

HAMILTON WENDT

**ESTUDO USO DO CARVEDILOL EM CÃES COM CARDIOMIOPATIA
DILATADA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias

Orientador: Prof. Dr. . Antonio F. P. F. Wouk.

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Itáira Susko.

Curitiba
2003

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a toda minha família. Que é fonte de inspiração e motivação, para prosseguimento nas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Antonio Felipe P. F. Wouk, orientador do trabalho, pela visão em implementar de forma pioneira o tratamento com Carvedilol para cães, pela sua criatividade e fonte de conhecimento.

A Professora Dra. Itaíra, co-orientadora do trabalho, pelo incentivo.

Ao Professor Dr. Luiz Mário Fedalto, pela orientação no delineamento experimental e por sua amizade.

A Professora Márcia Tkacz, pela colaboração na formatação do trabalho.

Ao Professor Marcos Benedito Schimalski, pela utilização de ferramenta indispensável à mensuração dos resultados obtidos.

A Médica Veterinária Andréa Meirelles, da PUC-Pr. pela colaboração inestimável.

Ao estagiário Ronaldo Kohler da UnC-Canoinhas pela digitalização das radiografias.

Ao Laboratório Baldacci, pela valiosíssima colaboração e disponibilização de produtos para consecução do estudo.

Aos Srs. Ferdinando Granatto e Fernando Palauso do Laboratório Baldacci, pelo apoio na liberação do Divelol para o estudo.

A Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Hospital Veterinário, pela utilização das instalações, equipamentos, exames, de suma importância para os resultados alcançados.

A Universidade Federal do Paraná, através do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, pela oportunidade concedida.

A Universidade do Contestado – Canoinhas, pela possibilidade de realização dos meus sonhos.

E a todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho.

Prova Quádrupla – Rotary

1. É a VERDADE ?
2. É JUSTO para todos os interessados ?
3. Criará BOA VONTADE e MELHORES AMIZADES ?
4. Será BENÉFICO para todos os interessados ?

Herbert J. Taylor

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	VII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE GRÁFICOS.....	XVII
RESUMO.....	XIX
ABSTRACT.....	XX
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
3 .MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4 .RESULTADOS	37
5.DISSCUSSÃO.....	113
6. CONCLUSÕES.....	122
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123
8.ANEXOS.....	131

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1.** MÉDIAS AJUSTADAS E ORIGINAIS SENDO ÁREA LÁTERO-LATERAL (ALL) EM CM² PERÍMETRO LÁTERO-LATERAL (PLL)EM CM.....37.
- TABELA 2.** MÉDIAS AJUSTADAS E ORIGINAIS SENDO ÁREA DORSO-VENTRAL (ADV) EM CM² PERÍMETRO DORSO-VENTRAL (PDV)EM CM.....37.
- TABELA 3.** POSOLOGIAS ADOTADAS NO INÍCIO DO TRATAMENTO, ALTERAÇÕES E POSOLOGIAS ATUAIS, PARA CADA ANIMAL SITUADA DENTRO DO PERÍODO DO ESTUDO, UTILIZANDO CARVEDILOL (DIVELOL®).....38
- TABELA 4** - ÁREA LÁTERO-LATERAL EM CM² NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.38
- TABELA 5-** PERÍMETRO LÁTERO-LATERAL EM CM NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.39.
- TABELA 6** - ÁREA DORSO-VENTRAL EM CM² NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.....39

TABELA 7- PERÍMETRO DORSO-VENTRAL EM CM NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.	40.
TABELA 8- PERCENTAGEM DE REMODELAMENTO DAS ÁREAS LÁTERO-LATERAIS, PERÍMETROS LÁTERO-LATERAIS, ÁREAS DORSO-VENTRAIS E PERÍMETROS DORSO-VENTRAIS, DOS ANIMAIS TRATADOS, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.	40
TABELA 9 RELAÇÃO ENTRE CUSTO COM CARVEDILOL (DIVELOL®) E TRATAMENTO CONVENCIONAL DA CARDIOMIOPATIA DILATADA EM CÃES.....	41.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 18.09.01,42.
- Figura 2** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 18.09.02,43.
- Figura 3** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 04.09.03,44
- Figura 4** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 18.09.02,45.
- Figura 5** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 04.09.03,46.
- Figura 6** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.03.03,49.
- Figura 7** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.03.03,50

- Figura 8** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.06.03,51.
- Figura 9** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca , numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.06.03,52.
- Figura 10** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de .05.08.03.....53.
- Figura 11** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 05.08.03,54.
- Figura 12** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 15.09.03,55.
- Figura 13** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 15.09.03,56.
- Figura 14** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 14.05.01.,59.
- Figura 15** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 14.05.01.,60.

- Figura 16** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 15.08.01.,61.

- Figura 17** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 10.12.01,.....62.

- Figura 18** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 10.04.02.,63.

- Figura 19** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 22.05.02.,64.

- Figura 20** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 01.07.02.,65.

- Figura 21** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 09.08.02.,66.

- Figura 22** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 09.08.02.,67.

- Figura 23** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 18.09.02.,68.

- Figura 24** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 18.09.02,69.
- Figura 25** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 29.10.02,70.
- Figura 26** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 29.10.02.,71.
- Figura 27** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 28.11.02.,72.
- Figura 28** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 28.11.02.,73.
- Figura 29** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 07.03.03,74.
- Figura 30** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 07.03.03.,75.

- Figura 31** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 03.09.03.,76.
- Figura 32** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Boxer, de nome Jack, na data de 03.09.03.,77.
- Figura 33** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 15.01.01.,.....80.
- Figura 34** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 25.03.03.,.....81.
- Figura 35** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 25.03.03.,82.
- Figura 36** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 04.08.03.,83.
- Figura 37** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 04.08.03.,.....84
- .

- Figura 38** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 21.11.01,87.
- Figura 39** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 17.03.02,88.
- Figura 40** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 17.03.02,89.
- Figura 41** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 02.07.02,90.
- Figura 42** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 02.07.02.....91.
- Figura 43** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 12.11.02.,.....92.
- Figura 44** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 12.11.02.....93.
- Figura 45** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 08.03.0394.

- Figura 46** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 26.06.03, sendo a área 199,0910 cm² e o perímetro 50,8736 cm.....95.
- Figura 47** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.03.02., sendo a área 78,9257 cm² e o perímetro 33,5665 cm.....98.
- Figura 48** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.03.02.,99.
- Figura 49** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 05.07.02.,100.
- Figura 50** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 05.07.02.,101.
- Figura 51** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.09.03.,102.
- Figura 52** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.09.03.,103

- Figura 53** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 16.10.02.,106.
- Figura 54** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 29.07.03.,107.
- Figura 55** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 29.07.03.,108.
- Figura 56** – Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência látero-lateral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 11.09.03.,109.
- Figura 57** - Aspecto radiográfico da silhueta cardíaca, numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 11.09.03.,110

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas látero-laterais do cão HUGO.....47.
- GRÁFICO 2.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas Dorso-ventrais do cão HUGO.....48.
- GRÁFICO 3.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas látero-laterais do cão FERA.....57.
- GRÁFICO 4.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas Dorso-ventrais do cão FERA.....58.
- GRÁFICO 5.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas látero-laterais do cão JACK.....78.
- GRÁFICO 6.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas Dorso-ventrais do cão JACK.....79.
- GRÁFICO 7.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas látero-laterais do cão LAIKA.....85.
- GRÁFICO 8.** Valores dos perímetros e áreas cardíacas Dorso-ventrais do cão LAIKA.....86.

GRÁFICO 9. Valores dos perímetros e áreas cardíacas látero-laterais do cão. STRIKE.....	96.
GRÁFICO 10. Valores dos perímetros e áreas cardíacas dorso-ventrais do cão STRIKE.....	97.
GRÁFICO 11. Valores dos perímetros e áreas cardíacas látero-laterais do cão BLESSY.....	104.
GRÁFICO 12. Valores dos perímetros e áreas cardíacas dorso-ventrais do cão BLESSY.....	105
GRÁFICO 13. Valores dos perímetros e áreas cardíacas látero-laterais do cão REX.....	111
.	
GRÁFICO 14. Valores dos perímetros e áreas cardíacas dorso-ventrais do cão REX.....	112.

RESUMO

A cardiomiopatia dilatada canina é uma doença do músculo cardíaco, de progressão lenta, na qual ocorre inicialmente uma dilatação excêntrica das paredes ventriculares com diminuição da contratilidade miocárdica, levando a uma disfunção sistólica. Posteriormente as câmaras atriais se dilatam, levando a uma insuficiência diastólica com quadro final de insuficiência cardíaca congestiva. É o distúrbio mais comum no miocárdio canino. Ocorre em cães jovens ou de meia idade e de médio ou grande porte, e sua etiologia exata é desconhecida, embora fatores genéticos e nutricionais tenham sido apontados. O fato da doença ocorrer mais comumente em cães puros e em famílias leva a se sugerir um componente hereditário. O beta bloqueador Carvedilol é bem tolerado pela grande maioria dos pacientes humanos portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva. O carvedilol (Diveol®) bloqueia competitivamente os receptores beta 1, beta 2 e alfa 1; a droga carece de atividade simpaticomimética e possui propriedade vasodilatadora exercida principalmente por meio do bloqueio alfa 1. Ao Carvedilol (Diveol®) tem sido atribuída a melhora da função miocárdica, particularmente no pós-carga e redução no volume ventricular esquerdo em pacientes humanos com disfunção ventricular esquerda bem como com regressão da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão essencial leve e moderada. Ele demonstrou em humanos, efeitos protetores contra a necrose miocárdica, arritmia e contra a injúria celular causada por radicais livres. Com intuito de testar o uso do Carvedilol (Diveol®) para o tratamento de Cardiomiopatia Dilatada em cães. Foi realizado um estudo clínico em 7 animais. O diagnóstico foi estabelecido mediante exames físico, radiográfico e eletrocardiográfico. O monitoramento cardíaco se deu fundamentalmente pela análise da silhueta cardíaca a partir de radiografias seqüenciais, analisadas através do programa AUTOCAD 2002®. Considerando os resultados de diminuição da área cardíaca, melhora clínica e da sobrevida com qualidade obtidas com a utilização do fármaco, sugere-se a realização de estudo multicêntrico em cães portadores de Cardiomiopatia Dilatada. A interpretação da área e remodelamento cardíacos com a utilização do AUTOCAD 2002®, deve ser introduzida na prática da Medicina Veterinária pela sua versatilidade, baixo custo e eficácia, para a investigação de pacientes com Cardiomiopatia Dilatada por longos períodos, proporcionando parâmetros fidedignos de evolução desta cardiopatia.

ABSTRACT

The dilated cardiomyopathy in dogs is a disease of the heart muscle, of slow progression in which happen an excentric dilation of the ventricular walls initially with decrease of the myocardium contractility, taking to a systolic dysfunction. In the subsequent event the atrial chamber expands taking the an inadequacy diastolic with final picture of inadequacy congestive heart. It is the most common disturbance in the canine myocardium. It occurs in young dogs or of stocking age and your exact etiology is ignored, although genetic and nutritive factors have been appointed. On fact of the disease to happen more commonly in pure dogs and in families groups suggesting a hereditary component. Blocking beta Carvedilol is well tolerated by the patient's human bearers of heart inadequacy great majority congestive. The Carvedilol (Divelol®) it blocks by competition the receptors beta 1, beta 2 and alpha 1, the drug lacks of sympathomimetic activity and it possesses properly vasodilative exercised mainly through the blockade alpha 1. To Carvedilol (Divelol®) the improvement of myocardium function has been attributed particularly in the powder-load and reduction in the left ventricular volume in human patients with dysfunction left ventricular as well as with regression of the left hypertrophy ventricular in patients with light and moderate essential hypertension. It demonstrated in humans, protecting effects against the myocardic necrosis, arrhythmia and against the cellular offense caused by free radicals. With intention of testing the use of Carvedilol (Divelol®) for the treatment of dilated Cardiomyopathy in dogs, a clinical study was accomplished in 7 animals. The diagnosis was established by exams physicist, radiographic and eletrocardiographic. The heart monitor felt fundamentally for the analysis of the heart silhouette starting from X-rays in sequence, analyzed through the program AUTOCAD 2001®. Considering the results of decrease of the heart area, it improves clinic and of the longevity with quality obtained with the use of the drug, it is suggested the accomplishment of study multicentric in dogs bearers of dilated cardiomyopathy. The interpretation of the area and heart remodeling with the use of AUTOCAD 2001®, should be introduced in practice of the Veterinary Medicine for your versatility, low cost and effectiveness, for the patients' investigation with cardiomyopathy dilated by long periods, providing trust worthy parameters of evolution of this cardiopathy.

INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Dilatada (CMD) em cães é uma das afecções cardiovasculares adquiridas mais comuns. São relatadas com maior prevalências nas raças Doberman Pinscher, Boxer, Cocker Spaniel e Retriever do Labrador.

Esta doença é caracterizada pelo aumento das câmaras cardíacas e disfunção sistólica, ocasionando deficiências na contratilidade e diminuição na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o que resulta em desequilíbrio no débito cardíaco. Com a perda parcial da funcionalidade contrátil, há déficit hemodinâmico, que induz à busca de mecanismos compensatórios, mediados por alterações nos sistemas simpático, parassimpático, renina-angiotensina-aldosterona e arginina-vasopressina. Essas alterações são contrabalançadas pelo aumento nas prostaglandinas vasodilatadoras, fator natriurético atrial e cerebral.

Atualmente o tratamento de cães com CMD possui como objetivos o controle dos sinais de insuficiência cardíaca congestiva e das arritmias, a otimização do débito cardíaco e a melhoria da qualidade de vida e sobrevida dos animais. Os princípios gerais da terapia incluem a administração de drogas inotrópicas positivas, diuréticos e vasodilatadores. No entanto, a CMD é uma afecção fatal e a terapia atua somente sobre os sinais clínicos, não interrompendo a evolução da doença.

A insuficiência cardíaca congestiva tem como uma de suas conseqüências à ativação do sistema nervoso autônomo, que por sua vez tem correlação direta com o grau de disfunção ventricular e com o prognóstico do paciente. Ocorre ainda, depleção da reserva de noradrenalina miocárdica, dos receptores beta1 e diminuição da eficácia dos receptores beta2. O bloqueio da ativação neuro-hormonal é portanto um caminho para o controle da insuficiência cardíaca e daí a possibilidade do uso dos beta bloqueadores.

O Carvedilol, um β -bloqueador não seletivo, atua favoravelmente inibindo danos oxidativos às células cardíacas, reduzindo o "stress" oxidativo e injúria mitocondrial. Proporciona aumento da força de contração, melhora o débito cardíaco e remodelamento miocárdico, proporcionando a estes pacientes melhoras na qualidade e expectativa de vida, com efeitos adversos mínimos. Na Medicina Veterinária o uso de Carvedilol é uma

abordagem terapêutica nova para o tratamento de CMD, mas em humanos já é utilizado desde os anos 70.

Considerando a preocupação em se aumentar a qualidade e expectativa de vida de cães que apresentam CMD este trabalho teve como propósito avaliar a resposta clínica de cães tratados com Carvedilol, bem como a posologia e o remodelamento cardíaco durante o tratamento.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FISIOPATOLOGIA DA CMD

A CMD caracteriza-se pela dilatação de todas as câmaras cardíacas, redução acentuada da contratilidade miocárdica e redução da função sistólica. NELSON & COUTO (2001) descrevem o coração como “frouxo” e o espaçamento da parede ventricular parece reduzido comparado com o tamanho do lúmen.

Suas causas são desconhecidas, no entanto várias explicações têm sido propostas: a alteração presumida no ambiente miocárdico, induzida por inflamação, toxinas, falta de nutrientes celulares essenciais e erros inatos do metabolismo miocárdio podem levar a sua ocorrência. Assim como infecção viral, hiper-reatividade microvascular, deficiência nutricional, moléstia imunomediada, toxinas no miocárdio e diversos distúrbios genéticos (SISSON & THOMAS, 1997; BIRCHARD & SCHERDING, 1998; CAMACHO, 2001; NELSON & COUTO, 2001).

A CMD causa diminuição da contratilidade ventricular devido à dilatação cardíaca que ocasiona um déficit no bombeamento sistólico e no débito cardíaco (NELSON & COUTO, 2001). A principal conseqüência é a deficiência da função ventricular sistólica, em decorrência da redução da contratilidade do miocárdio (SISSON & THOMAS, 1997). O miocárdio tem limitações em responder a um dano que diminua suas funções contráteis (BRISTOW, 1986). Este déficit contrátil tem origem na dificuldade de transporte de cálcio do retículo sarcoplasmático até as proteínas actina e miosina. As células comprometidas apresentam acúmulo de cálcio em diversas organelas celulares, inclusive nas mitocôndrias, comprometendo a atividade respiratória e induzindo distúrbios elétricos que podem desencadear arritmias cardíacas (CAMACHO, 2001). À medida que o débito cardíaco cai, mecanismos compensatórios simpáticos, hormonais e renais tornam-se ativados, aumentando desse modo à frequência cardíaca, a resistência vascular periférica e a retenção de volume (NELSON & COUTO, 2001).

A insuficiência cardíaca é acompanhada de aumentos precoces e progressivos do nível sérico de norepinefrina (THOMAS & MARKS, 1978). Em resposta à ativação do sistema nervoso simpático, os caminhos celulares que respondem e mediam os efeitos

das catecolaminas são alterados na insuficiência cardíaca. Nesta última, os receptores beta1 encontram-se significativamente reduzidos como conseqüência do processo de regulação decrescente (FOWLER *et al.*, 1986; BRISTOW *et al.*, 1986, 1990), enquanto que a quantidade de densidade dos receptores beta2 permanecem inalteradas. Conseqüentemente, a proporção dos receptores beta2 aumenta para 40% na insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, a função dos receptores beta2 é alterada por tornarem-se parte não acoplada da adenilciclase (BRISTOW *et al.*, 1990).

