80 ± 20,30
	T9	116,10 ± 17,50
	T12	110,50 ± 31,70
P (ms)	T0	42,00 ± 1,90
	T3	40,90 ± 4,00
	T6	42,90 ± 4,10
	T9	49,30 ± 5,80
	T12	41,70 ± 5,30
PR (ms)	T0	74,30 ± 11,80
	T3	78,80 ± 13,70
	T6	84,90 ± 24,50
	T9	87,60 ± 24,70
	T12	91,20 ± 31,20
QRS (ms)	T0	55,80 ± 3,50
	T3	56,10 ± 3,00
	T6	55,90 ± 3,20
	T9	54,20 ± 4,30
	T12	58,30 ± 1,60
QT (ms)	T0	187,40 ± 26,10
	T3	195,40 ± 20,70
	T6	195,90 ± 17,00
	T9	198,70 ± 18,10
	T12	207,20 ± 21,90
P (mV)	T0	0,30 ± 0,10
	T3	0,30 ± 0,10
	T6	0,30 ± 0,10
	T9	0,30 ± 0,10
	T12	0,30 ± 0,10
R (mV)	T0	1,10 ± 0,30
	T3	1,00 ± 0,40
	T6	1,20 ± 0,30
	T9	1,10 ± 0,20
	T12	1,30 ± 0,40
ST (mV)	T0	0,00 ± 0,00
	T3	0,20 ± 0,40
	T6	0,00 ± 0,10
	T9	0,00 ± 0,10
	T12	0,00 ± 0,00
Ângulo (°)	T0	71,10 ± 11,10
	T3	67,60 ± 8,90
	T6	68,50 ± 9,80
	T9	70,40 ± 13,20
	T12	65,80 ± 11,60
QTc (ms)	T0	272,90 ± 19,40
	T3	236,30 ± 96,40
	T6	265,10 ± 13,90
	T9	273,50 ± 23,00
	T12	275,30 ± 13,50

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE C

TABELA 3 – Variáveis obtidas por meio de eletrocardiografia em 24 horas (sistema Holter) de cães estágio B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	ω -3 (n=8)					
QRS (número)	T0	123519,00	± 18400,00	FC máxima (bpm)	T0	233,00	± 15,00
	T3	121753,00	± 21973,00		T3	218,00	± 26,00
	T6	113035,00	± 13314,00		T6	226,00	± 21,00
	T9	115042,00	± 14412,00		T9	235,00	± 16,00
	T12	101324,00	± 39883,00		T12	218,00	± 61,00
FC mínima (bpm)	T0	41,00	± 7,00	Pausas (número)	T0	30,00	± 31,00
	T3	42,00	± 9,00		T3	129,00	± 224,00
	T6	40,00	± 5,00		T6	121,00	± 219,00
	T9	39,00	± 3,00		T9	32,00	± 33,00
	T12	38,00	± 2,00		T12	44,00	± 41,00
FC média (bpm)	T0	91,00	± 12,00				
	T3	90,00	± 14,00				
	T6	85,00	± 9,00				
	T9	88,00	± 12,00				
	T12	85,00	± 14,00				

Onde: FC: frequência cardíaca. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE D

TABELA 4 – Número de eventos arrítmicos obtidos por meio do eletrocardiograma 24 horas (sistema Holter) de cães estágio B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Número de arritmias	Tempos	ω -3 (n=8)				
		Max	Md	Q1	Q3	P95
CAP isolado	T0	7	0	0	1	7
	T3	2327	1	0	1	2327
	T6	0	0	0	0	0
	T9	4	0	0	1	4
	T12	1	0	0	1	1
CAP em pares	T0	0	0	0	0	0
	T3	2024	0	0	0	2024
	T6	0	0	0	0	0
	T9	0	0	0	0	0
	T12	0	0	0	0	0
CVP em bigeminismo	T0	0	0	0	0	0
	T3	0	0	0	0	0
	T6	0	0	0	0	0
	T9	0	0	0	0	0
	T12	0	0	0	0	0
CPV isolado	T0	0	0	0	0	0
	T3	0	0	0	0	0
	T6	0	0	0	0	0
	T9	0	0	0	0	0
	T12	0	0	0	0	0
CVP pares	T0	65	0	0	1	65
	T3	51	1	0	11	51
	T6	1	0	0	0	1
	T9	10	0	0	3	10
	T12	8	0	0	0	8
Taquicardia atrial	T0	1	0	0	0	1
	T3	4	0	0	0	4
	T6	0	0	0	0	0
	T9	2	0	0	1	2
	T12	0	0	0	0	0
Taquicardia ventricular	T0	0	0	0	0	0
	T3	2	0	0	1	2
	T6	0	0	0	0	0
	T9	1	0	0	0	1
	T12	0	0	0	0	0

Onde: CAP: complexos atriais prematuros; CVP: complexos ventriculares prematuros; Máx: máximo; Md: mediana; Q1: 25% dos animais; Q3: 75% dos animais; P95: 95% dos animais. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE E