As catecolaminas também mediam muitos de seus efeitos circulatórios por meio da sua ação sobre os receptores alfa-adrenérgicos. Os receptores alfa1 periféricos mediam a contração dos vasos sangüíneos periféricos, enquanto que os receptores alfa2 periféricos mediam a reabsorção da norepinefrina liberada na fenda sináptica. O caminho alfa-adrenérgico aparenta não estar regulado de maneira decrescente durante a insuficiência cardíaca, e a evidência experimental sugere que sua capacidade de resposta pode ser inclusive aumentada (FORSTER *et al.*, 1989).

No transcurso do processo, muitos miócitos desenvolvem uma degeneração miofibrilar que resulta em infiltração fibrosa, e conseqüentemente dilatação ventricular. Esta última, por sua vez, irá promover uma alteração na geometria ventricular, promovendo uma distorção de anatomia átrio-ventricular, produzindo assim refluxo sangüíneo atrial. Todo este mecanismo terá como conseqüência final à redução do débito cardíaco e da pressão arterial, o que vai ativar os sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona (CAMACHO, 2001).

A deficiência da função ventricular se reflete pela queda na velocidade de desenvolvimento da pressão ventricular, índices reduzidos na fase de ejeção e aumento do volume ao final da sístole. A função ventricular diastólica também esta anormal. Estas alterações do miocárdio resultam no aumento das pressões diastólica final, atrial e venosa e, finalmente numa insuficiência cardíaca congestiva do lado direito ou esquerdo (SISSON & THOMAS, 1997).

A perfusão coronariana pode ser comprometida, acarretando desta forma, isquemia miocárdica e predispondo, assim, ao desenvolvimento de arritmias atriais, que comumente decorrem de aumento dos átrios (NELSON & COUTO, 2001). O miocárdio

tem aspecto pálido, mole e frouxo, e a relação entre a espessura da parede/diâmetro da câmara ventricular quase sempre está diminuída. A hipertrofia do miocárdio passa facilmente despercebida, o que é demonstrado pela mensuração do peso total do coração/peso corporal total. Podem ser observadas pequenas áreas espalhadas de necrose do miocárdio, hemorragia, ou fibrose, mas estas lesões geralmente não são extensas. Com freqüência o endocárdio do átrio e o ventrículo esquerdo estão levemente espessados (SISSON & THOMAS, 1997).

Os músculos papilares muitas vezes estão achatados e atrofícos. As válvulas átrio-ventriculares geralmente têm ou não alterações degenerativas que variam de leves a moderadas (NELSON & COUTO, 2001). Freqüentemente os músculos papilares parecem aumentados, em proporção à magnitude da dilatação da câmara. Dependendo da idade do cão, os folhetos das válvulas mitral e tricúspide podem estar leve e moderadamente espessados, e os cordões tendinosos podem estar ligeiramente espessados e alongados. Em geral, as alterações valvulares são modestas, quando comparadas às observadas em cães que morreram de insuficiência valvular crônica decorrente de degeneração mixomatosa (SISSON & THOMAS, 1997). A dilatação dos ventrículos esquerdo e direito também causam uma dilatação dos anéis valvulares mitral e da tricúspide, predispondo o cão à regurgitação mitral e tricúspide. Alterações valvulares mixomatosas suaves a moderadas, também podem ser encontradas, mas essas não constituem as lesões primárias dessa afecção (BIRCHARD & SCHERDING (1998).

As anormalidades bioquímicas já detectadas no miocárdio de cães são: redução do conteúdo de mioglobina, diminuição das concentrações de carnitina e redução da atividade da adenilciclase mediada por betas receptores. A deficiência de L-carnitina é uma causa possível de cardiomiopatia. A carnitina desempenha papel essencial no transporte de ácidos graxos livres de cadeia longa pela membrana mitocondrial interna, onde ocorre a beta-oxidação. Teoriza-se que sua deficiência cause disfunção do miocárdio, como resultado de metabolismo energético alterado e acúmulo de lipídios intracelulares (SISSON & THOMAS, 1997).

2.2 SINAIS CLÍNICOS DA CMD

A CMD desenvolve-se lentamente BIRCHARD & SCHERDING (1998); NELSON & COUTO (2001). Os sinais clínicos podem desenvolver-se rapidamente em cães sedentários, nos quais os sinais iniciais amiúde podem não ser observados até que a doença esteja numa fase avançada (NELSON & COUTO, 2001).

A CMD é responsável por uma redução no débito cardíaco que causa fraqueza, síncope e choque cardiogênico nos animais SISSON & THOMAS (1997); NELSON & COUTO (2001). A maior rigidez diastólica contribui para do aumento nas pressões diastólicas finais, congestão venosa e desenvolvimento da insuficiência cardíaca. A taquicardia associada à fibrilação atrial acelera a progressão da doença. Sinais de insuficiência congestiva direita ou esquerda são comuns. Taquiarritmias ventriculares também ocorrem freqüentemente e podem causar morte súbita (NELSON & COUTO, 2001).

As arritmias são comuns. A fibrilação atrial e a taquicardia ventricular são as mais importantes, pois essas taquiarritmias deprimem adicionalmente a função ventricular como se segue: a taquicardia reduz o tempo de perfusão coronária, enquanto aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdico; com isso, tempo de preenchimento ventricular fica errático e encurtado. No caso de fibrilação atrial, perde-se o “chute” atrial normal, que posteriormente reduz a pré-carga ventricular, especialmente no caso de freqüências cardíacas ventriculares rápidas; a taquicardia ventricular ativa anormalmente o ventrículo, provocando batimento mais fraco. Além disso, o coração fica eletricamente menos estável e os batimentos prematuros ventriculares podem progredir subitamente para um ritmo fatal; a redução do débito cardíaco e os mecanismos compensatórios renais e hormonais levam à congestão venosa com insuficiência cardíaca congestiva ventricular esquerda ou biventricular; as arritmias ventriculares agudas e severas podem causar morte súbita antes ou após o início da insuficiência cardíaca congestiva (BIRCHARD & SCHERDING, 1998).

Os animais são geralmente apresentados por sinais compatíveis com cardiopatia progressiva, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia cardíaca. As queixas apresentadas incluem qualquer uma ou todas as seguintes: fraqueza, letargia, problemas

respiratórios, intolerância ao exercício, anorexia, distensão abdominal e síncope. A perda de massa muscular, acentuada ao longo da linha média dorsal, pode ser dramática (BIRCHARD & SCHERDING, 1998; NELSON & COUTO, 2001).

2.3 RAÇAS PREDISPOSTAS A CMD

A CMD é mais comum nas raças de cães grandes e gigantes, incluindo Dogue Alemão, Doberman Pinscher, São Bernardo, Deerhound Escocês, Wolfhound Irlandês, Boxer, Afgan Hound, Retriever do Labrador e Newfoundland. Entre as raças menores Cocker Spaniel Inglês e Americano e Buldogue e outras raças podem ser acometidos, mas a doença é rara em cães que pesam menos de 12 kg (BIRCHARD & SCHERDING, 1998; CAMACHO, 2001; NELSON & COUTO, 2001).

Segundo a Base de Dados Clínicos Veterinários, da Universidade Purdue, citado por SISSON & THOMAS (1997), de janeiro de 1986 a dezembro de 1991 a percentagem em cães mestiços foi de 0,16% em comparação com 0,65% em cães de raças puras. A prevalência foi mais elevada em Deerhounds Escoceses (6,0%); Doberman Pinschers (5,8%), Wolfhounds Irlandeses (5,6%), Dinamarqueses (3,9%), Boxers (3,4%), São Bernardos (2,6%), Afghan Hounds (1,7%), Terras Novas (1,3%), Old English Sheepdogs (0,9%), Cocker Spaniels Ingleses (0,69%) e Cocker Spaniels Americanos (0,34%).

A prevalência aumenta com a idade, embora grande parte dos cães com insuficiência cardíaca esteja entre quatro e dez anos de idade (SISSON & THOMAS 1997; NELSON & COUTO, 2001). Em machos a prevalência (0,66%) é quase o dobro quando comparada com a prevalência em fêmeas (0,34%). Esta predominância pode não ser observada em cães assintomáticos ou em cães com seqüelas outras, que não a insuficiência cardíaca congestiva (SISSON & THOMAS, 1997; BIRCHARD & SCHERDING, 1998).

Algumas raças gigantes com disfunção ventricular esquerda leve a moderada são relativamente assintomáticas, mesmo na presença de fibrilação atrial (NELSON & COUTO, 2001). A insuficiência cardíaca direita, manifestando-se como distensão abdominal, anorexia, perda de peso e fadiga, freqüentemente predomina em animais de

raças gigantes, enquanto que os sinais de insuficiência cardíaca esquerda ou de síncope são mais comuns em Doberman Pinschers e Boxers (SISSON & THOMAS, 1997).

Em Boxers com cardiomiopatia, a prevalência de arritmias ventriculares é alta (CAMACHO, 2001). A dilatação do coração esquerdo varia de discreta a moderada. Os sinais clínicos podem surgir em qualquer idade, embora se relate a idade média de oito anos e meio. A doença é mais prevalente em algumas linhagens sangüíneas, sugerindo a presença de um componente familiar. Estima-se que 1/3 dos animais acometidos exibam sinais de insuficiência cardíaca congestiva quando vistos pela primeira vez; outros 1/3 apresentam sinais de síncope e fraqueza, resultantes de taquicardia ventricular paroxística ou sustentada; e o restante é assintomático com função ventricular normal. O achado clínico mais consistente é arritmia cardíaca. Quando ocorre insuficiência congestiva, os sinais do lado esquerdo são mais comuns que ascite e outros sinais de insuficiência cardíaca direita. Muitos Boxers também têm um sopro de insuficiência mitral. Geralmente requerem terapia para as arritmias ventriculares graves. O prognóstico é de reservado a desfavorável. Se houver insuficiência cardíaca a morte em geral ocorre dentro de seis meses. Podendo ser de maneira súbita. As arritmias ventriculares podem ser refratárias à terapia antiarrítmica (NELSON & COUTO, 2001).

A CMD é comum em Doberman Pinschers, e um componente genético nesta raça, para esta doença é provável. Estimou-se que a doença subclínica esteja presente em até 44% dos Dobermans assintomáticos adultos. A combinação de taquiarritmias ventriculares e contratilidade do ventrículo esquerdo gravemente comprometida é altamente prevalente. É comum a história que inclui episódios de fraqueza e síncope. Edema pulmonar fulminante de início agudo e choque cardiogênico podem resultar de baixo débito cardíaco e insuficiência congestiva. O prognóstico é de reservado a desfavorável e a morte súbita ocorre em aproximadamente 20 a 40% dos cães acometidos. A maioria dos cães sintomáticos estão entre cinco e dez anos de idade no período em que ocorre a morte (CAMACHO, 2001; NELSON & COUTO, 2001).

2.4 DIAGNÓSTICO DA CMD

2.4.1 Exame Físico

Os achados do exame físico variam, dependendo do grau de descompensação cardíaca. Débito cardíaco baixo com o tônus simpático elevado e vasoconstricção periférica podem ser evidenciados por palidez de mucosas e tempo prolongado de enchimento capilar. Muitas vezes o pulso da artéria femoral e o pulso pré-cordial são fracos e rápidos; as taquiarritmias cardíacas geralmente causam déficits de pulso. Em geral, há sinais de insuficiência cardíaca congestiva direita e/ou esquerda, com taquipnéia, estertores aumentados, crepitações pulmonares, distensão ou pulsações venosas jugulares, efusão pleural ou ascite e/ou esplenomegalia. Um terceiro som de galope audível é um achado clássico, embora possa ser obscurecido por ritmo cardíaco irregular. Os batimentos cardíacos em cães com fibrilação atrial descontrolada e contrações ventriculares prematuras são rápidos e irregulares, com déficits de pulso freqüentes e força de pulso variável, sopros sistólicos decorrentes de regurgitação mitral ou tricúspide de intensidade baixa a moderada são comuns (ETTINGER & SUTER, 1970; NELSON & COUTO, 2001).

2.4.2 Radiografia

As radiografias torácicas costumam revelar cardiomegalia generalizada, embora possa predominar aumento do coração esquerdo. A cardiomegalia pode ser grave ao ponto de mimetizar a silhueta cardíaca globóide típica de grande derrame pericárdico. O estágio da doença, a conformação do tórax e o estado de hidratação influenciam esses achados radiográficos. Veias pulmonares distendidas e opacidades pulmonares intersticiais ou alveolares, em particular nas regiões hilar e dorsocaudal, indicam a presença de insuficiência cardíaca esquerda e edema pulmonar. Alguns cães tem distribuição assimétrica ou disseminada dos infiltrados do edema pulmonar. Derrame pleural, distensão da veia cava caudal, hepatomegalia e ascite geralmente acompanham insuficiência cardíaca direita (NELSON & COUTO, 2001). O aspecto radiográfico do

coração freqüentemente deixa de refletir a gravidade do problema miocárdico subjacente (SISSON & THOMAS, 1997).

A CMD avançada caracteriza-se por cardiomegalia generalizada e sinais radiográficos de insuficiência cardíaca congestiva. A dilatação do ventrículo esquerdo e átrio esquerdo torna-se mais evidente em alguns cães. A congestão venosa pulmonar é uma característica da CMD antes do início do edema pulmonar. O derrame pleural é comum. Nos cães da raça Doberman Pinscher, uma dilatação acentuada do átrio esquerdo com edema pulmonar constitui-se no principal achado (BIRCHARD & SCHERDING, 1998).

Para NELSON & COUTO (2001) os Doberman Pinschers e alguns Boxers parecem ter apenas o átrio esquerdo aumentado sem cardiomegalia acentuada. SISSON & THOMAS (1997) citam que nestas mesmas raças ocorrem dilatações do átrio e ventrículo esquerdo, mas estas alterações podem passar despercebidas, a menos que estejam acompanhadas por dilatação das veias pulmonares, ou de edema pulmonar. Uma cardiomegalia mais expressiva e generalizada é típica em Cocker Spaniels e nos cães de raças gigantes. Nestas últimas, freqüentemente há evidência de insuficiência do coração direito, ou de insuficiência biventricular, ocorrendo dilatação da veia cava caudal, hepatomegalia, ascite ou grande derrame pleural.

2.4.3 Eletrocardiografia

Os achados eletrocardiográficos em cães com CMD são bastantes variáveis (NELSON & COUTO, 2001). Muitos cães possuem eletrocardiograma anormal, embora as alterações possam ser sutis (SISSON & THOMAS, 1997; BIRCHARD & SCHERDING, 1998).

Os complexos QRS podem estar aumentados, normais ou menores que o normal. A doença miocárdica pode produzir ampliação do complexo QRS com onda R inclinada para baixo e segmento ST abaulado. Em alguns casos, observa-se um padrão de bloqueio do feixe do ramo ou outro distúrbio da condução intraventricular. As ondas P, em cães com ritmo sinusal, costumam estar ampliadas e entalhadas, sugerindo a presença

de aumento do átrio esquerdo. Complexos atriais prematuros, taquicardia atrial paroxística ou fibrilação atrial podem ser comumente observados, principalmente em raças gigantes. Complexos ventriculares prematuros uniformes ou multiformes e taquicardia ventricular paroxística podem coexistir com ritmo sinusal ou fibrilação atrial (NELSON & COUTO, 2001).

De maior importância clínica é a elevada prevalência de distúrbios do ritmo cardíaco em cães com CMD. A fibrilação atrial é o distúrbio do ritmo comumente, presente, segundo relato, em até 75 a 80% de cães de algumas raças gigantes. Outros distúrbios do ritmo comuns são as despolarizações prematuras ventriculares (DPVs) e a taquicardia ventricular, as quais são particularmente importantes em cães Boxers e Doberman Pinschers, pois ambos apresentam elevada incidência de morte súbita associada ao desenvolvimento da CMD. Até 80% dos Dobermans com insuficiência cardíaca congestiva manifestam arritmias ventriculares, especialmente DPVs, nos eletrocardiogramas de repouso.

Usando registros de ECG ambulatório de 34 horas (Holter), 81% dos Doberman Pinschers assintomáticos com CMD apresentaram arritmias ventriculares complexas, e quase 30% evidenciaram taquicardia ventricular contínua ou não contínua. A prevalência da taquicardia ventricular e das DPVs em cães Boxers é similar ou superior à verificada em Dobermans. Embora ocorram outras arritmias e distúrbios da condução em cães com CMD, tais complicações são raras SISSON & THOMAS (1997).

Segundo BIRCHARD & SCHERDING (1998) as anormalidades comuns incluem: a taquicardia, que se deve freqüentemente à taquicardia sinusal ou atrial, fibrilação atrial ou taquicardia ventricular; podem se observar complexos prematuros atriais (CPA) ou ventriculares (CPV) isolados. Eles podem constituir o primeiro sinal detectável da CMD em alguns cães assintomáticos. A taquicardia ventricular é muito comum nos Dobermans e nos Boxers, as ondas P ficam freqüentemente prolongadas ($>0,04s$) indicando uma dilatação atrial; o prolongamento QRS ($>0,06s$) ou o aumento das voltagens QRS sugerem dilatação ventricular esquerda; um alargamento do QRS com uma onda R borrada descendente, associados com um borramento do S-T sugerem fortemente uma cardiomiopatia; pode ocorrer bloqueio do ramo do feixe esquerdo ou direito; pode-se

deprimir o segmento S-T secundariamente à isquemia miocárdica. As voltagens QRS baixas sugerem derrame pleural ou hipotireoidismo intercorrente.

2.4.4 Ecocardiografia

A ecocardiografia é a melhor método para avaliar as dimensões das câmaras cardíacas, e a função miocárdica e, para diferenciar derrame pericárdico de insuficiência valvular crônica de CMD NELSON & COUTO (2001). É utilizada na documentação e quantificação da disfunção do miocárdio, e na exclusão de outras causas de cardiopatia, como a moléstia valvular ou pericárdica adquirida. Permite excelente avaliação não invasiva do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo em cães com CMD. Alterações nos índices da fase de ejeção são freqüentemente utilizados na tentativa de demonstrar a eficácia da terapia medicamentosa em grupos de cães (SISSON & THOMAS, 1997). A ecocardiografia constitui o padrão clínico atual principal para o diagnóstico da CMD. O diagnóstico definitivo é realizado por meio de ecocardiografia, na qual o tempo de redução baixo de ventrículo esquerdo não é característico de nenhuma outra afecção (BIRCHARD & SCHERDING, 1998).

Os achados principais correspondem à dilatação ventricular e atrial com depressão da função sistólica miocárdica (BIRCHARD & SCHERDING, 1998). Geralmente, todas as câmaras estão acometidas, mas as dimensões atrial e ventricular direitas parecem estar normais, principalmente em Dobermans e Boxers. A dimensão sistólica ventricular esquerda está aumentada e o encurtamento fracional reduzido. Outras características comuns são alargamento do ponto E da válvula mitral, separação septal e movimentação reduzida da raiz aórtica. A parede livre do ventrículo esquerdo e o espessamento septal estão normais e diminuídos (NELSON & COUTO, 2001).

A dilatação cameral é facilmente reconhecida e quantificada por mensurações de modo-M ou bidimensional. As dimensões do eixo curto do ventrículo esquerdo (ao final da sístole e ao final da diástole), indexadas para o peso corporal, são geralmente muito maiores em cães com CMD, do que em cães normais. As paredes do VE têm em geral espessura normal, ou estão ligeiramente mais delgadas que o normal durante a diástole,

mas ocorre diminuição significativa da movimentação para o interior e do espessamento durante a sístole. É observada hipocinesia do ventrículo esquerdo generalizada e simétrica na maioria dos cães com CMD, mas cães com concomitante regurgitação mitral moderada podem exibir contração assimétrica do ventrículo esquerdo, havendo maior movimentação septal, do que da parede posterior do VE. Frequentemente estão diminuídas as excursões dos folhetos da válvula mitral, e a oclusão desta válvula pode estar retardada. Um aumento na relação átrio esquerdo/aorta resulta principalmente da dilatação do átrio esquerdo, e em menor grau da redução do diâmetro da aorta, em decorrência do volume de batimento reduzido. As dimensões do átrio e ventrículo direitos estão aumentadas em raças gigantes e em outros cães com insuficiência biventricular, mas podem estar normais em cães com envolvimento predominante do coração esquerdo, especialmente Boxers e Doberman Pinschers (SISSON & THOMAS, 1997).

Os índices da fase de ejeção sistólica - como o encurtamento fracionado do VE, fração de ejeção e velocidade de encurtamento circunferencial das fibras - ficam diminuídos, em proporção com a gravidade da disfunção sistólica. A distância entre a válvula mitral em seu ponto de máxima abertura no início da sístole, e o septo interventricular está moderadamente aumentado, em decorrência de baixa fração de ejeção. Índices de fase de ejeção leve a moderadamente diminuídas foram identificados por CALVERT (1995) em até 46% dos Doberman Pinschers assintomáticos, sugerindo a existência de moléstia oculta do miocárdio, e possivelmente uma fase pré-clínica prolongada da CMD em animais desta raça (SISSON & THOMAS, 1997).

As ecocardiografias Doppler espectral e por fluxos coloridos também ajudam na avaliação do funcionamento cardíaco em cães com CMD. Com estas técnicas, a presença e gravidade da insuficiência valvular podem ser determinadas de modo rápido e não invasivo. Os índices Doppler de desempenho sistólico derivados dos perfis à e velocidade do fluxo aórtico, por exemplo, a velocidade de pico da aceleração e o tempo até o pico de aceleração, estão reduzidos em seres humanos e em cães com CMD. É incerto o valor destas mensurações relativamente a outros índices da fase de ejeção, e esta tecnologia não está tão amplamente disponível como as imagens bidimensionais. O desempenho cardíaco diastólico, tão complicado para avaliação pela ecocardiografia por modo-M e

bidimensional, pode ser grosseiramente estimado mediante a avaliação dos perfis de velocidade de aporte mitral por Doppler espectral. Estudos preliminares em seres humanos com CMD sugerem que certas anormalidades da função diastólica, como o tempo de relaxamento prolongado e o aumento da relação entre a diástole precoce, estão associadas à significativa redução da tolerância ao exercício e resultados adversos em pacientes com CMD (SISSON & THOMAS, 1997). Os estudos de Doppler podem registrar regurgitação mitral ou tricúspide e redução da velocidade de ejeção aórtica, típica da insuficiência miocárdica (BIRCHARD & SCHERDING, 1998; NELSON & COUTO, 2001).

Em Boxers, os achados ecocardiográficos também variam de tamanho e função cardíacas normais a dilatação de câmara com encurtamento fracional prejudicado. Insuficiência cardíaca congestiva pode desenvolver-se posteriormente em cães com alterações ecocardiográficas discretas e naqueles com síncope ou fraqueza. *Dobermans* com insuficiência cardíaca congestiva fulminante, tipicamente exibem dilatação ventricular esquerda acentuada e encurtamento fracional extremamente baixo (NELSON & COUTO, 2001).

2.5 TRATAMENTO CONVENCIONAL EM CÃES

Os objetivos do tratamento são controlar os sinais de insuficiência cardíaca congestiva, otimizar o débito cardíaco, controlar as arritmias, melhorar a qualidade de vida dos animais e prolongar a sobrevivência (SISSON & THOMAS, 1997; NELSON & COUTO, 2001). Os princípios gerais da terapia incluem administração de drogas inotrópicas positivas, diuréticos e vasodilatadores, além de antiarrítmicos, se necessário. A restrição de exercícios e a restrição de sódio também são apropriadas (BIRCHARD & SCHERDING, 1998).

Atualmente, não há cura para a cardiomiopatia em cães, e nem foi relatada a recuperação espontânea deste distúrbio. A morte resulta mais comumente de insuficiência cardíaca progressiva, ou de arritmia maligna (SISSON & THOMAS, 1997).

A digoxina, um inibidor da enzima conversora de angiotensina e a furosemida são a essência do tratamento para a maioria dos cães. Um agente inotrópico mais potente e

outra terapia podem ser necessários para os casos de insuficiência cardíaca fulminante. Antiarrítmicos e outras drogas são utilizados de acordo com as necessidades individuais de cada animal. Restrição de sódio na dieta e ao exercício podem ajudar a diminuir a sobrecarga cardíaca e a retenção de água. Educação do proprietário a respeito da doença, objetivos terapêuticos e medicamentosos são importantes para uma apreciação realista das limitações físicas de seu cão e das possíveis complicações futuras (NELSON & COUTO, 2001).

O suporte inotrópico, é geralmente feito sob a forma de digoxina, por via oral. Possui efeitos inotrópicos leves a moderados, mas tem efeitos moduladores neuro-hormonais e ajuda a reduzir a frequência da resposta ventricular na presença de fibrilação atrial. A digoxina também é utilizada para suprimir taquiarritmias supraventriculares e diminuir a resposta ventricular em animais com fibrilação atrial. A digoxina aumenta a contratilidade miocárdica e melhora atividade baroreceptora para retardar a frequência cardíaca. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina têm efeito positivo na sobrevivência dos cães com insuficiência miocárdica. Essas drogas minimizam os sinais clínicos e aumentam a tolerância ao exercício (NELSON & COUTO, 2001).

2.6 PROGNÓSTICO ATUAL DA CMD EM CÃES

O prognóstico para cães com cardiomiopatia dilatada varia de reservado à desfavorável (NELSON & COUTO, 2001). Atualmente, em cães, a CMD é quase sempre uma afecção fatal (SISSON & THOMAS, 1997). Para BIRCHARD & SCHERDING (1998), o prognóstico da CMD sintomática com insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou taquicardia ventricular recorrente é reservado.

A maioria dos cães não sobrevive mais de 3 meses após a manifestação clínica de insuficiência cardíaca (SISSON & THOMAS, 1997; NELSON & COUTO (2001) citam que quase todos os cães morrem dentro de seis meses a dois anos. Alguns cães muito enfermos melhoram consideravelmente com o tratamento, e vivem uma existência confortável durante muitos meses, ou mesmo anos. Outros cães não sobrevivem às 48

horas iniciais de hospitalização. Cães com evidência ecocardiográfica de redução da contratilidade do miocárdio, mas sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva, podem viver por longos períodos. Para BIRCHARD & SCHERDING (1998) no caso de cuidados domésticos excelentes e de atenção veterinária regular, a maioria dos cães vive por seis a doze meses após o início da insuficiência cardíaca congestiva ou da síncope. A experiência com *Dobermans* é mais desfavorável, pois quando estes animais são apresentados com choque cardiogênico, mesmo quando estabilizados, freqüentemente morrem dentro de três a seis meses. As arritmias ventriculares recorrentes aumentam a possibilidade de morte arritmica súbita.

Efusão pleural e edema pulmonar parecem ser indicadores independentes de pior prognóstico. Morte súbita pode ocorrer mesmo no estágio oculto, antes do aparecimento da insuficiência cardíaca (NELSON & COUTO, 2001).

Os *Doberman Pinschers* parecem ter períodos de sobrevida menores (NELSON & COUTO, 2001). No exame inicial, a fração média de encurtamento do VE medida nestes cães é significativamente menor que em outras raças. Foi relatado que a sobrevida de *Doberman Pinschers* com CMD correlaciona-se inversamente com a gravidade da insuficiência do miocárdio, segundo a determinação das dimensões do ventrículo esquerdo ao final da sístole. Apesar disto, a resposta ao tratamento clínico e o curso clínico subsequente da CMD em qualquer cão considerado individualmente, é extremamente variável, e de difícil previsão a partir de qualquer achado isolado. Em cães com insuficiência cardíaca grave, por ocasião da apresentação, uma abordagem prudente consiste na recomendação do tratamento clínico e na avaliação da resposta inicial, antes que seja emitido prognóstico tentativo (SISSON & THOMAS, 1997).

2.7 TRATAMENTO DA CMD COM CARVEDILOL EM HUMANOS

2.7.1 Histórico

Os beta-bloqueadores eram conhecidos como miocárdio depressores e como causadores de piora da insuficiência cardíaca. Nas últimas décadas, foi reconhecido que o paradigma da ativação simpática ser necessária para a manutenção do débito cardíaco

era falsa; na verdade, o aumento da atividade adrenérgica é deletério para a função cardíaca e para a sobrevivência a longo prazo.

Os fármacos beta-bloqueadores tem sido utilizados em pacientes humanos com insuficiência cardíaca desde meados dos anos 70. Inicialmente, estudos clínicos com pequena série de casos apresentaram resultados favoráveis em relação a melhora da fração de ejeção. A partir dos anos 90 surgiram ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, placebo-controlado demonstrando impacto benéfico no desempenho hemodinâmico, qualidade de vida e redução das taxas de hospitalização. Uma recente meta-análise demonstrou que o uso de beta-bloqueadores reduz as chances de morte em 31%, PRIMEIRO CONSENSO SOBRE MANUSEIO TERAPÊUTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (2003).

2.7.2 Propriedades

Carvedilol é um racêmico composto de dois enantiômeros S(-)-carvedilol e R(+)-carvedilol. O S-carvedilol possui ambas as propriedades alfa1 e beta-bloqueadora, enquanto que o R-carvedilol contém apenas atividades alfa1-bloqueadoras (BARTSCH *et al.*, 1990). O carvedilol bloqueia competitivamente os receptores β_1 , β_2 e α_1 . A droga possui propriedades vasodilatadoras que são exercidas primariamente por bloqueio α_1 . Modelos animais indicam que o carvedilol confere proteção contra necrose miocárdica, arritmia e injúria celular, causadas por radicais livres e não possui efeitos adversos sobre os lipídios plasmáticos. O carvedilol é um beta-bloqueador não seletivo (NICHOLS *et al.*, 1989).

YAOITA *et al.* (2002) descrevem o Carvedilol como um potente cardioprotetor para a isquemia miocárdica. Ele promove proteção dos miócitos de efeitos tóxicos diretos das catecolaminas, melhora a função dos baroreflexos e reduz a secreção de renina. A redução da frequência cardíaca diminui a demanda metabólica, prolonga a fase de enchimento, e dessa forma aumenta o tempo de perfusão, aumentando o fluxo coronariano e também melhorando o stress miocárdico MANO (2003).

Os efeitos beta-bloqueadores do carvedilol foram comparáveis aos do propranolol

em diversas espécies, porém o efeito do primeiro foi mais prolongado. Carvedilol não apresenta atividade simpaticomimética intrínseca. E ao contrário do pindolol, um beta-bloqueador com atividade simpaticomimética intrínseca, e de maneira similar ao propranolol, o carvedilol não apresenta efeitos sobre a frequência cardíaca de ratos reserpinizados, em doses de até 1 mg/kg de peso corpóreo (SPONER *et al.*, 1987).

2.7.3 Efeitos sobre a Renina, Aldosterona e Norepinefrina

A liberação de renina, a qual é controlada pelo receptor beta1 adrenérgico, pode ser inibida e, conseqüentemente, as concentrações de aldosterona, são reduzidas, durante a terapia com beta-bloqueadores (CONWAY & BILSKI, 1990). De maneira similar, foram observadas concentrações plasmáticas levemente reduzidas de renina e aldosterona após a administração de carvedilol (MEYER-SABELLEK *et al.*, 1983; DUPONT *et al.*; 1987; LEONETTI *et al.*, 1987; MORGAN *et al.*, 1987).

Os beta-bloqueadores convencionais podem aumentar levemente as concentrações plasmáticas de norepinefrina, em repouso e durante o exercício. Enquanto que o carvedilol não muda significativamente os níveis de epinefrina em repouso. Após sua administração crônica, ele melhora de forma diferenciada o aumento das concentrações de norepinefrina, em pacientes hipertensos (MEYER-SABELLEK *et al.*, 1983; HIGAKI *et al.*, 1988). Todavia, este efeito não é clinicamente relevante, pois carvedilol bloqueia simultaneamente os receptores alfa-adrenérgicos. Além disso, em um estudo realizado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, BRISTOW *et al.* (1993) observaram uma redução significativa das concentrações de norepinefrina no seio coronário comparado com placebo.

2.7.4 Efeitos Anti-oxidantes, Neuro e Cardioprotetores e Anti-proliferativos

O dano causado por radicais livres oxidantes pode ser um fator na patofisiologia de estados patológicos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva (BOLLI & PATEL, 1990; DOWNEY, 1990; WEGLIICKI *et al.*, 1990; ENTMAN *et al.*, 1991; FLAHERTY, 1991; HEARSE, 1991; AMBROSIO *et al.*, 1992; PARTHASARATHY *et al.*, 1992;

HOCKENBERY *et al.*, 1993; MAXWELL, 1995). A reação dos radicais livres com os principais constituintes moleculares das células pode levar ao desequilíbrio de sistemas biológicos e até à morte celular. As lipoproteínas e ácidos graxos poliinsaturados do interior das membranas celulares são especialmente vulneráveis ao ataque dos radicais livres (MAXWELL, 1995).

O emprego do Carvedilol, que é misto de α -bloqueador (vasodilatador) e β , (combatendo o efeito tóxico do neurohormônio adrenérgico) além de ser potente antioxidante, interrompe o processo de apoptose, PRIMEIRO CONSENSO SOBRE MANUSEIO TERAPÊUTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (2003). YUE *et al.* (1998) descreve o Carvedilol como um novo vasodilatador e potente antioxidante, produzindo um alto grau de cardioproteção por prevenir a isquemia miocárdica.

O carvedilol demonstrou conferir proteção contra o danos causado por radicais livres, oxidação de lipoproteínas e injúria às células endoteliais em diversos modelos animais e humanos (YUE *et al.*, 1992 a -1992b -1992c - 1992d; CHRISTOPHER *et al.*, 1995; INAMURA *et al.*, 1995; LOPEZ *et al.*, 1995; YUE *et al.*, 1995a -1995b - 95c). Inibição dose-dependente da lipoperoxidação induzida por radicais de oxigênio e depleção de glutathione foram observadas quando células endoteliais bovinas foram incubadas com carvedilol. Sob as mesmas condições experimentais, celiprolol, atenolol, labetalol, pindolol ou propranolol demonstraram pouco ou nenhum efeito citoprotetor (YUE *et al.*, 1993). De modo similar, em um estudo *in vivo* após a administração de carvedilol 25 mg/dia à pacientes hipertensos por 4 meses, a resistência à oxidação da lipoproteína de baixa densidade foi marcadamente aumentada em relação ao controle de não-hipertensos. Os parâmetros de oxidação da lipoproteína de baixa densidade não foram melhorados em um grupo controle de pacientes hipertensos que receberam bloqueadores dos canais de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina em doses convencionais (MAGGI *et al.*, 1996).