TABELA 5 - Valores dos parâmetros ecodopplercardiográficos, em modo bidimensional e modo M de cães estágio B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos		ω-3 (n=8)			
AE (mm)	T0	20,60 ± 5,80	DIVEdN (cm)	T0	1,60 ± 3,20	
	T3	20,70 ± 7,30		T3	1,50 ± 1,50	
	T6	20,30 ± 7,30		T6	1,60 ± 1,80	
	T9	20,90 ± 7,00		T9	1,50 ± 2,30	
	T12	23,50 ± 5,70		T12	1,70 ± 1,20	
Ao (mm)	T0	13,20 ± 3,30	SIVs (mm)	T0	8,50 ± 1,50	
	T3	13,40 ± 4,40		T3	7,90 ± 1,10	
	T6	13,30 ± 4,30		T6	8,10 ± 1,20	
	T9	13,70 ± 4,50		T9	8,20 ± 1,10	
	T12	15,70 ± 3,90		T12	8,90 ± 0,80	
AE/Ao	T0	1,60 ± 0,10	SIVd (mm)	T0	5,50 ± 1,00	
	T3	1,50 ± 0,10		T3	5,60 ± 1,10	
	T6	1,40 ± 0,30		T6	5,40 ± 1,00	
	T9	1,50 ± 0,10		T9	5,50 ± 1,10	
	T12	1,50 ± 0,10		T12	6,20 ± 0,50	
DIVEs (mm)	T0	15,30 ± 5,50	PLVEs (mm)	T0	8,80 ± 1,20	
	T3	14,10 ± 5,00		T3	9,60 ± 1,90	
	T6	15,20 ± 4,70		T6	9,00 ± 1,60	
	T9	13,40 ± 6,10		T9	9,30 ± 1,50	
	T12	17,40 ± 4,20		T12	10,50 ± 1,00	
DIVEd (mm)	T0	27,30 ± 6,80	PLVEd (mm)	T0	5,30 ± 1,10	
	T3	26,00 ± 6,20		T3	5,60 ± 1,40	
	T6	26,90 ± 5,90		T6	5,60 ± 1,00	
	T9	26,50 ± 6,70		T9	5,30 ± 0,90	
	T12	30,80 ± 3,90		T12	6,50 ± 1,20	
FE (%)	T0	77,70 ± 7,70	FS (%)	T0	45,30 ± 6,90	
	T3	79,20 ± 8,30		T3	46,80 ± 7,00	
	T6	76,80 ± 8,80		T6	44,30 ± 7,30	
	T9	79,00 ± 8,20		T9	46,70 ± 7,70	
	T12	76,00 ± 8,40		T12	44,10 ± 7,40	

Onde: AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; AE/Ao: relação entre átrio esquerdo e aorta; DIVEs: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; DIVEd: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; SIVs: septo interventricular em sístole; SIVd: septo interventricular em diástole; PLVEs: parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEd: parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; FE: fração de ejeção; FS: fração de encurtamento; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE F

TABELA 6 - Valores dos parâmetros ecodopplercardiográficos, em modo doppler pulsado de cães estágio B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	ω-3 (n=8)			
VS (mL)	T0	7,00 ± 4,20	PVET (m/s)	T0	0,60 ± 0,10
	T3	6,10 ± 3,50		T3	0,60 ± 0,10
	T6	6,60 ± 3,80		T6	0,60 ± 0,10
	T9	6,60 ± 3,20		T9	0,60 ± 0,10
	T12	8,20 ± 3,90		T12	0,60 ± 0,10
DC (L/min)	T0	0,80 ± 0,50	PVAT (m/s)	T0	0,40 ± 0,10
	T3	0,70 ± 0,40		T3	0,40 ± 0,10
	T6	0,80 ± 0,30		T6	0,40 ± 0,10
	T9	0,80 ± 0,30		T9	0,50 ± 0,10
	T12	1,00 ± 0,40		T12	0,50 ± 0,10
PVEM (m/s)	T0	0,80 ± 0,20	E/A t	T0	1,60 ± 0,50
	T3	0,70 ± 0,10		T3	1,40 ± 0,20
	T6	0,70 ± 0,20		T6	1,40 ± 0,20
	T9	0,70 ± 0,20		T9	1,30 ± 0,30
	T12	0,80 ± 0,10		T12	1,30 ± 0,30
PVAM (m/s)	T0	0,70 ± 0,20	PVFA (m/s)	T0	0,80 ± 0,10
	T3	0,70 ± 0,20		T3	0,70 ± 0,10
	T6	0,60 ± 0,10		T6	0,70 ± 0,10
	T9	0,70 ± 0,10		T9	0,70 ± 0,10
	T12	0,60 ± 0,10		T12	0,80 ± 0,10
E/Am	T0	1,20 ± 0,40	PVFP (m/s)	T0	0,70 ± 0,20
	T3	1,10 ± 0,30		T3	0,70 ± 0,20
	T6	1,10 ± 0,30		T6	0,70 ± 0,20
	T9	1,10 ± 0,30		T9	0,70 ± 0,20
	T12	1,40 ± 0,20		T12	0,70 ± 0,20
TRIV (ms)	T0	42,30 ± 9,20			
	T3	44,50 ± 16,5			
	T6	45,10 ± 10,30			
	T9	44,00 ± 8,40			
	T12	49,30 ± 10,70			

Onde: VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; PVAM: pico de velocidade da onda E do fluxo mitral; PVEM: pico de velocidade da onda A do fluxo mitral; E/Am: relação entre as ondas E e A mitral; PVET: pico de velocidade máxima da onda E do fluxo tricúspide; PVAT: pico de velocidade da onda A do fluxo tricúspide; E/At: relação entre as ondas E e A do fluxo tricúspide; PVFA: pico de velocidade do fluxo aórtico; PVFP: pico de velocidade do fluxo pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE G

TABELA 7 - Valores dos parâmetros ecodopplercardiográficos, em modo doppler tecidual de cães estágio B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos		ω -3 (n=8)		
E' (m/s)	T0	0,10 ± 0,00	E'm	T0	0,10 ± 0,00
	T1	0,10 ± 0,00		T1	0,10 ± 0,00
	T2	0,10 ± 0,00		T2	0,10 ± 0,00
	T3	0,10 ± 0,00		T3	0,10 ± 0,00
	T4	0,10 ± 0,00		T4	0,10 ± 0,00
A' (m/s)	T0	0,10 ± 1,00	A'm	T0	0,10 ± 0,00
	T1	0,10 ± 0,00		T1	0,10 ± 0,00
	T2	0,10 ± 0,00		T2	0,10 ± 0,00
	T3	0,10 ± 0,00		T3	0,10 ± 0,00
	T4	0,10 ± 0,00		T4	0,10 ± 0,00
E'/A'	T0	1,00 ± 0,40	E'm/A'm	T0	0,90 ± 0,40
	T1	1,00 ± 0,30		T1	0,80 ± 0,30
	T2	1,20 ± 0,60		T2	0,90 ± 0,30
	T3	1,30 ± 0,50		T3	1,00 ± 0,40
	T4	1,20 ± 0,50		T4	0,80 ± 0,40
E/E'	T0	10,80 ± 3,10	E/E'm	T0	7,20 ± 3,00
	T1	10,60 ± 3,10		T1	7,60 ± 1,90
	T2	10,30 ± 2,90		T2	7,70 ± 2,30
	T3	9,70 ± 2,40		T3	7,80 ± 3,10
	T4	13,60 ± 3,90		T4	7,80 ± 2,30

Onde: E'/E'm – velocidade diastólica precoce da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; A'/A'm – velocidade diastólica tardia da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; E'/A' e E'm/A'm – relação entre as ondas E'/A' da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; E/E' e E/E'm: relação entre as ondas E do fluxo transmitral e E' e E'm da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE H

TABELA 8 – Provas hematimétricas de cães estágios B1 submetidos a suplementação dietética com ω -3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos		ω -3 (n=8)						
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	T0	7,20	\pm	1,00	Leucócitos totais (/mm ³)	T0	7089,00	\pm	1415,00
	T3	7,30	\pm	1,10		T3	7725,00	\pm	2572,00
	T6	6,90	\pm	0,80		T6	7200,00	\pm	1639,00
	T9	7,50	\pm	0,90		T9	7300,00	\pm	2652,00
	T12	6,70	\pm	0,80		T12	7800,00	\pm	2203,00
Hemoglobina (g/dL)	T0	16,20	\pm	2,30	Segmentados (/mm ³)	T0	4210,00	\pm	773,00
	T3	16,00	\pm	1,90		T3	5422,00	\pm	1586,00
	T6	15,50	\pm	1,50		T6	4855,00	\pm	1235,00
	T9	16,10	\pm	1,70		T9	5207,00	\pm	2086,00
	T12	15,20	\pm	1,90		T12	5218,00	\pm	1791,00
Hematócrito (%)	T0	48,00	\pm	7,00	Eosinófilos (/mm ³)	T0	617,00	\pm	456,00
	T3	49,00	\pm	6,00		T3	813,00	\pm	1324,00
	T6	47,00	\pm	5,00		T6	693,00	\pm	331,00
	T9	49,00	\pm	5,00		T9	564,00	\pm	401,00
	T12	46,00	\pm	5,00		T12	875,00	\pm	744,00
VCM (fL)	T0	67,00	\pm	2,00	Linfócitos (/mm ³)	T0	1796,00	\pm	1116,00
	T3	67,40	\pm	4,20		T3	1150,00	\pm	776,00
	T6	67,60	\pm	3,50		T6	1271,00	\pm	911,00
	T9	66,40	\pm	4,20		T9	1190,00	\pm	762,00
	T12	69,30	\pm	2,30		T12	1172,00	\pm	561,00
CHCM (%)	T0	33,50	\pm	0,80	Monócitos (/mm ³)	T0	447,00	\pm	328,00
	T3	32,80	\pm	0,60		T3	305,00	\pm	176,00
	T6	33,20	\pm	0,40		T6	381,00	\pm	403,00
	T9	32,60	\pm	0,40		T9	427,00	\pm	209,00
	T12	33,10	\pm	0,70		T12	516,00	\pm	228,00
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	T0	297,00	\pm	64,00	Proteínas Plasmáticas (g/dL)	T0	7,70	\pm	1,40
	T3	275,00	\pm	84,00		T3	7,90	\pm	1,70
	T6	301,00	\pm	97,00		T6	7,40	\pm	1,20
	T9	313,00	\pm	85,00		T9	7,70	\pm	0,90
	T12	344,00	\pm	33,00		T12	6,90	\pm	0,80

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE I

TABELA 9 – Bioquímicas séricas de cães estágios B1 submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	ω-3 (n=8)							
ALT (UI/L)	T0	43,00	±	21,00	HDL (mg/dL)	T0	116,20	±	22,00
	T3	65,00	±	42,00		T3	111,40	±	22,30
	T6	55,00	±	28,00		T6	84,90	±	31,50
	T9	60,00	±	39,00		T9	88,60	±	28,30
	T12	36,00	±	21,00		T12	119,10	±	21,50
FA (UI/L)	T0	96,00	±	35,00	LDL (mg/dL)	T0	38,50	±	27,80
	T3	101,00	±	45,00		T3	39,70	±	22,20
	T6	108,00	±	42,00		T6	69,30	±	23,20
	T9	94,00	±	17,00		T9	56,80	±	26,40
	T12	80,00	±	24,00		T12	46,50	±	12,20
Ureia (mg/dL)	T0	37,00	±	10,00	Sódio (mEq/L)	T0	147,00	±	2,90
	T3	36,00	±	12,00		T3	148,20	±	1,70
	T6	37,00	±	11,00		T6	148,40	±	2,10
	T9	34,00	±	6,00		T9	148,30	±	1,70
	T12	26,00	±	9,00		T12	148,70	±	1,30
Creatinina (mg/dL)	T0	0,90	±	0,30	Potássio (mEq/L)	T0	4,40	±	0,40
	T3	0,80	±	0,20		T3	4,30	±	0,20
	T6	0,90	±	0,20		T6	4,40	±	0,30
	T9	0,70	±	0,20		T9	4,30	±	0,40
	T12	0,90	±	0,10		T12	4,20	±	0,30
Colesterol total (mg/dL)	T0	169,00	±	36,00	Cloreto (mEq/L)	T0	111,50	±	2,20
	T3	164,00	±	22,00		T3	111,70	±	1,10
	T6	165,00	±	19,00		T6	110,70	±	1,80
	T9	157,00	±	31,00		T9	110,50	±	2,00
	T12	180,00	±	29,00		T12	111,50	±	1,00
Triglicerídeos (mg/dL)	T0	71,00	±	22,00					
	T3	62,00	±	20,00					
	T6	54,00	±	27,00					
	T9	62,00	±	17,00					
	T12	70,00	±	30,00					