Carvedilol provou ser superior a outros beta-bloqueadores na eliminação dos radicais livres. FEURSTEIN *et al.* (1993) demonstraram que carvedilol pode eliminar tanto os radicais livres como inibir a liberação de superóxidos. Inicialmente, os radicais livres de oxigênio são a chave para o desenvolvimento de isquemia cerebral induzida e danos

cardíacos, que pode ser mediada por desnaturação das enzimas e da peroxidação de lipídeos das frações da membrana celular (LYSKO *et al.*, 1992a).

O carvedilol protege o coração contra a necrose e arritmia. Os efeitos protetores demonstrados incluem a redução do tamanho do infarto após oclusão temporária de uma artéria coronária (KURIYAMA *et al.*, 1990; BRIL *et al.*, 1992; SMITH *et al.*, 1992; FEUERSTEIN *et al.*, 1993; RUFFOLO *et al.*, 1993; FEUERSTEIN & RUFFOLO, 1994; BRUNVAND *et al.*, 1995; CHRISTOPHER *et al.*, 1995) e reduções na frequência da arritmia induzida por isquemia ou digitálicos em vários modelos animais (HOHER *et al.*, 1989; HASHIMOTO *et al.*, 1991; BRIL *et al.*, 1995). As propriedades neuroprotetoras do carvedilol, 10 mg/kg ao dia, foram demonstradas em ratos diabéticos - preservação da condução ciática motora (COTTER *et al.*, 1995) e ratos stroke-prone - redução da mortalidade causada por infarto YUE *et al.* (1994). Em modelos *in vitro*, o carvedilol exibiu concentrações neuroprotetoras de 1,1 $\mu\text{mol/L}$ (LYSKO *et al.*, 1992b; YUE *et al.*, 1994/1995). Além disso, carvedilol inibiu de modo não competitivo o N-metil-D-aspartato e agiu como um modulador dos canais de sódio (LYSKO *et al.*, 1992a/1994).

Células seqüestradoras como macrófagos e neutrófilos podem ser fontes naturais de radicais livres. O carvedilol reduziu o número de radicais livres produzidos pelos neutrófilos humanos (YUE *et al.* (1992e) e restringiu a aderência de monócitos e neutrófilos humanos a células da musculatura lisa da aorta de ratos (YUE *et al.*, 1995b).

O carvedilol demonstrou efeitos protetores contra a necrose miocárdica, arritmia e contra a injúria celular causada por radicais livres em muitos modelos experimentais. A droga não afeta adversamente a função renal em dosagens maiores que 50 mg/dia, possui efeitos anti-proliferativos no tecido intimal e não afeta o perfil lipídico do plasma. FLESCH *et al.* (1999) estudaram o efeito do carvedilol sobre os radicais livres nas disfunções contráteis do coração o qual preveniu a deficiência orgânica contrátil de OH^- .

Carvedilol provou inibir a proliferação aberrante das células do músculo liso vascular, conforme indicado por diversos estudos, alguns dos quais incluem: a inibição da proliferação das células do músculo liso vascular em ratos *in vitro*, induzida por diversos mitógenos. Este efeito inibidor não é observado com celiprolol, sotalol e labetalol (SUNG *et al.*, 1993). PATEL *et al.* (1995) constataram que carvedilol apresenta efeito anti-

proliferativo sobre o crescimento das células do músculo liso vascular humano, tanto da veia safena como das lesões reestenosadas, sendo maior que o causado por outros beta-bloqueadores. ALBRIGHTSON *et al.* (1992) examinaram os efeitos de carvedilol sobre a proliferação celular mesangial induzida por mitógeno, com base na teoria de que a proliferação das células mesangiais glomerulares pode estar envolvida na progressão da insuficiência renal. Isto sugere que o efeito anti-proliferativo pode contribuir com os efeitos de proteção renal de carvedilol. A inibição da proliferação neo-intima resultou em redução de 84% da reestenose em um estudo experimental realizado com animais.

2.7.5 Ação sobre a Pós-carga (Resistência Periférica)

O carvedilol tem sido associado a melhoras na função miocárdica, particularmente na pós-carga (fração de ejeção ventricular esquerda) e na redução do volume ventricular esquerdo em pacientes com disfunção ventricular esquerda, bem como com regressão da hipertrofia ventricular esquerda, em pacientes com hipertensão essencial leve e moderada.

A resistência periférica, ou pós-carga, diminui levemente ou permanece inalterada sob tratamento de carvedilol, como resultado de suas propriedades equilibradas de bloqueio alfa e beta.

Um estudo realizado por OMVIK & LUND-JOHANSEN (1991) confirmou que a redução da resistência periférica induzida pelo exercício não foi afetada pelo carvedilol. Ao contrário, WENDT *et al.* (1987) demonstraram que o propranolol aumentou a resistência periférica total sob condições clínicas comparáveis.

MAUSER *et al.* (1989) demonstraram que a administração intravenosa de 5 mg de carvedilol reduziu significativamente a resistência periférica total em pacientes com doença arterial coronária. O seu efeito hemodinâmico foi similar àquele obtido pela combinação de propranolol e nifedipina.

Em humanos, o carvedilol diminui a resistência periférica após a administração prolongada durante 6 - 9 meses em pacientes hipertensos, conforme demonstrado por LUND-JOHANSEN *et al.* (1992). Resumindo, os achados clínicos observados com o uso

do carvedilol demonstraram que, tanto em voluntários saudáveis como em pacientes hipertensos, a vasoconstrição periférica causada pelos receptores beta 2 é, pelo menos, neutralizada pela sua propriedade vasodilatadora que são exercidas primariamente por bloqueio alfa 1.

A vasodilatação mediada por carvedilol é dose-dependente. VON MÖLLENDORFF *et al.* (1986) demonstraram uma relação logarítmica linear entre as doses orais de carvedilol em voluntários sadios e a amplitude do pulso digital.

2.7.6 Ação sobre Pré-carga

A pressão arterial pulmonar média e a pressão capilar pulmonar em cunha são usadas como indicadores da pré-carga cardíaca. A administração aguda de carvedilol sob condições de repouso não afetou a pressão arterial pulmonar nem a pressão capilar pulmonar. O Carvedilol, ao contrário do propranolol, reduziu significativamente a pressão capilar pulmonar com uma carga de trabalho de 50 *watts* (WENDT *et al.*, 1987).

Em pacientes com CMD idiopática, o carvedilol, na dose de 6,25 mg, induziu a redução aguda significativa da pré-carga, enquanto que o metoprolol apresentou tendência de aumento da pré-carga (DI LENARDA *et al.*, 1991).

2.7.7 Ação sobre o Débito Cardíaco, Pressão Sangüínea e Frequência Cardíaca

Os estudos realizados para avaliar o efeito do carvedilol sobre o débito cardíaco demonstraram que os pacientes com diminuição da função ventricular esquerda apresentam redução leve, em alguns casos significativa, do índice cardíaco, enquanto que o índice de volume cardíaco é levemente aumentado (DAS GUPTA *et al.*, 1991; OMVIK & LUND-JOHANSEN, 1991). Em repouso, o índice é menos afetado pelo carvedilol do que pelos beta-bloqueadores convencionais (LUND-JOHANSEN & OMVIK, 1990; WEBER *et al.*, 1996). Carvedilol reduz o débito cardíaco em menor proporção durante o exercício do que a redução apresentada em repouso (OMVIK & LUND-JOHANSEN, 1991).

O carvedilol interfere positivamente com a regulação da pressão sangüínea através

do bloqueio simpático dos receptores beta1 e beta2 e atuando como vasodilatador pelo bloqueio simpático dos receptores alfa1. Apresenta efeitos cardio e vasoprotetores, os quais são independentes do bloqueio alfa ou beta, ou seja, possui potentes propriedades anti-oxidantes e anti-proliferativos.

Em humanos, o Carvedilol demonstrou inibir, de maneira dose-dependente, o aumento da frequência cardíaca e da pressão sanguínea induzidas tanto por isoprenalina como pelo exercício físico (VON MÖLLENDORFF *et al.*, 1986; TOMLINSON *et al.*, 1987; CUBEDDU *et al.*, 1987; DE MEY *et al.*, 1992; HEBER *et al.*, 1987), registraram durante um período de 24 horas, a pressão sanguínea e a frequência cardíaca dos pacientes com hipertensão essencial com taquicardia, e que foram tratados com carvedilol. Neste estudo, carvedilol reduziu significativamente a frequência cardíaca, em média, 22 batimentos por minuto (bpm) e 7 bpm durante o dia e durante as horas de repouso noturno, respectivamente. Confirmando, desta forma, que carvedilol não possui atividade simpaticomimética intrínseca.

Carvedilol, em máximo efeito, que foi constatado ser duas horas após a administração oral, reduziu moderadamente a frequência cardíaca das populações em estudo. Quando comparado diretamente em pacientes hipertensos, o carvedilol reduziu a frequência cardíaca significativamente menos que metoprolol (MORGAN *et al.*, 1987).

Carvedilol não induz o aumento reflexo da frequência cardíaca freqüentemente observado o tratamento com vasodilatadores convencionais, quando comparado com nifedipina, a qual induz um aumento reflexo da frequência cardíaca (MAUSER *et al.*, 1989).

2.7.8 Uso Terapêutico

A curto prazo (1º mês) os efeitos do uso dos beta-bloqueadores promovem redução da frequência cardíaca, do inotropismo e da pressão arterial. A resposta hemodinâmica inicial pode vir associada aos sinais clínicos de congestão venosa sistêmica e ou pulmonar e hipotensão arterial, necessitando de modificação do esquema terapêutico de base. Carvedilol costuma ser melhor tolerado pelo efeito hemodinâmico de

redução da pós-carga e das pressões de enchimento ventricular. Ao redor do 3º mês os beta-bloqueadores melhoram a função miocárdica, expressa pelo aumento da fração de ejeção, do débito cardíaco e da capacidade do exercício associados a melhoria das propriedades diastólicas e eletrofisiológicas, PRIMEIRO CONSENSO SOBRE MANUSEIO TERAPÊUTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (2003). A introdução é feita em baixas doses e a progressão é lenta. O aumento da dose é feito a cada 10 a 14 dias. Sendo que a dose inicial é de 3,125 mg por via oral, a cada 12 horas, e a dose alvo é de 25 mg e de 50 mg para pacientes acima de 85 kg, por via oral, a cada 12 horas. O início deverá ser preferencialmente em pacientes internados, para intensa vigilância do desenvolvimento de sinais agravantes de insuficiência cardíaca. Cerca de 50% dos pacientes apresentam algum sinal de piora da insuficiência cardíaca, sendo em sua maioria necessário o ajuste da dose do diurético ou redução do beta-bloqueador.

No primeiro mês de uso da medicação a fração de ejeção diminui agudamente, entretanto, a redução do volume ventricular e melhora da fração de ejeção só é aparente após 3 meses de tratamento, e a função ventricular continua a melhorar até 18 meses após o início da terapia. Nos ensaios clínicos a melhora da fração de ejeção foi significativamente na ordem de 5 a 9% em valores absolutos; comparativamente muito melhor que os IECA que apresentaram nos estudos melhora de apenas 2% MANO (2003).

Além das alterações neuro-hormonais, os pacientes com insuficiência cardíaca são considerados sob significativo estresse oxidante (BELCH *et al.*, 1991; SOBOTKA *et al.*, 1993; SOEL *et al.*, 1995), que pode causar apoptose nas células miocárdicas (HAIDER *et al.*, 1995). A Ação anti-oxidante direta do Carvedilol, que não está relacionada ao efeito de bloqueio do receptor adrenérgico, demonstrou ser muito mais eficaz do que outros beta-bloqueadores na atenuação do processo de apoptose YUE *et al.* (1992); FEUERSTEIN *et al.* (1993), descobriram que o carvedilol pode desempenhar ação macrofágica sobre os radicais livres do oxigênio, o que não pode ser realizado pelo propranolol. Isto pode explicar por que o carvedilol reduz a extensão do infarto com maior abrangência do que o propranolol em danos ao miocárdio induzido experimentalmente (BRIL *et al.*, 1992). Adicionalmente, independente de sua atividade beta-bloqueadora, o carvedilol apresenta

efeitos anti-proliferativos SUNG *et al.* (1993); PATEL *et al.* (1995), os quais podem ser importantes na prevenção da progressão do remodelamento vascular que pode contribuir com as anormalidades hemodinâmicas na insuficiência cardíaca.

SKUDICKY *et al.* (2001) estudaram o Carvedilol em pacientes com cardiomiopatia, nos quais este promoveu uma melhoria significativa dos sintomas e função ventricular esquerda.

2.7.9 Toxicidade

O carvedilol abrange tanto a capacidade beta-bloqueadora como as propriedades vasodilatadoras. Este equilíbrio determina a sua maior eficácia e seu perfil de tolerabilidade. Agentes como os beta-bloqueadores e os alfa-bloqueadores estão associados a eventos adversos caracterizados como reações compensatórias a seus efeitos hemodinâmicos. A interação mútua da combinação dos princípios terapêuticos pode neutralizar, parcialmente, estes eventos adversos (MOSER, 1990).

2.8 TRATAMENTO DA CMD COM CARVEDILOL EM CÃES

Na Medicina Veterinária, ao contrário da Medicina Humana, o Carvedilol não tem sido usado no tratamento de pacientes cardiopatas, principalmente pela falta de estudos.

O efeito protetor do carvedilol contra os radicais livres descrito em modelos animais ocorre em concentrações maiores do que as concentrações de pico plasmáticas observadas em estudos farmacocinéticos em humanos (YUE *et al.*, 1995b). Um dos seus metabólitos que possui um grupo hidroxila na posição 1 da porção carbazol, demonstrou possuir uma potência antioxidante de 10 a 64 vezes maior do que o composto de origem (FEUERSTEIN & YUE, 1993). Entretanto, a concentração plasmática de pico desse metabólito em humanos não foi determinada. É possível que o carvedilol ofereça cardio e neuroproteção por meio de sua ação antioxidante.

A resistência periférica é um dos principais fatores de regulação da pressão sangüínea. O carvedilol diminui a resistência periférica total após administração aguda

para cães conscientes. SPONER *et al.* (1987) em um estudo com animais, demonstraram que carvedilol apresenta tanto bloqueio beta como vasodilatação na mesma variação de dose. Também foi observada redução da pressão sangüínea nas respectivas d

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 LOCAL

A pesquisa foi desenvolvida no período de março de 2001 a setembro de 2003, nas dependências do Hospital Veterinário da Universidade do Contestado UnC-Canoinhas, Hospital Veterinário da Pontifícia Universidade Católica do Paraná PUC-Pr. e Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná UFPr., onde foram realizados os exames clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos.

3.2 ANIMAIS

Foram utilizados sete cães, das seguintes raças: 2 retriever do labrador, 1 boxer, 1 cocker spaniel, 1 dogue alemão-fila brasileiro, 1 pastor alemão e 1 SRD (sem raça definida, incluindo animais de portes gigante a pequeno, com idade variando de 20 meses a 11 anos. Provenientes dos Serviços Ambulatoriais dos Hospitais acima citados. Todos os animais utilizados no experimento haviam recebido diagnóstico para Cardiomiopatia Dilatada e, a presença de doença concomitante, foi utilizado como critério de exclusão. Na maioria, ou nestes animais, o diagnóstico foi dado com base na história clínica, exame físico, exames radiográficos, exames eletrocardiográficos, exceto dois animais onde somente o histórico e exame físico permitiram o diagnóstico.

Animal 1 – Hugo.

Raça: Retriever do labrador.

Sexo: Macho.

Pelagem: Castanha.

Pesagem: 37 kg.

Idade: 5 anos.

O animal 1, denominado Hugo, apresentou aos 20 meses de idade intolerância ao exercício e dispnéia em repouso. Realizadas radiografias torácicas nas incidências látero-lateral e dorso-ventral diagnosticaram-se aumento das 4 câmaras cardíacas. O Eletrocardiograma, com derivação II, confirmou o diagnóstico evidenciando aumento da amplitude da onda P e do complexo QRS. No tratamento inicial utilizou-se benazepril (Fortekor ®) em doses usuais recomendadas pelo laboratório, durante dois meses. Devido a uma resposta parcial pelo desenvolvimento de edema pulmonar e persistente intolerância ao mínimo exercício, decidiu-se de forma pioneira WOUK INFORMAÇÃO PESSOAL (1998) com base nos relatos em seres humanos, fazer uso de Carvedilol. Na ausência de uma posologia em Medicina Veterinária, por extrapolação empregada em pediatria, para um cão, que na época, pesava 37 Kg, iniciou-se com 1,25 mg/ BID. Observando-se a resposta clínica, foi-se aumentando segundo a necessidade a posologia. Sendo que, antes de 60 dias de tratamento o paciente já recebia 3,125 mg/ BID. A partir de um único episódio de hemoptise durante um exercício forçado, chegou-se a dose necessária de 25 mg/ BID. Com um ano de evolução 25 mg/ BID. Esta dose foi suficiente para estabilizar o quadro durante dois anos. Esta posologia permite desde então, um quadro estável sem repercussões pulmonares e com alguma tolerância ao exercício e ausência de dispnéia independente ao repouso. Em nenhum momento ao longo do tratamento, houve arritmias, perda de massa muscular, ascite e edema pulmonar.

- Nome: Fera

Raça: Dogue Alemão/Fila Brasileiro

Sexo: Fêmea.

Pelagem: Tigrada.

Peso: 57 Kg.

Idade: 9 anos.