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE J

TABELA 10 – Valores de pressão arterial sistólica (PAS) obtidas por meio de doppler vascular de cães estágio B2 e C submetidos a suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos				p*	p**
		n	Controle	n	ω-3		
PAS Doppler (mmHg)	T0	13	137,64 ± 18,72	16	128,89 ± 20,52	0,316	0,800
	T3	10	140,47 ± 20,49	10	127,87 ± 26,62	0,393	
	T6	9	142,03 ± 20,38	8	132,15 ± 15,72	0,370	
	T9	9	138,53 ± 20,00	8	130,87 ± 27,05	0,541	
	T12	7	138,28 ± 19,54	7	139,07 ± 19,53	1,000	
	p***			0,993		0,911	

Onde: PAS: pressão arterial sistólica. p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística na interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE K

TABELA 11 – Porcentagens dos ritmos cardíacos encontrados no ECG ambulatorial de cães estágio B2 e C submetidos ou não a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Tempos	Ritmo	Tratamentos				p
		Controle		ω-3		
		n	%	N	%	
T0	RS	5	38,50%	5	33,30%	0,228
	RS com MPM	1	7,70%	0	0,00%	
	ASR	3	23,10%	3	20,00%	
	ASR com MPM	2	15,40%	7	46,70%	
	TS	2	15,40%	0	0,00%	
	FA	0	0,00%	0	0,00%	
T3	RS	4	40,00%	5	50,00%	0,173
	RS com MPM	0	0,00%	0	0,00%	
	ASR	2	20,00%	0	0,00%	
	ASR com MPM	2	20,00%	5	50,00%	
	TS	2	20,00%	0	0,00%	
	FA	0	0,00%	0	0,00%	
T6	RS	4	44,40%	2	25,00%	0,827
	RS com MPM	0	0,00%	1	12,50%	
	ASR	1	11,10%	1	12,50%	
	ASR com MPM	3	33,30%	4	50,00%	
	TS	0	0,00%	0	0,00%	
	FA	1	11,10%	0	0,00%	
T9	RS	4	44,40%	4	50,00%	0,246
	RS com MPM	1	11,10%	0	0,00%	
	ASR	2	22,20%	0	0,00%	
	ASR com MPM	1	11,10%	4	50,00%	
	TS	0	0,00%	0	0,00%	
	FA	1	11,10%	0	0,00%	
T12	RS	4	57,10%	3	42,86%	0,29
	RS com MPM	1	14,30%	0	0,00%	
	ASR	1	14,30%	0	0,00%	
	ASR com MPM	1	14,30%	4	57,14%	
	TS	0	0,00%	0	0,00%	
	FA	0	0,00%	0	0,00%	

Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE L

TABELA 12 - Variáveis eletrocardiográficas de cães estágio B2 e C submetidos ou não a suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	n	Tratamentos						p*	p**	
			Controle			ω-3					
FC (bpm)	T0	13	138,60	±	29,70	16	138,50	±	25,10	0,892	0,962
	T3	10	144,30	±	27,20	10	127,50	±	34,30	0,353	
	T6	9	130,70	±	34,80	8	133,50	±	31,00	0,815	
	T9	9	133,80	±	56,20	8	128,80	±	31,20	1,000	
	T12	7	130,40	±	22,70	7	127,40	±	31,90	1,000	
	p***			0,705			0,838				
P (ms)	T0	13	44,80	±	4,60	16	46,20	±	8,10	1,000	0,977
	T3	10	43,50	±	6,40	10	45,30	±	7,40	0,971	
	T6	9	43,60	±	3,90	8	43,50	±	6,50	0,606	
	T9	9	46,00	±	4,90	8	43,40	±	8,60	0,505	
	T12	7	44,50	±	5,40	7	44,40	±	6,80	0,628	
	p***			0,903			0,908				
PR (ms)	T0	13	81,60	±	12,90	16	85,80	±	16,80	0,618	0,848
	T3	10	79,00	±	16,70	10	83,50	±	25,40	0,436	
	T6	9	81,70	±	9,80	8	83,80	±	10,80	0,673	
	T9	9	87,30	±	9,40	8	86,40	±	13,30	0,798	
	T12	7	91,10	±	11,80	7	88,90	±	14,50	0,534	
	p***			0,192			0,992				
QRS (ms)	T0	13	60,70	±	4,90	16	60,70	±	3,40	1,000	0,957
	T3	10	61,50	±	4,30	10	59,70	±	3,20	0,315	
	T6	9	59,50	±	5,00	8	58,90	±	5,40	0,815	
	T9	9	60,90	±	4,20	8	60,30	±	5,50	0,743	
	T12	7	59,40	±	4,10	7	59,50	±	3,30	0,836	
	p***			0,866			0,855				
QT (ms)	T0	13	205,62	±	19,03	16	204,36	±	9,57	0,717	0,648
	T3	10	202,17	±	18,22	10	211,47	±	18,11	0,247	
	T6	9	213,07	±	21,47	8	204,29	±	15,22	0,370	
	T9	9	212,19	±	24,83	8	216,37	±	18,55	0,481	
	T12	7	213,43	±	14,24	7	207,39	±	13,18	0,534	
	p***			0,505			0,402				
QTc (ms)	T0	13	311,30	±	32,70	16	368,50	±	26,10	0,928	0,875
	T3	10	310,90	±	29,80	10	310,90	±	29,40	0,912	
	T6	9	313,30	±	25,40	8	301,80	±	37,10	0,606	
	T9	9	295,90	±	38,50	8	305,50	±	39,70	0,815	
	T12	7	311,10	±	38,40	7	298,80	±	27,90	0,836	
	p***			0,947			0,917				
P (mV)	T0	13	0,25	±	0,11	16	0,30	±	0,07	0,185	0,606
	T3	10	0,26	±	0,12	10	0,32	±	0,08	0,075	
	T6	9	0,26	±	0,16	8	0,34	±	0,08	0,114	
	T9	9	0,27	±	0,16	8	0,31	±	0,06	0,195	
	T12	7	0,26	±	0,10	7	0,30	±	0,07	0,628	
	p***			0,990			0,828				
R (ms)	T0	13	1,52	±	0,47	16	1,53	±	0,60	0,892	0,667
	T3	10	1,82	±	0,77	10	1,60	±	0,59	0,631	
	T6	9	1,85	±	0,60	8	1,87	±	0,73	0,888	
	T9	9	1,84	±	0,48	8	2,03	±	0,96	0,888	
	T12	7	1,92	±	0,91	7	1,88	±	0,77	1,000	
	p***			0,471			0,582				
ST (mV)	T0	13	0,09	±	0,07	16	0,08	±	0,08	0,467	0,711
	T3	10	0,11	±	0,11	10	0,06	±	0,06	0,353	
	T6	9	0,09	±	0,08	8	0,08	±	0,07	0,541	