Histórico: Animal foi levado ao Serviço Ambulatorial do Hospital Veterinário da UnC-Canoinhas em 20.03.03 para mastectomia parcial devido a tumores. Ao exame clínico foi constatado problemas cardíacos, comprovando-se o quadro de Cardiomiopatia Dilatada pelos exames radiográficos e eletrocardiográficos. Pelo exame radiográfico, constatou-se a presença de edema pulmonar. A intolerância ao exercício e a dificuldade respiratória eram patentes. Em 27.03.03 iniciou-se o tratamento com Carvedilol (Divelol®) 3,125 mg/ BID, em 27.06.03 a dosagem foi alterada para (Divelol®) 6,25 mg/ BID. Atualmente o Animal encontra-se em bom estado geral, sem dispnéia, sem atrofia de massa muscular, ascite ou arritmias.

Até o presente, a posologia é mantida.

3 - Nome: Jack.

Raça: Boxer.

Sexo: Macho.

Pelagem: Castanha e branca.

Peso: 32 Kg.

Idade: 4 anos.

Histórico: O animal 3, denominado Jack, apresentou aos 25 meses de idade dificuldade ao exercício e discreta dispnéia. Foi trazido ao Hospital Veterinário da PUC-Pr, para avaliação clínica. Através dos exames radiográficos verificou-se aumento da silhueta cardíaca, o eletrocardiograma, com derivação II, confirmou o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada. Iniciou-se tratamento com benazepril (Fortekor), durante 14 meses foi mantida a medicação, sendo que durante este período a intolerância ao exercício e dispnéia sofreram incrementos. Em 29.05.02 iniciou-se o tratamento com Carvedilol (Divelol®) 3,125 mg/ BID. Em 09.08.02 passou-se a administrar 6,25 mg/ BID. Após um ano administrando esta dose foi suficiente para estabilizar o quadro,

permitindo deste então, um quadro estável, sem dispnéia, tolerância ao exercício, durante o tratamento não foi verificado, ascite, perda de massa muscular, arritmias e edema pulmonar.

Atualmente mantém a dose.

Atualmente mantém a dose.

4. Nome: Laika.

Raça: Pastor Alemão.

Sexo: Fêmea.

Pelagem: Preta.

Peso: 38 Kg.

Idade: 9 anos.

Histórico: Animal foi apresentado ao Serviço Ambulatorial do Hospital Veterinário da UnC-Canoinhas, com queixas por parte da proprietária de que a mesma apresentava-se apática, com dificuldade de locomoção e dispnéia ao menor esforço. Realizado o exame clínico, os exames de radiografia nas incidências látero-lateral e dorso-ventral constatou-se aumento da silhueta cardíaca e presença de edema pulmonar. O eletrocardiograma na derivação II, revelou aumento da onda P e complexo QRS, sendo assim confirmado o diagnóstico para Cardiomiopatia Dilatada. O animal ficou internado no Hospital Veterinário da UnC-Canoinhas iniciando o tratamento com Carvedilol (Divelol®) em 25.03.03 na dosagem de 3,125 mg/ BID, após 10 dias de tratamento o animal obteve melhora clínica, recebeu alta. Segundo a Proprietária disposição e apetite normal, foram manifestadas pelo animal voltando a ter uma vida normal. Em 27.06.03 foi feito ajuste na dosagem para (Divelol®) 6,25 mg/ BID).

Atualmente mantém-se a dose prescrita.

5. Nome: Strike.

Raça: Retriever do Labrador.

Sexo: Macho.

Pelagem: Castanha Clara.

Peso: 37 Kg.

Idade: 3 anos.

O animal 5, denominado Strike, apresentou aos 18 meses de idade intolerância ao exercício. Foi conduzido ao Hospital Veterinário da PUC-Pr., foi diagnosticada cardiomiopatia dilatada, através do exame físico do animal, eletrocardiograma e exames radiográficos. Sendo que o eletrocardiograma na derivação II apresentava aumento da amplitude da onda P e complexo QRS, as radiografias demonstravam aumento das câmaras cardíacas. Iniciou-se o tratamento com benazepril (Fortekor®), nas doses recomendadas, pelo laboratório, dois meses e meio. Devido a uma resposta limitada de intolerância ao exercício, foi iniciado tratamento em 17.02.02 com Carvedilol (Divelol ®) 3,125 mg/ BID, sendo que em 18.09.02 foi alterada para 6,25 mg/ BID. Atualmente o animal encontra-se em bom estado geral, sem dispnéia, sem atrofia muscular, ascite ou arritmias.

No momento mantém-se a dose prescrita.

6. Nome: Blessy.

Raça: Cocker Spaniel.

Sexo: Fêmea.

Pelagem: Branca e Preta.

Peso: 15 Kg.

Idade: 7 anos.

O animal 6, denominada Blessy, aos 50 meses de idade, quando foi trazida pela sua proprietária ao Hospital Veterinário da PUC-Pr., para exame clínico de rotina. Foi constatado ao exame de ausculta estertores, indicando edema pulmonar, que foi comprovado através de exame radiográfico. O eletrocardiograma revelou aumento da

amplitude da onda P e complexo QRS na derivação II. Confirmando o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada. Até o presente momento o animal encontra-se em bom estado geral, sem perda de massa muscular, ascite, edema pulmonar e arritmias.

Iniciado tratamento em 16.10.02 com Carvedilol (Divelol ®) 1,5 comprimido de 25 mg/1x dia. Em 18.11.02 passou-se a administrar 1,5 comprimido 25 mg/ BID.

Atualmente mantém a dose prescrita.

7. Nome: Rex.

Raça: SRD.

Sexo: Macho.

Pelagem: Branca e castanha.

Peso: 23 Kg.

Idade: 11 anos.

Histórico: Em 10.10.02, o animal foi trazido ao Ambulatório do Hospital Veterinário da UnC, com relatos de dificuldade respiratória, dificuldade de locomoção e desmaios. Durante o exame clínico, foi constatada alteração nas frequências cardíaca e respiratória através de ausculta com bulhas e sons de grande amplitude, realizou-se exame eletrocardiográfico, cujo resultado revelou aumento da amplitude da onda P e complexo QRS. No exame radiográfico constatou-se edema pulmonar e aumento da silhueta cardíaca. Inicialmente o animal foi tratado com Benazepril (Fortekor ®) nas dosagens recomendadas pelo laboratório, no entanto não houveram melhora dos episódios de síncope, dispnéia e letargia. Em 15.05.03, iniciou-se tratamento com Carvedilol (Divelol ®) na dosagem de 3,125 mg/BID e dois meses após, em 29.07.03 foi feito um ajuste da dose para 6,25 mg/BID. Os episódios de síncope e dispnéia reduziram-se significativamente assim como a intolerância ao exercício. O quadro está estabilizado atualmente, mas continua com dificuldade respiratória.

Atualmente mantém a dose.

3.3 Posologias.

Durante o estudo as posologias foram alteradas, conforme a adaptação ao fármaco, resposta clínica do animal e verificação através de exames eletrocardiográficos e radiológicos.

Seguimos um padrão para todos os animais de aumento progressivo a utilização do carvedilol Divelol®, seguindo um padrão descrito em humanos de que as reações adversas em doses progressivas são minimizadas, esta construção das posologias foi desenhada por extrapolação halométrica utilizada em pediatria.

As alterações efetuadas foram determinadas por critérios quando da análise dos exames radiográficos, exames clínicos e eletrocardiográficos.

3.4 Análise das Imagens Radiográficas - Autocad 2002 ®.

Foram empregados os seguintes recursos para a realização das atividades:

- 01 micro-computador, processador matemático Pentium IV, 2.4 Ghz, 1.028 Mb de memória Ram, gravador de Cd e monitor tela plana de 15' com placa de vídeo Voodoo de 128 Mb de memória de vídeo;
- 01 máquina fotográfica, marca Nikon, modelo Coolpix, de 4.5 Mb de resolução;
- 01 cópia acadêmica do programa Autocad 2002;
- 01 cópia acadêmica do programa Raster;

METODOLOGIA

As etapas necessárias a obtenção das áreas planas a partir das imagens radiográficas foram:

- Conversão analógico-digital das imagens radiográficas;

- Registro das imagens radiográficas;
- Processamento digital das imagens;
- Interpretação da imagem;
- Obtenção da informação vetorial;
- Obtenção das áreas e perímetros do coração imageado.

Conversão Analógico-digital das Imagens Radiográficas

Para a obtenção das áreas de interesse foi necessário converter a imagem do formato analógico para o digital. Como as imagens radiográficas têm um tamanho superior ao A4 (210 x 297mm), seria necessário um 'scanner' de grande formato. Como tal equipamento não estava disponível optou-se por utilizar uma câmara digital marca Nikon, modelo Coolpix. Para tanto, a radiografia era posicionada sobre uma bancada e posicionada sob um suporte de fixação para a câmara, sendo então as imagens obtidas. O suporte tem por objetivo fixar uma distância para o objeto e desta forma padronizar a tomada das informações. As imagens armazenadas na câmara foram transferidas para o computador e armazenadas em arquivo no formato TIFF.

Registro das Imagens Radiográficas

No instante da aquisição da imagem digital, a mesma perde o fatores de escala (eixo x e eixo y), orientação e origem. O procedimento para recuperar os parâmetros de orientação da imagem é denominado registro.

O modelo matemático empregado para registrar as imagens foi o AFIM GERAL, que não considera as deformações do material da radiografia. O modelo matemático Afim é descrito por:

$$X = a.x + b.y + c$$

$$Y = d.x + e.y + f$$

Onde:

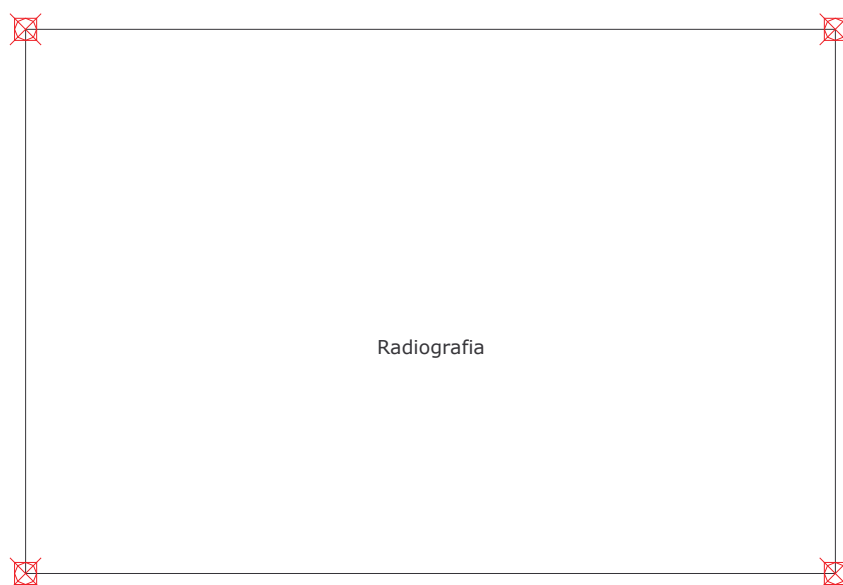
X, Y – coordenada bi-dimensional do espaço objeto;
 x, y – coordenada bi-dimensional do espaço imagem;
 a, b, d, e – fatores de escala e rotação;
 c, f – fatores de translação.

O modelo matemático acima, permite relacional (parametricamente) coordenadas do espaço imagem (fotografia digital) e espaço objeto (radiografia). Como na obtenção da radiografia não ocorre alteração de escala do objeto fotografado, pode-se afirmar que a mesma é a projeção ortogonal do espaço imageado.

Para obter as coordenadas referentes ao espaço imageado foi empregado uma régua de acrílico sub-milimétrica, o que permitiu obter dimensões na radiografia com precisão na ordem de 0,5 mm.

Para melhorar as precisões as coordenadas do espaço objeto poderia ser elaborado um conjunto de marcas fiduciais que seriam posicionadas nos extremos do quadro radiográfico. Com isso, as precisões alcançadas poderiam ser de 0,1 mm.

Para solucionar o modelo matemático são necessário no mínimo 03 pontos extremos com as coordenadas conhecidas no espaço objeto (X, Y) e no espaço imagem



(x,y). Para cada radiografia foram medidos os quatro cantos bem definidos de cada imagem como mostrado na figura abaixo.

Para registrar a imagem digital, foi empregada a ferramenta de registro disponível no aplicativo Raster que funciona em conjunto com o programa Autocad. Como o modelo matemático de registro era disponível, foi empregada a linguagem de programação Visual Lisp para possibilitar o emprego do modelo Afim Geral no Plano.

Processamento Digital da Imagem

Como a radiografia em formato analógico apresentava diferença de contraste, optou-se por ajustar o histograma de sua imagem digital equivalente. Para tanto foi empregada a equalização do histograma. Quando a imagem digital apresentava baixa nitidez foi aplicado um filtro passa-alta que destaca os contornos. Após o processamento digital a imagem estava pronta para a extração das informações de interesse.

Interpretação da Imagem

Visando capacitar o operador do programa, optou-se por treina-lo na interpretação da radiografia, uma vez que esta é de fundamental importância para a obtenção de informações confiáveis a respeito dos órgãos imageados.

Obtenção da Informação Vetorial

Como a imagem digital está no formato matricial, era necessário converter a informação para o formato vetorial (x,y,z). Para tanto, foram empregadas as ferramentas para criação de vetores, disponível no programa Autocad. Adicionalmente, foram

empregadas as ferramentas de 'zoom' visando delinear corretamente o coração. Para cada coração imageado, resultou um polígono bi-dimensional.

Obtenção das Áreas e Perímetros Imageados

Concluída a vetorização das imagens, procedeu-se a extração das informações referentes as áreas e perímetros de cada coração. Com isso, foi possível realizar um acompanhamento destes parâmetros com acurácias melhores que 0.25 mm² para as áreas e 0.5 mm para os perímetros. Foi implementada linguagem de programação para extração automática a partir dos vetores de cada imagem.

3.4 Análise – Modelo Matemático

As variáveis analisadas das Áreas cardíacas Latero-Lateral (ALL) em cm², Perímetro Latero-Lateral (PLL) em cm, Área Dorso Ventral (ADV) em cm², e perímetro Dorso Ventral (PDV), em cm foram transformadas para ajustá-las, transformando em uma distribuição normal. Foi utilizado o seguinte modelo matemático:

$$Y_{ijkl} = A_i + T_j + e_{ijk}, \text{ onde:}$$

Y_{ijkl} = variável k avaliada no Tempo j e animal i.

A_i = i-ésimo animal, (i= 1 a 7)

T_j = j-ésimo tempo de tratamento (j= 1 a 4);

O tempo foi regressionado até o terceiro grau e as médias das variáveis que apresentaram significância estatística foram avaliadas pelo teste de Newman-Keuls a 5%.

4 RESULTADOS

Na Tabela 1 estão apresentadas as médias e as médias ajustadas das Áreas Latero-Lateral (ALL) em cm², Perímetro Latero-Lateral (PLL) em cm e na Tabela 2 a Área Dorso Ventral (ADV) em cm², e perímetro Dorso Ventral (PDV), em cm.

TABELA 1 - MÉDIAS AJUSTADAS E ORIGINAIS DAS ÁREAS LATERO-LATERAL (ALL) EM CM² E PERÍMETRO LATERO-LATERAL (PLL) EM CM, DOS ANIMAIS TRATADOS, QUANDO DA ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD®

ANIMAL	ALL AJUSTADA	ALL	PLL AJUSTADA	PLL
1- Hugo	1,1024 A	109,9993	1,0122 A	38,9824
2-Fera	1,0368 AB	126,9008	1,0211 A	42,2310
3-Jack	0,8649 C	135,6683	0,9243 A	42,2685
4-Laika	0,9195 BC	102,6631	0,9518 A	36,8939
5-Strike	1,0310 AB	132,2174	1,0167 A	42,4004
6-Blessy	0,9864 ABC	76,4472	0,9706 A	32,3028
7-Rex	0,9736 ABC	100,0829	0,7271 A	36,2935

TABELA 2 - MÉDIAS AJUSTADAS E ORIGINAIS DAS ÁREAS DORSO-VENTRAL (ADV) EM CM², PERÍMETRO DORSO-VENTRAL (PDV) EM CM, DOS ANIMAIS TRATADOS, QUANDO DA ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD®

ANIMAL	ADV AJUSTADA	ADV	PDV AJUSTADA	PDV
1- Hugo	1,0347 A	147,1820	1,0027 A	45,8920
2-Fera	1,0672 A	110,4979	1,0392 A	38,8505
3-Jack	0,8777 A	181,3024	0,8053 B	48,6766
4-Laika	0,9337 A	100,2094	1,0027 A	36,2266
5-Strike	1,0670 A	212,5489	0,9069 AB	52,4138
6-Blessy	1,0349 A	68,4532	1,0344 A	29,8116
7-Rex	0,9791 A	137,7899	1,0344 A	40,2604

TABELA 3 – POSOLOGIAS ADOTADAS NO INÍCIO DO TRATAMENTO, ALTERAÇÕES E POSOLOGIAS ATUAIS, PARA CADA ANIMAL SITUADA DENTRO DO PERÍODO DO ESTUDO, UTILIZANDO CARVEDILOL (DIVELOL®).