	T9	9	0,07	±	0,09	8	0,12	±	0,09	0,200	
	T12	7	0,06	±	0,07	7	0,05	±	0,06	0,755	
	p***				0,723					0,516	
Ângulo (°)	T0	13	75,00	±	8,60	16	67,20	±	13,10	0,098	0,277
	T3	10	63,50	±	15,30	10	65,30	±	14,80	0,684	
	T6	9	77,90	±	9,10	8	66,90	±	12,70	0,074	
	T9	9	69,00	±	17,60	8	67,30	±	11,10	0,815	
	T12	7	67,60	±	20,30	7	73,70	±	6,70	0,836	
	p***				0,192					0,767	

Onde: p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE M

TABELA 13 - Caracterização morfológica das ondas T obtidas por meio de ECG ambulatorial de cães estágio B2 e C submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Tempos	Ondas T	Tratamentos				p
		Controle		ω-3		
		n	%	n	%	
T0	Bifásica	12	92,30%	16	100,00%	0.464
	Positiva < 25%	1	7,70%	0	0,00%	
T3	Bifásica	8	80,00%	10	100,00%	0.474
	Positiva < 25%	2	20,00%	0	0,00%	
T6	Bifásica	9	100,00%	8	100,00%	-
	Positiva < 25%	0	0,00%	0	0,00%	
T9	Bifásica	8	88,90%	8	100,00%	1.000
	Positiva < 25%	1	11,10%	0	0,00%	
T12	Bifásica	7	100,00%	7	100,00%	-
	Positiva < 25%	0	0,00%	0	0,00%	

Teste de Fisher, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE N

TABELA 14 – Variáveis obtidas por meio de eletrocardiografia em 24 horas (sistema Holter) de cães estágio B2 e C submetidos ou não a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	n	Tratamentos						p*	p**	
			Controle			ω-3					
QRS (n)	T0	13	150469,00	±	23303,00	16	141008,00	±	28984,00	0,683	
	T3	10	142698,00	±	28563,00	10	129138,00	±	23804,00	0,247	
	T6	9	153070,00	±	21844,00	8	135889,00	±	29291,00	0,200	0,343
	T9	9	148035,00	±	27850,00	8	134549,00	±	20261,00	0,236	
	T12	7	149313,00	±	26140,00	7	133929,00	±	38082,00	0,343	
	p***			0,881			0,469				
FC mín (bpm)	T0	13	53,00	±	9,00	16	47,00	±	10,00	0,058	
	T3	10	48,00	±	13,00	10	44,00	±	8,00	0,529	
	T6	9	55,00	±	9,00	8	46,00	±	11,00	0,093	0,269
	T9	9	49,00	±	8,00	8	46,00	±	9,00	0,321	
	T12	7	51,00	±	10,00	7	42,00	±	11,00	0,202	
	p***			0,673			0,894				
FC média (bpm)	T0	13	110,00	±	16,00	16	110,00	±	24,00	0,751	
	T3	10	105,00	±	20,00	10	98,00	±	16,00	0,280	
	T6	9	113,00	±	17,00	8	100,00	±	19,00	0,200	0,509
	T9	9	109,00	±	20,00	8	100,00	±	13,00	0,321	
	T12	7	111,00	±	19,00	7	99,00	±	26,00	0,268	
	p***			0,856			0,424				
FC máx (bpm)	T0	13	230,00	±	19,00	16	230,00	±	20,00	0,928	
	T3	10	234,00	±	15,00	10	226,00	±	21,00	0,481	
	T6	9	230,00	±	13,00	8	238,00	±	13,00	0,370	0,786
	T9	9	231,00	±	14,00	8	237,00	±	16,00	0,370	
	T12	7	235,00	±	15,00	7	242,00	±	13,00	0,343	
	p***			0,974			0,449				
Pausas (s)	T0	13	9,00	±	19,00	16	9,00	±	11,00	0,892	
	T3	10	23,00	±	40,00	10	57,00	±	107,00	0,353	
	T6	9	87,00	±	246,00	8	46,00	±	99,00	0,606	0,548
	T9	9	9,00	±	13,00	8	21,00	±	34,00	0,423	
	T12	7	7,00	±	8,00	7	68,00	±	85,00	0,343	
	p***			0,988			0,548				

Onde: FC: frequência cardíaca; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE O

TABELA 15 - Porcentagem de presença e ausência de arritmias no eletrocardiograma em 24 horas (sistema Holter) de cães estágio B2 e C submetidos ou a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Presença de arritmias	Tratamentos				p	
	Controle		ω-3			
	n	%	n	%		
T0	Não	1	7,70%	9	56,3%	0,084
	Sim	12	92,3%	7	43,8%	
T3	Não	1	10,0%	8	80,0%	0,151
	Sim	9	90,0%	2	20,0%	
T6	Não	2	22,0%	6	75,0%	0,449
	Sim	7	77,0%	2	25,0%	
T9	Não	2	22,0%	6	75,0%	0,445
	Sim	7	77,0%	2	25,0%	
T12	Não	1	16,6%	5	71,4%	0,445
	Sim	6	83,4%	2	28,6%	