Nome	Idade atual	Início tratamento	Posologia Inicial	Data da Alteração	Posologia alterada para:	Posologia atual
1-Hugo	5 anos	05.1998	1,250 mg/BID	07.1998	3,125 mg/BID	25 mg/BID
2-Fera	9 anos	03.2003	3,125 mg/BID	06.2003	6,250 mg/BID	6,25 mg/BID
3-Jack	4 anos	05.2002	3,125 mg/BID	08.2002	6,250 mg/BID	6,25 mg/BID
4-Laika	9 anos	03.2003	3,125 mg/BID	06.2003	6,250 mg/BID	6,25 mg/BID
5-Strike	3 anos	03.2002	3,125 mg/BID	09.2002	6,250 mg/BID	6,25mg/BID
6-Blessy	7 anos	10.2002	37,50 mg/SID	11.2002	37,50 mg/BID	37,5 mg/BID
7-Rex	11anos	05.2003	3,125 mg/BID	07.2003	6,250 mg/BID	6,25mg/BID

TABELA 4 - ÁREA LÁTERO-LATERAL EM CM² NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.

Remodelamento Cardíaco: ALL – Área látero-lateral.

Nome	Idade atual	ALL inicial cm ²	ALL final cm ² .	Porcentagem de remodelamento
1-Hugo	5 anos	117,9135	102,0564	13,45 %.
2-Fera	9 anos	138,5754	113,5775	18,04 %.
3-Jack	4 anos	150,1301	135,3110	9,87 %.
4-Laika	9 anos	117,9219	95,6260	18,90 %.
5-Strike	3 anos	134,0560	123,4083	7,94 %.
6-Blessy	7 anos	76,8491	73,5670	4,27 %.
7-Rex	11anos	103,3523	97,5670	5,59 %.

TABELA 5- PERÍMETRO LÁTERO-LATERAL EM CM² NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.

Remodelamento Cardíaco: PLL.- Perímetro látero-lateral.

Nome	Idade atual	PLL inicial cm ²	PLL final cm ²	Percentagem de remodelamento
1-Hugo	5 anos	41,0270	36,8563	5,29 %.
2-Fera	9 anos	42,7272	40,8636	4,36 %.
3-Jack	4 anos	43,7942	41,6352	4,93 %.
4-Laika	9 anos	39,8394	35,6625	10,48 %.
5-Strike	3 anos	43,0850	41,8390	2,89 %.
6-Blessy	7 anos	32,4081	30,9340	4,55 %.
7-Rex	11anos	37,3074	35,4560	4,96 %.

TABELA 6 - ÁREA DORSO-VENTRAL EM CM² NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.

Remodelamento Cardíaco: ADV. – Área Dorso-ventral.

Nome	Idade atual	ADV inicial cm ²	ADV final cm ²	Percentagem de remodelamento
1-Hugo	5 anos	157,9953	136,3687	13,69 %.
2-Fera	9 anos	114,1965	113,1310	0,93 %.
3-Jack	4 anos	216,9533	196,6566	9,35 %.
4-Laika	9 anos	107,7915	92,6274	14,07 %.
5-Strike	3 anos	237,7120	199,0910	16,24 %.
6-Blessy	7 anos	68,1204	64,9122	4,71 %.
7-Rex	11anos	140,5908	134,9890	3,99 %.

TABELA 7- PERÍMETRO DORSO-VENTRAL EM CM² NO INÍCIO DO TRATAMENTO E NO FINAL DO TRATAMENTO COM CARVEDILOL(DIVELOL®), OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.

Remodelamento Cardíaco: PDV. – Perímetro Dorso-ventral.

Nome	Idade atual	PDV inicial cm ²	PDV final cm ²	Percentagem de remodelamento
1-Hugo	5 anos	48,1013	43,6828	9,18 %.
2-Fera	9 anos	38,9504	38,7230	0,58 %.
3-Jack	4 anos	53,2635	50,8054	4,61 %.
4-Laika	9 anos	37,5660	34,8872	7,13 %.
5-Strike	3 anos	55,3190	50,8736	8,03 %.
6-Blessy	7 anos	29,9871	26,9887	9,99 %.
7-Rex	11anos	42,3853	38,1356	10,02 %.

TABELA 8- PERCENTAGEM DE REMODELAMENTO DAS ÁREAS LÁTERO-LATERAIS, PERÍMETROS LÁTERO-LATERAIS, ÁREAS DORSO-VENTRAIS E PERÍMETROS DORSO-VENTRAIS, DOS ANIMAIS TRATADOS, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2002®.

Percentagem de remodelamento ALL	Percentagem de remodelamento PLL	Percentagem de remodelamento ADV	Percentagem de remodelamento PDV
1 HUGO 13,45 %.	5,29 %.	13,69 %.	9,18 %.
2 FERA 18,04 %.	4,36 %.	0,93 %.	0,58 %.
3 JACK 9,87 %.	4,93 %.	9,35 %.	4,61 %.
4 LAIKA 18,90 %.	10,48 %.	14,07 %.	7,13 %.
5 STRIK 7,94 %.	2,89 %.	16,24 %.	8,03 %.
6 BLESSY 4,27 %.	4,55 %.	4,71 %.	9,99 %.
7 REX 5,59 %.	4,96 %.	3,99 %.	10,02 %.

TABELA 9- RELAÇÃO ENTRE CUSTO COM CARVEDILOL (DIVELOL®) E TRATAMENTO CONVENCIONAL DA CARDIOMIOPATIA DILATADA EM CÃES.

TRATAMENTO COM CARVEDILOL X TRATAMENTO CONVENCIONAL.

Produto	Posologia/ mg/BID	Custo Diário (R\$)	Custo Mensal (R\$)	Custo Anual (R\$)
Divelol	3.125	1,64	49,20	590,40.
Divelol	6,250	1,83	54,90	658,80.
Divelol	12,500	2,13	63,90	766,80.
Divelol	25,000	2,50	75,00	900,00.
Cocktail	*	5,68	170,40	2.044,80.

Produtos *	Cocktail		
	mg/BID	Custo Unitário	Custo total diário
Fortekor	5	R\$ 4,33.	
Lasix	50	R\$ 0,77.	R\$ 5,68.
Digoxina	25	R\$ 0,58	

Fonte: O Pesquisador.

FIGURA 1 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO HUGO -18.09.01.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 18.09.01, sendo a área $117,9135 \text{ cm}^2$ e o perímetro $41,0270 \text{ cm}$.

FIGURA 2 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO HUGO – 18.09.02.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 18.09.02, sendo a área $110,0280 \text{ cm}^2$ e o perímetro $39,0641 \text{ cm}$.

FIGURA 3 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO HUGO – 04.09.03.



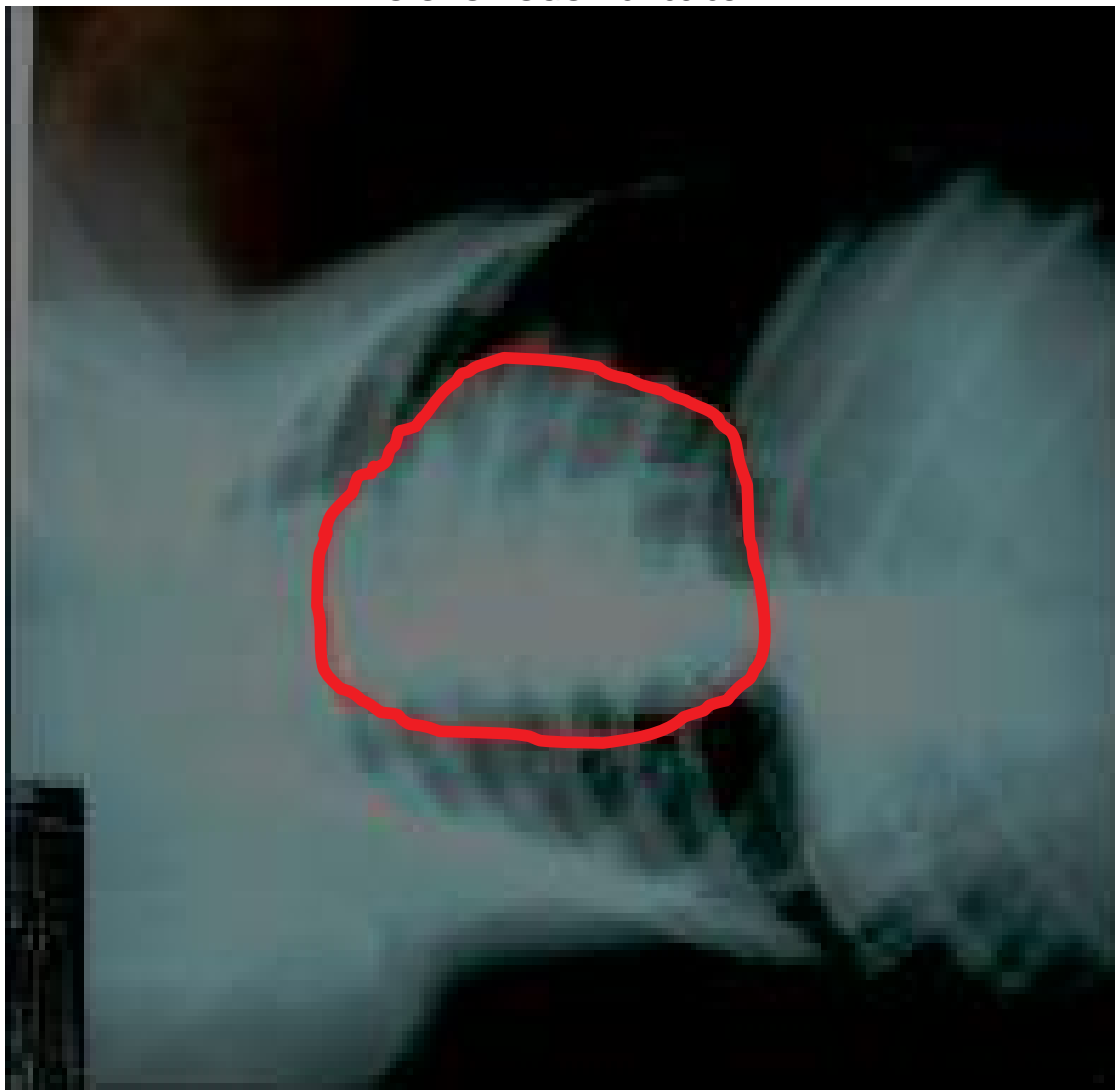
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 04.09.03, sendo a área 102.0564 cm^2 e o perímetro $36,8563 \text{ cm}$.

FIGURA 4 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO VENTRAL DO CÃO HUGO –18.09.02.



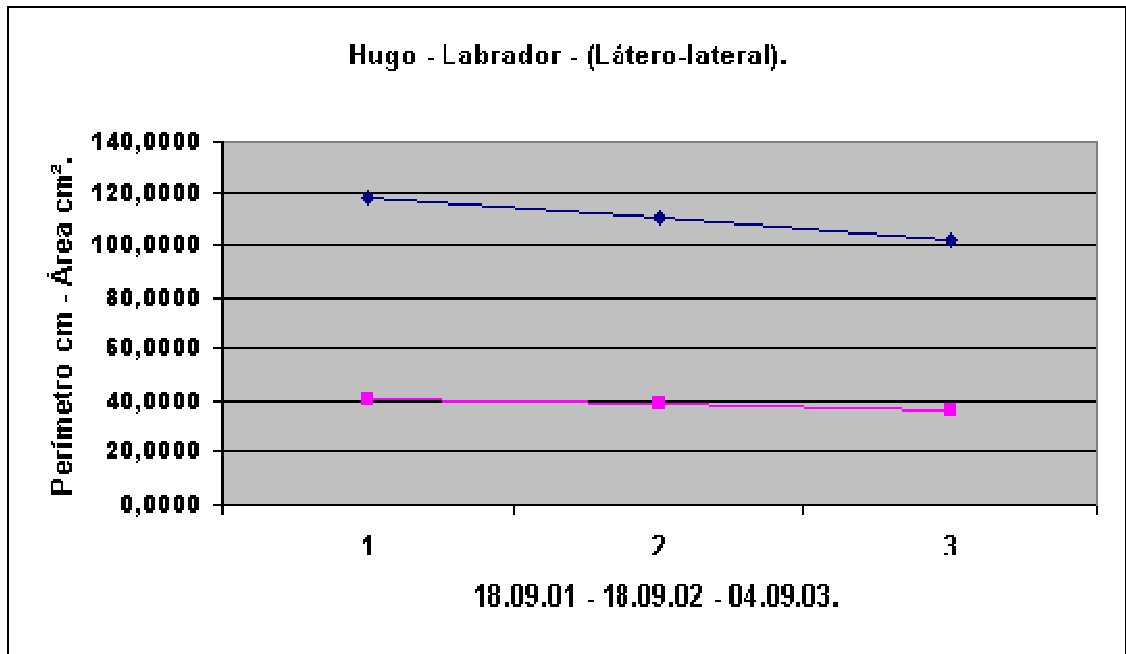
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 18.09.02, sendo a área 157,9953 cm² e o perímetro 48,1013 cm.

FIGURA 5 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO VENTRAL DO CÃO HUGO – 04.09.03.



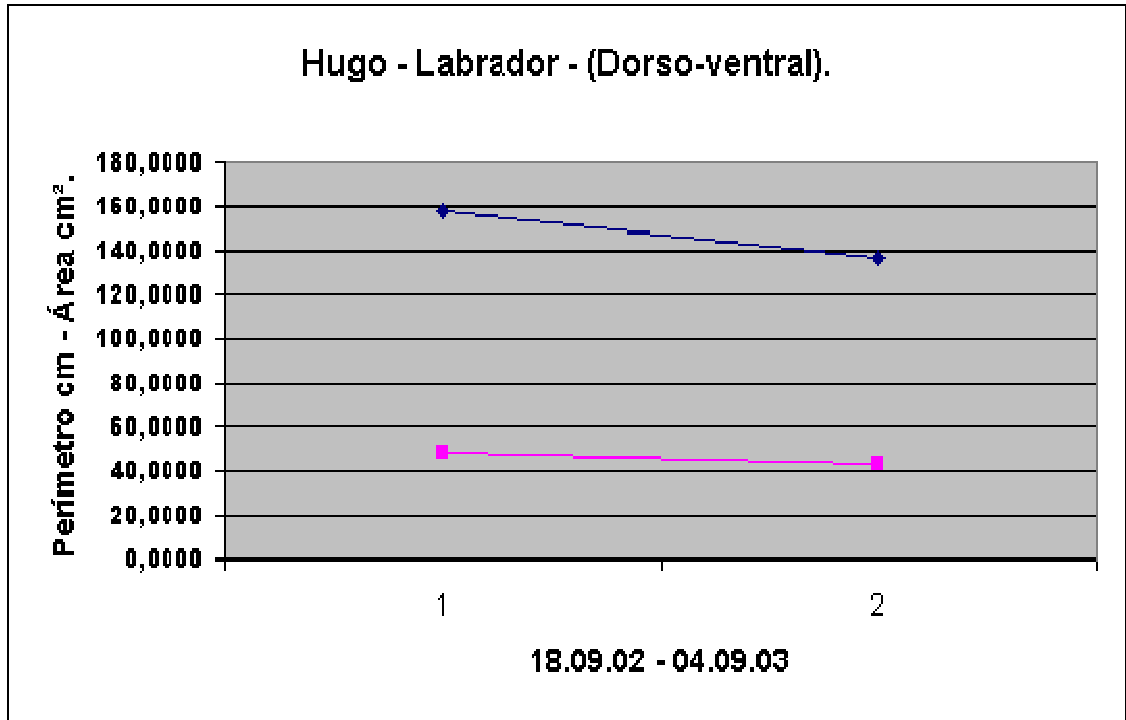
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, na data de 04.09.03, sendo a área $136,3687 \text{ cm}^2$ e o perímetro $43,6828 \text{ cm}$.

GRAFICO 1 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO HUGO.



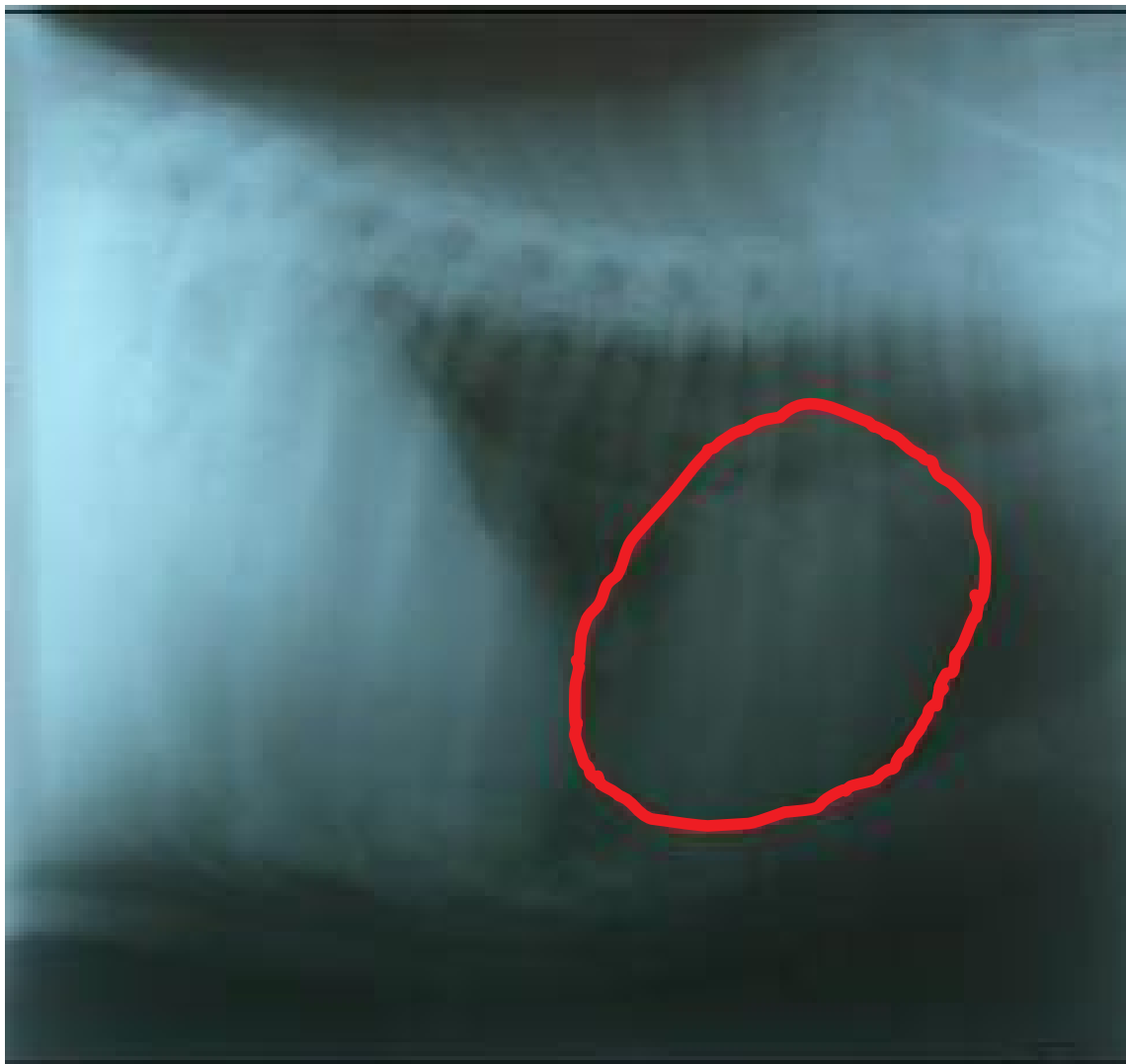
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, retriever do labrador, de nome Hugo, nas datas de 18.09.01(perímetro 41,0270 cm e área de 117,9135 cm²), 18.09.02(perímetro de 39.0641 cm e área de 110,280 cm²) e 04.09.03 (perímetro 43,6828 cm área 136,3687 cm²).