Teste exato de Fisher, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE P

TABELA 16 – Número de eventos arrítmicos obtidos por meio do eletrocardiograma 24 horas (sistema Holter) de cães estágio B2 e C submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Número de arritmias		Tratamentos									
		Controle					ω -3				
		Máximo	Mediana	Q1	Q3	P95	Máximo	Mediana	Q1	Q3	P95
CAP isolados	T0	13604	9	0	1552	13604	4910	2	0	22	4910
	T3	9652	4	0	55	9652	400	0	0	36	400
	T6	6315	51	3	115	6315	526	1	0	340	526
	T9	6680	18	0	59	6680	1458	5	0	557	1458
	T12	55	8	0	35	55	37	7	5	12	37
CAP aos pares	T0	634	0	0	4	634	164	0	0	1	164
	T3	456	0	0	1	456	0	0	0	0	0
	T6	2784	0	0	1	2784	6	0	0	2	6
	T9	2669	0	0	0	2669	20	0	0	7	20
	T12	5	0	0	1	5	8	0	0	3	8
CVP em bigeminismo	T0	103	0	0	0	103	0	0	0	0	0
	T3	53	0	0	0	53	0	0	0	0	0
	T6	2024	0	0	0	2024	0	0	0	0	0
	T9	542	0	0	0	542	3	0	0	0	3
	T12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPV isolados	T0	126	2	0	8	126	208	0	0	1	208
	T3	89	3	1	4	89	18	1	0	4	18
	T6	2327	1	0	6	2327	26	1	0	1	26
	T9	546	2	1	12	546	467	0	0	0	467
	T12	79	2	0	3	79	44	0	0	0	44
CVP em bigeminismo	T0	1	0	0	0	1	3	0	0	0	3
	T3	2	0	0	1	2	6	0	0	0	6
	T6	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
	T9	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	T12	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Taquicardia atrial	T0	135	0	0	1	135	26	0	0	0	26
	T3	2324	0	0	0	2324	0	0	0	0	0
	T6	2575	0	0	0	2575	1	0	0	0	1
	T9	2064	0	0	1	2064	2	0	0	0	2
	T12	1	0	0	1	1	2	0	0	1	2
Taquicardia ventricular	T0	4	0	0	0	4	1	0	0	0	1
	T3	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	T6	8	0	0	0	8	0	0	0	0	0
	T9	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	T12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Onde: CAP: complexos atriais prematuros; CVP: complexos ventriculares prematuros; Máx: máximo; Md: mediana; Q1: 25% dos animais; Q3: 75% dos animais; P95: 95% dos animais.

	T12	7	5,84	±	0,96	7	6,24	±	1,01	0,268	
	p***				0,922				0,297		
DIVEdN (mm)	T0	13	1,97	±	0,41	16	1,95	±	0,35	0,964	
	T3	10	2,08	±	0,45	10	1,90	±	0,41	0,353	
	T6	9	2,03	±	0,37	8	1,67	±	0,34	0,074	0,219
	T9	9	2,04	±	0,46	8	1,62	±	0,54	0,200	
	T12	7	1,82	±	0,41	7	1,66	±	0,24	0,432	
	p***				0,833				0,381		
FE (%)	T0	13	79,36	±	6,48	16	78,88	±	6,99	0,981	
	T3	10	79,00	±	6,30	10	78,33	±	6,94	0,720	
	T6	9	76,11	±	10,10	8	77,36	±	5,72	0,918	0,679
	T9	9	73,52	±	14,73	8	79,00	±	8,89	0,470	
	T12	7	71,38	±	17,08	7	72,07	±	17,60	1,000	
	p***				0,643				0,958		
FS (%)	T0	13	47,15	±	6,34		46,83	±	6,89	0,867	
	T3	10	47,10	±	6,33		46,41	±	6,69	0,780	
	T6	9	44,37	±	8,33		45,10	±	5,64	0,918	0,993
	T9	9	45,19	±	8,02		47,05	±	7,76	0,536	
	T12	7	44,43	±	10,20		44,93	±	11,52	0,876	
	p***				0,720				0,948		

Onde: AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; AE/Ao: relação entre átrio esquerdo e aorta; DIVEs: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; DIVEd: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; SIVs: septo interventricular em sístole; SIVd: septo interventricular em diástole; PLVEs: parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEd: parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; FE: fração de ejeção; FS: fração de encurtamento; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p***: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE R

TABELA 18 - Valores dos parâmetros ecodopplercardiográficos, em modo doppler pulsado de cães estágio B2 e C submetidos ou não a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos								p*	p**
		n	Controle			n	ω-3				
VS (mL)	T0	13	6,21	±	1,99	16	6,61	±	3,39	0,905	0,641
	T3	10	6,15	±	2,84	10	7,04	±	3,18	0,604	
	T6	9	5,97	±	3,29	8	6,64	±	3,09	0,606	
	T9	9	5,86	±	2,57	8	8,57	±	3,49	0,113	
	T12	7	5,93	±	2,42	7	8,64	±	3,72	0,343	
	p***			0,990				0,715			
DC (l/min)	T0	13	0,84	±	0,23	16	0,86	±	0,40	0,867	0,281
	T3	10	0,84	±	0,33	10	0,98	±	0,51	0,661	
	T6	9	0,78	±	0,37	8	0,87	±	0,48	0,681	
	T9	9	0,76	±	0,25	8	1,16	±	0,61	0,328	
	T12	7	0,72	±	0,22	7	1,28	±	0,71	0,202	
	p***			0,764				0,802			
PVEM (m/s)	T0	13	0,96	±	0,22	16	0,99	±	0,21	0,905	0,950
	T3	10	0,93	±	0,22	10	0,89	±	0,16	0,661	
	T6	9	0,92	±	0,41	8	0,90	±	0,20	0,918	
	T9	9	0,92	±	0,24	8	0,84	±	0,28	0,606	
	T12	7	0,85	±	0,20	7	0,86	±	0,19	0,876	
	p***			0,872				0,694			
PVAM (m/s)	T0	13	0,74	±	0,22	16	0,69	±	0,21	0,550	0,196
	T3	10	0,90	±	0,11	10	0,72	±	0,21	0,053	
	T6	9	0,75	±	0,19	8	0,82	±	0,11	0,408	
	T9	9	0,72	±	0,21	8	0,85	±	0,15	0,142	
	T12	7	0,90	±	0,28	7	0,83	±	0,14	0,530	
	p***			0,143				0,292			
E/Am	T0	13	1,48	±	0,81	16	1,59	±	0,75	0,519	0,315
	T3	10	1,09	±	0,37	10	1,44	±	0,81	0,358	
	T6	9	1,31	±	0,64	8	1,15	±	0,42	0,681	
	T9	9	1,47	±	0,76	8	1,03	±	0,38	0,142	
	T12	7	1,45	±	0,82	7	1,07	±	0,34	0,755	
	p***			0,792				0,174			
PVET (m/s)	T0	13	0,65	±	0,10	16	0,63	±	0,14	0,458	0,741
	T3	10	0,68	±	0,07	10	0,61	±	0,07	0,053	
	T6	9	0,58	±	0,10	8	0,64	±	0,12	0,351	
	T9	9	0,61	±	0,07	8	0,60	±	0,15	0,681	
	T12	7	0,65	±	0,14	7	0,61	±	0,08	0,530	
	p***			0,159				0,918			
PVAT (m/s)	T0	13	0,43	±	0,10	16	0,48	±	0,12	0,220	0,384
	T3	10	0,45	±	0,08	10	0,44	±	0,11	0,497	
	T6	9	0,41	±	0,08	8	0,42	±	0,07	0,681	
	T9	9	0,45	±	0,09	8	0,43	±	0,06	0,918	
	T12	7	0,49	±	0,15	7	0,43	±	0,05	0,202	
	p***			0,364				0,728			
E/At	T0	13	1,61	±	0,49	16	1,38	±	0,40	0,220	0,773
	T3	10	1,57	±	0,28	10	1,45	±	0,27	0,447	
	T6	9	1,54	±	0,47	8	1,53	±	0,18	1,000	
	T9	9	1,55	±	0,47	8	1,42	±	0,34	0,837	
	T12	7	1,31	±	0,35	7	1,43	±	0,11	0,432	
	p***			0,535				0,825			
PVFA (m/s)	T0	13	0,85	±	0,13	16	0,81	±	0,15	0,606	0,399
	T3	10	0,89	±	0,12	10	0,84	±	0,08	0,905	
	T6	9	0,80	±	0,12	8	0,83	±	0,07	0,408	

	T9	9	0,83	±	0,08	8	0,87	±	0,12	0,351	
	T12	7	0,83	±	0,13	7	0,83	±	0,08	0,876	
	p***				0,501				0,807		
PVFP (m/s)	T0	13	0,72	±	0,10	16	0,75	±	0,17	0,685	0,200
	T3	10	0,72	±	0,11	10	0,78	±	0,13	0,211	
	T6	9	0,71	±	0,10	8	0,84	±	0,07	0,012	
	T9	9	0,70	±	0,11	8	0,82	±	0,13	0,055	
	T12	7	0,75	±	0,10	7	0,83	±	0,11	0,268	
	p***				0,750				0,809		
TRIV (ms)	T0	13	33,90	±	8,49	16	35,19	±	8,73	0,402	0,237
	T3	10	38,10	±	6,93	10	44,19	±	22,94	1,000	
	T6	9	40,41	±	11,22	8	43,71	±	13,43	0,918	
	T9	9	38,19	±	14,06	8	41,91	±	14,01	0,536	
	T12	7	44,95	±	14,50	7	51,40	±	12,65	0,530	
	p***				0,197				0,151		

Onde: VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; PVAM: pico de velocidade da onda E do fluxo mitral; PVEM: pico de velocidade da onda A do fluxo mitral; E/Am: relação entre as ondas E e A mitral; PVET: pico de velocidade máxima da onda E do fluxo tricúspide; PVAT: pico de velocidade da onda A do fluxo tricúspide; E/At: relação entre as ondas E e A do fluxo tricúspide; PVFA: pico de velocidade do fluxo aórtico; PVFP: pico de velocidade do fluxo pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE S

TABELA 19 - Valores dos parâmetros ecodopplercardiográficos, em modo doppler tecidual de cães estágio B2 e C submetidos ou não a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos						p*	p**		
		n	Controle		n	ω-3					
E'	T0	13	0,08	±	0,02	16	0,08	±	0,02	0,583	0,402
	T3	10	0,08	±	0,02	10	0,08	±	0,02	0,604	
	T6	9	0,07	±	0,02	8	0,07	±	0,02	0,606	
	T9	9	0,07	±	0,02	8	0,08	±	0,02	0,210	
	T12	7	0,06	±	0,02	7	0,06	±	0,02	0,876	
	p***				0,251				0,502		
A'	T0	13	0,07	±	0,02	16	0,06	±	0,02	0,259	0,772
	T1	10	0,07	±	0,02	10	0,06	±	0,02	0,400	
	T2	9	0,07	±	0,02	8	0,08	±	0,03	0,837	
	T3	9	0,07	±	0,02	8	0,07	±	0,01	0,918	
	T4	7	0,07	±	0,02	7	0,07	±	0,01	0,755	
	p***				0,978				0,410		
E'/A'	T0	13	1,30	±	0,56	16	1,54	±	0,90	0,685	0,596
	T3	10	1,26	±	0,58	10	1,39	±	0,47	0,400	
	T6	9	1,08	±	0,70	8	1,14	±	0,51	0,470	
	T9	9	1,10	±	0,54	8	1,23	±	0,34	0,351	
	T12	7	0,98	±	0,47	7	1,01	±	0,37	0,876	
	p***				0,479				0,485		
E/E'	T0	13	12,71	±	3,29	16	14,05	±	5,86	0,943	0,900
	T3	10	12,53	±	2,92	10	11,94	±	4,33	0,447	
	T6	9	13,88	±	4,64	8	12,88	±	4,43	0,837	
	T9	9	11,98	±	4,68	8	11,45	±	6,06	0,470	
	T12	7	13,90	±	4,77	7	15,13	±	5,96	1,000	
	p***				0,981				0,617		