GRAFICO 2 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO-VENTRAL DO CÃO HUGO – 18.09.02/04.09.03.



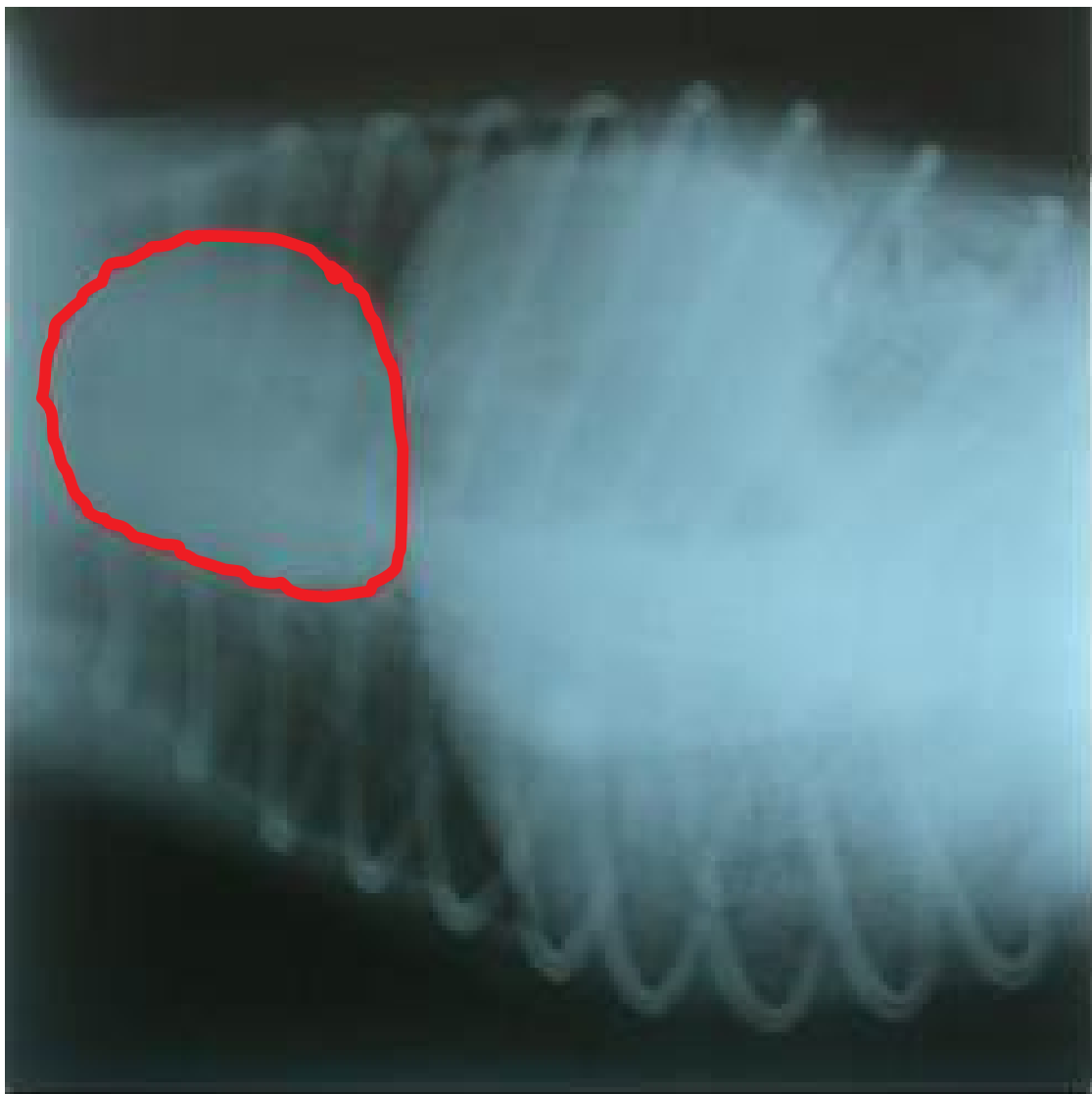
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Hugo, nas datas de 18.09.02, (perímetro 48.1013 cm e área 157,9953 cm²) e 04.09.03,(perímetro 43,6828 cm e área 136,3687 cm²).

FIGURA 6 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO FERA -27.03.03.



Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.03.03, sendo a área $138,5754 \text{ cm}^2$ e o perímetro $42,7272 \text{ cm}$.

FIGURA 7 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO-VENTRAL DO CÃO FERA –27.03.03.



Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.03.03, sendo a área $114,1965\text{cm}^2$ e o perímetro $38,9504\text{ cm}$.

FIGURA 8 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO FERA - 27.06.03.



Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.06.03, sendo a área 139,7791 cm² e o perímetro 43,4216 cm.

FIGURA 9 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO VENTRAL DO CÃO FERA - 27.06.03 .



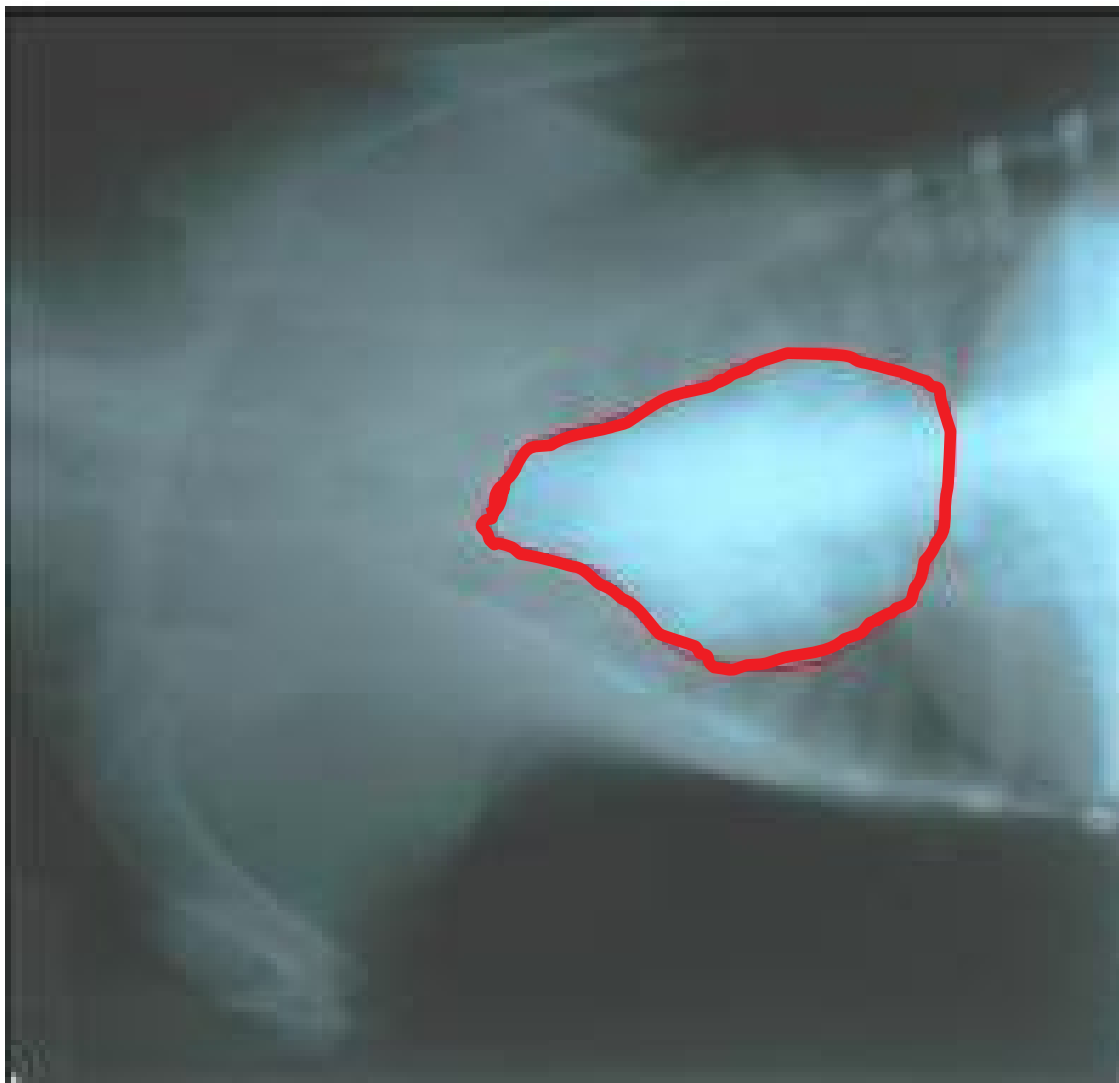
Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 27.06.03, sendo a área $110,3263 \text{ cm}^2$ e o perímetro $38,3360 \text{ cm}$.

FIGURA 10 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO FERA – 05.08.03 .



Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 05.08.03, sendo a área $115,6715 \text{ cm}^2$ e perímetro $41,9116 \text{ cm}$.

FIGURA 11 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO-VENTRAL DO CÃO FERA – 05.08.03.



Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 05.08.03, sendo a área 104,3381 cm² e o perímetro 39,3928 cm.

FIGURA 12 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO FERA – 15.09.03.



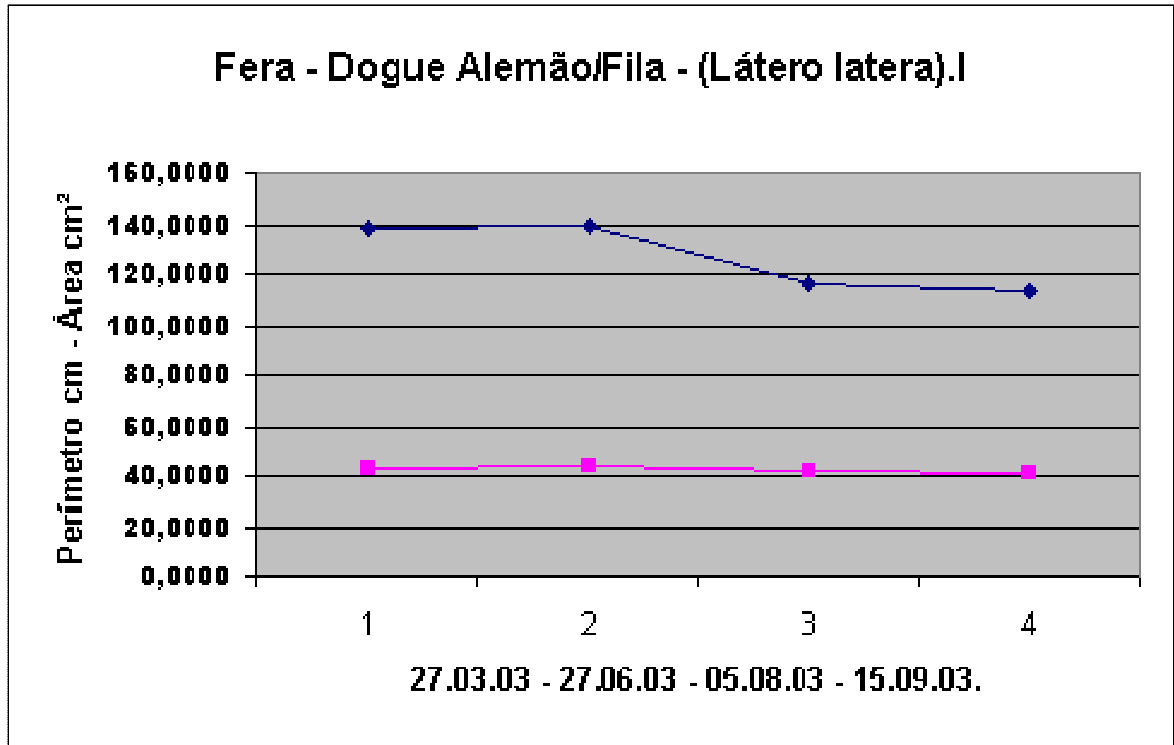
Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 15.09.03, sendo a área $113,5775 \text{ cm}^2$ e o perímetro $40,8636 \text{ cm}$.

FIGURA 13 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO-VENTRAL DO CÃO FERA – 15.09.03.



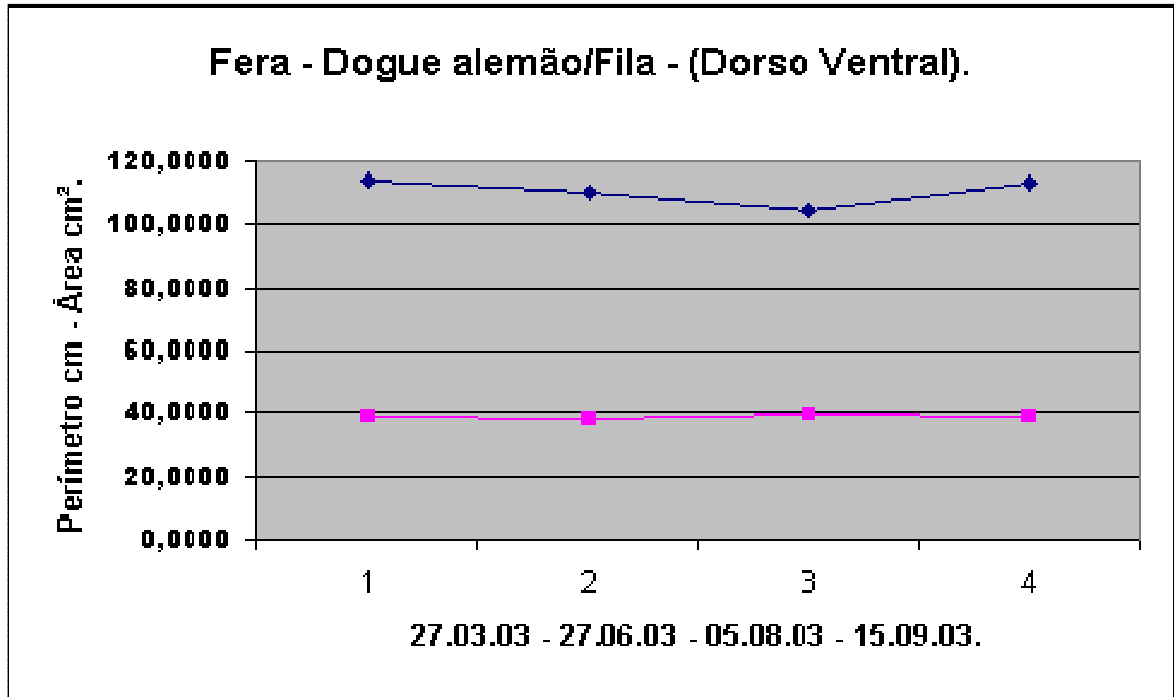
Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, dogue alemão/fila brasileiro, de nome Fera, na data de 15.09.03, sendo a área 113,1310 cm² e o perímetro 38,7230 cm.

GRÁFICO 3 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA LÁTERO-LATERAL DO CÃO FERA – 27.03.03 .