E'I	T0	13	0,10	±	0,07	16	0,09	±	0,02	0,820	0,924
	T3	10	0,08	±	0,02	10	0,08	±	0,02	0,796	
	T6	9	0,10	±	0,10	8	0,09	±	0,02	0,174	
	T9	9	0,08	±	0,02	8	0,08	±	0,02	1,000	
	T12	7	0,08	±	0,02	7	0,09	±	0,02	0,412	
p***			0,840			0,735					
A'I	T0	13	0,08	±	0,02	16	0,09	±	0,03	0,297	0,582
	T3	10	0,10	±	0,03	10	0,08	±	0,03	0,190	
	T6	9	0,10	±	0,02	8	0,09	±	0,02	0,918	
	T9	9	0,09	±	0,03	8	0,10	±	0,02	0,351	
	T12	7	0,10	±	0,02	7	0,08	±	0,02	0,164	
p***			0,277			0,636					
E'I/A'I	T0	13	1,08	±	0,39	16	1,26	±	0,96	0,940	0,918
	T3	10	0,83	±	0,33	10	1,14	±	0,63	0,258	
	T6	9	1,53	±	0,14	8	1,07	±	0,42	0,142	
	T9	9	1,19	±	0,63	8	0,86	±	0,19	0,606	
	T12	7	0,88	±	0,40	7	1,23	±	0,45	0,042	
p***			0,586			0,535					
E/E'I	T0	13	12,78	±	4,97	16	13,51	±	9,42	0,494	0,657
	T3	10	9,59	±	4,57	10	13,21	±	6,83	0,222	
	T6	9	10,47	±	7,02	8	10,48	±	3,69	0,681	
	T9	9	12,31	±	6,29	8	8,93	±	3,08	0,252	
	T12	7	8,85	±	2,85	7	12,52	±	4,20	0,109	
p***			0,339			0,650					

Onde: E'/E'm – velocidade diastólica precoce da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; A'/A'm – velocidade diastólica tardia da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; E'/A' e E'm/A'm – relação entre as ondas E'/A' da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; E/E' e E/E'm: relação entre as ondas E do fluxo transmitral e E' e E'm da parede livre do VE em corte transversal e apical na altura do anel mitral; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE T

TABELA 20 - Valores médios de VHS obtidos por meio de projeção latero-lateral direita de cães estágios B2 e C submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Variáveis	Tempos	Tratamentos								p*	p**	
		Controle				ω-3						
		n			n							
VHS (v)	T0	13	11,60	±	1,10	16,00	11,90	±	0,90	0,650	0,464	
	T3	10	12,00	±	1,10	10,00	11,60	±	1,00	0,579		
	T6	9	11,60	±	1,20	8,00	11,30	±	0,80	0,481		
	T9	9	11,80	±	1,10	8,00	11,40	±	0,90	0,423		
	T12	7	11,50	±	0,90	7,00	10,70	±	0,30	0,073		
p***			0,906				0,033					

Onde: VHS: vertebral heart size; v: vértebras; p*: diferença estatística entre tratamentos dentro de cada tempo; p**: diferença estatística entre a interação tempo/tratamentos; p***: diferença estatística entre os tempos dentro dos tratamentos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE U

TABELA 21 – Porcentagens de aumentos isolados de câmaras cardíacas de cães estágio B2 e C submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Aumento de câmaras	Tratamentos				p	
	Controle		ω-3			
	N	%	N	%		
T0	Ausente	0	0,00	3	20,00	0,354
	AD	0	0,00	0	0,00	
	AE	7	53,80	5	33,30	
	AE e AD	2	15,40	1	6,70	
	Todas	4	30,80	6	40,00	
T3	Ausente	0	0,00	2	20,00	0,419
	AD	0	0,00	0	0,00	
	AE	4	40,00	4	40,00	
	AE e AD	2	20,00	0	0,00	
	Todas	4	40,00	4	40,00	
T6	Ausente	0	0,00	1	12,50	0,125
	AD	0	0,00	0	0,00	
	AE	2	22,22	4	50,00	
	AE e AD	4	44,44	0	0,00	
	Todas	3	33,33	3	37,50	
T9	Ausente	0	0,00	0	0,00	0,263
	AD	0	0,00	0	0,00	
	AE	1	11,11	4	50,00	
	AE e AD	3	33,33	1	12,50	
	Todas	5	55,56	3	37,50	
T12	Ausente	0	0,00	0	0,00	0,773
	AD	0	0,00	0	0,00	
	AE	1	14,29	2	40,00	
	AE e AD	2	28,57	1	20,00	
	Todas	4	57,14	2	40,00	

Onde: AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo. Teste exato de Fischer, adotando-se nível de significância de 5%.

APÊNDICE V

TABELA 22 - Frequências de padrões pulmonares visualizados em radiografias torácicas de cães estágios B2 e C submetidos a suplementação dietética com ômega-3 ao longo de 12 meses.

Padrões pulmonares	Tratamentos				p	
	Controle		ω-3			
	N	%	N	%		
T0	Senil	8	61,50	7	46,7	0,469
	Vascular	1	7,70	1	6,7	
	Intersticial	4	30,80	4	26,7	
	Alveolar	0	0,00	3	20	
T3	Senil	6	60,00	5	50	0,443
	Vascular	0	0,00	1	10	
	Intersticial	4	40,00	2	20	
	Alveolar	0	0,00	2	20	
T6	Senil	6	66,70	10	37,5	0,409
	Vascular	0	0,00	1	12,5	
	Intersticial	1	11,10	3	37,5	
	Alveolar	2	22,20	1	12,5	
T9	Senil	3	33,30	5	62,5	0,476
	Vascular	0	0,00	0	0	
	Intersticial	5	55,60	3	37,5	
	Alveolar	1	11,10	0	0	
T12	Senil	3	42,90	5	100	0,364
	Vascular	1	14,30	0	0	
	Intersticial	2	28,60	0	0	
	Alveolar	1	1,30	0	0	

Teste exato de Fischer, adotando-se nível de significância de 5%.