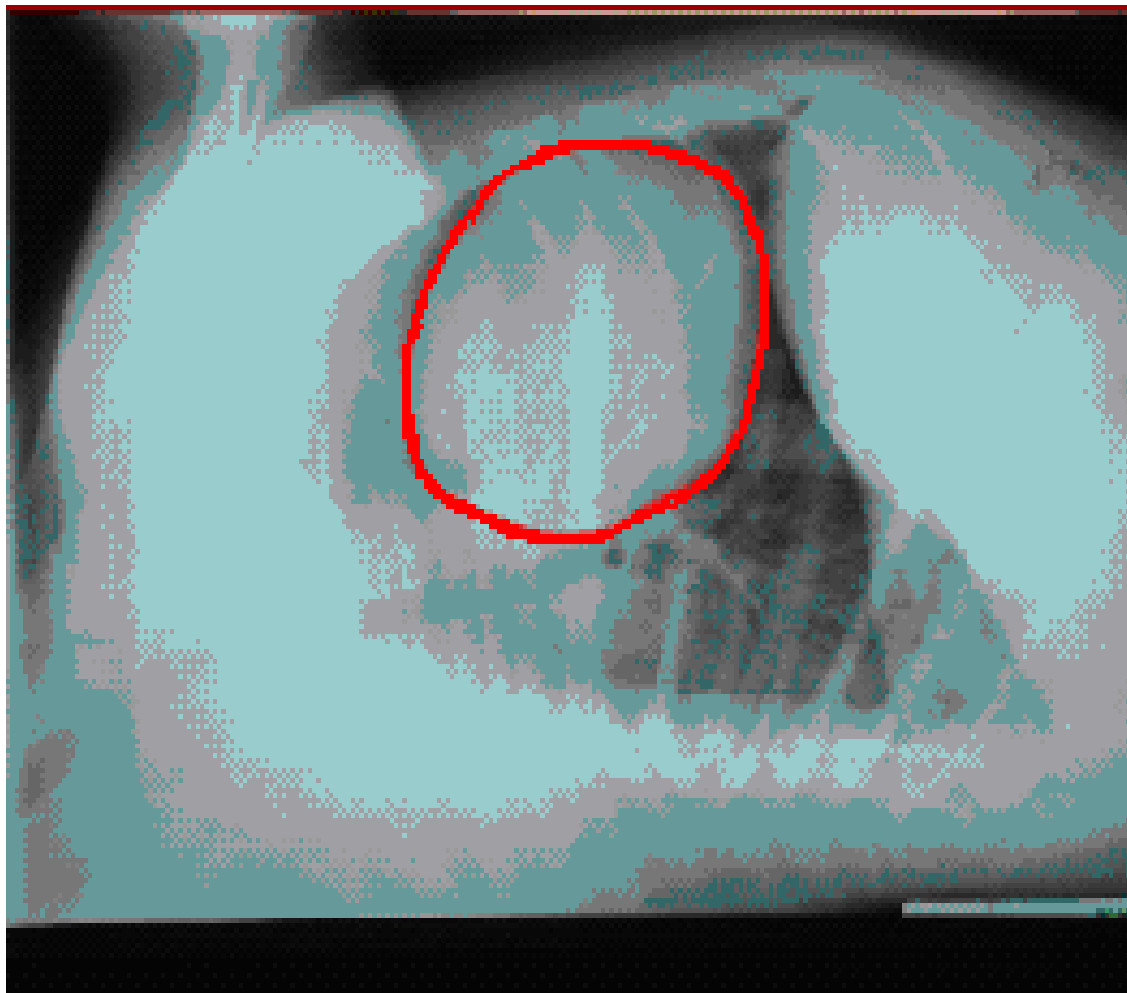
Cão, fêmea, dogue-alemão/fila brasileiro, de nome fera, nas datas de 27.03.03, sendo a área 138,5754 cm² e o perímetro 42,7272 cm, 27.06.03, sendo a área 139,7791 cm² e o perímetro 43,4216 cm, 05.08.03, sendo a área 115,6715 cm²e e perímetro 41,9116 cm e 15.09.03, sendo a área 113,5775 cm² e o perímetro 40,8636 cm.

GRÁFICO 4 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DORSO-VENTRAL DO CÃO FERA.



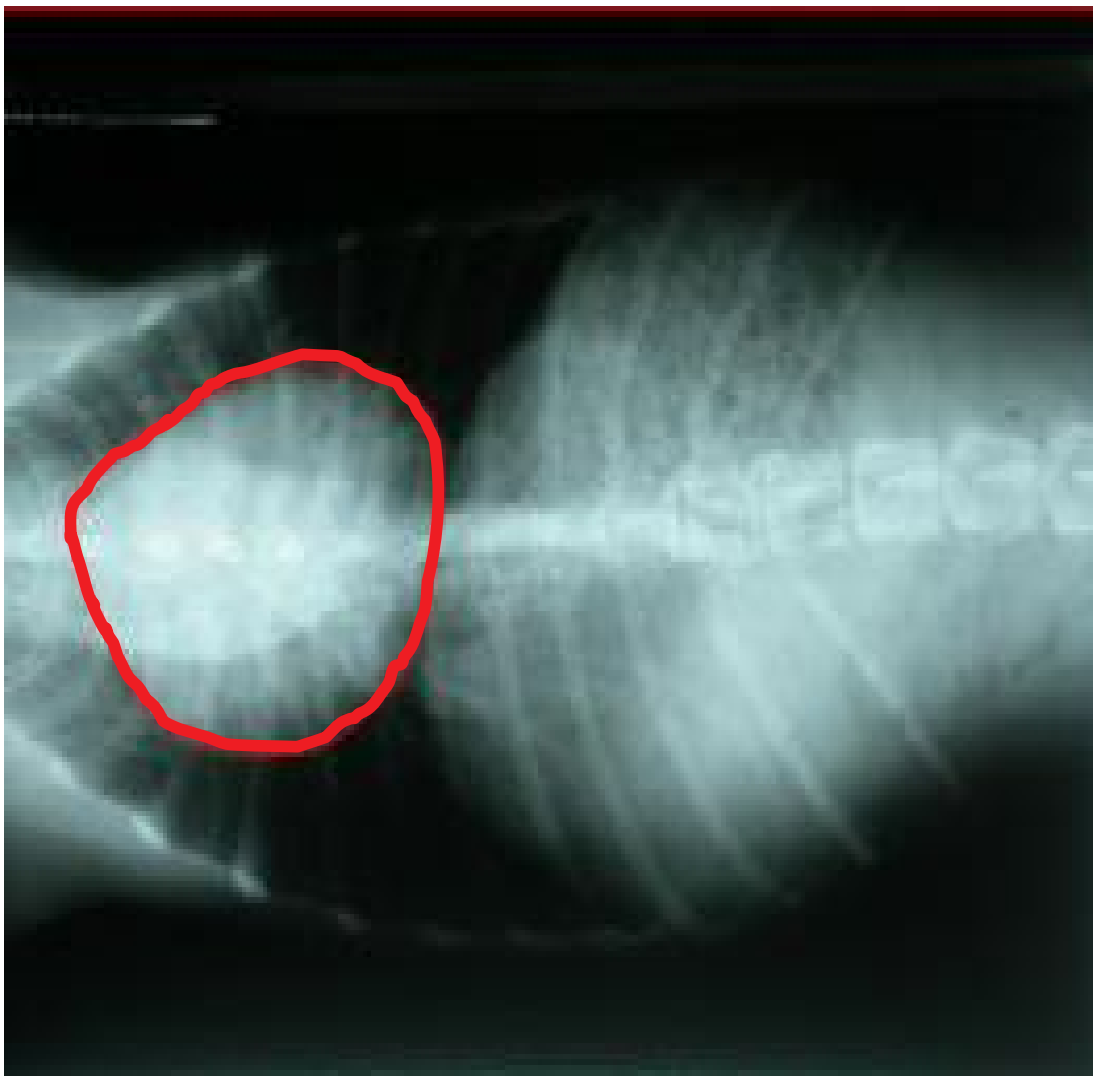
Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, dogue-alemão/fila brasileiro, de nome Fera, nas datas de 27.03.03, sendo a área 114,1965cm² e o perímetro 38,9504 cm, 27.06.03, sendo a área 110,3263 cm² e o perímetro 38,3360 cm, 05.08.03, sendo a área 104,3381 cm² e o perímetro 39,3928 cm e 15.09.03, sendo a área 113,1310 cm² e o perímetro 38,7230 cm.

FIGURA 14 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK 14.05.01.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 14.05.01., sendo a área 116,1911 cm² e o perímetro 38,7037 cm.

FIGURA 15 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK 14.05.01.



Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 14.05.01, sendo a área $110,6664 \text{ cm}^2$ e o perímetro $38,3066 \text{ cm}$.

FIGURA 16 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 15.08.01 .



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 15.08.01., sendo a área 124,8013 cm² e o perímetro 41,4423 cm.

FIGURA 17 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 10.12.01 .



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 10.12..01, sendo a área $132,5969 \text{ cm}^2$ e o perímetro $41,2699 \text{ cm}$.

FIGURA 18 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK – 10.04.02.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 10.04.02, sendo a área $136,6773 \text{ cm}^2$ - perímetro $42,7038 \text{ cm}$.

FIGURA 19 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 22.05.02 .



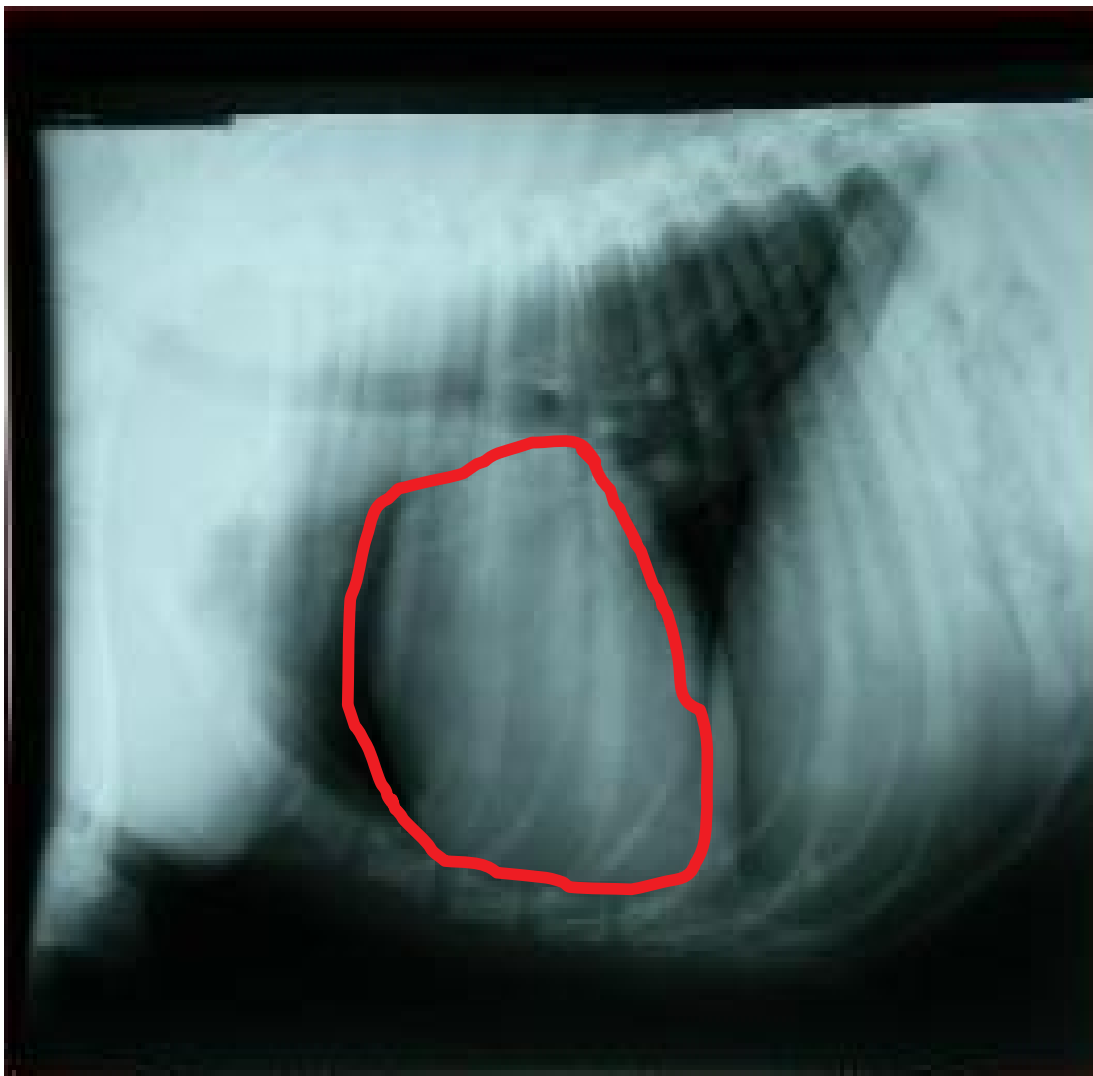
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 22.05.02., sendo a área 150,1301 cm² e o perímetro 43,7942 cm.

FIGURA 20 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 01.07.02 .



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 01.07.02, sendo a área 143,9310 cm² – perímetro 44,1969 cm.

FIGURA 21 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 09.08.02.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 09.08.02, sendo a área $136,6073 \text{ cm}^2$ – perímetro $42,7779 \text{ cm}$.

FIGURA 22 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 09.08.02.



Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 09.08.02, sendo a área $181,6521 \text{ cm}^2$ e o perímetro $49,1020 \text{ cm}$.

FIGURA 23 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 18.09.02.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 18.09.02., sendo a área 145,5174 cm² e o perímetro 43,7440 cm.

FIGURA 24 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK – 18.09.02 .



Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 18.09.02, sendo a área $216,9533 \text{ cm}^2$ e o perímetro $51,2181 \text{ cm}$.

FIGURA 25 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 29.10.02.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 29.10.02, sendo a área $140,7856 \text{ cm}^2$ e o perímetro $43,8457 \text{ cm}$.

FIGURA 26 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 29.10.02.



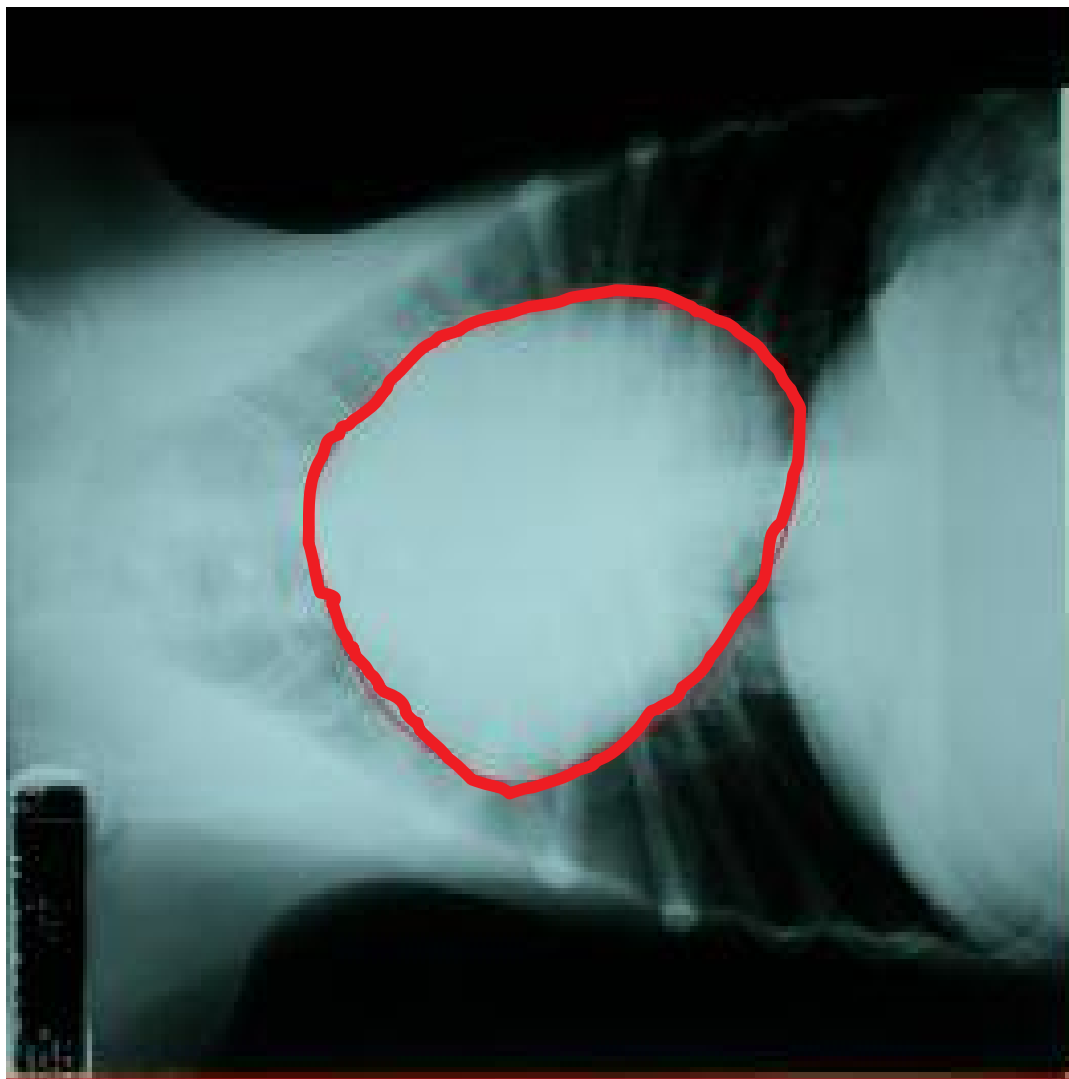
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 29.10.02, sendo a área $199,2713 \text{ cm}^2$ e o perímetro $51,2181 \text{ cm}$.

FIGURA 27 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 28.11.01.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 28.11.02, sendo a área $131,0607 \text{ cm}^2$ e o perímetro $40,8408 \text{ cm}$.

FIGURA 28 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 28.11.02.



Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 28.11.02, sendo a área $182,6149 \text{ cm}^2$ e o perímetro $49,3632 \text{ cm}$.

FIGURA 29 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 07.03.03.



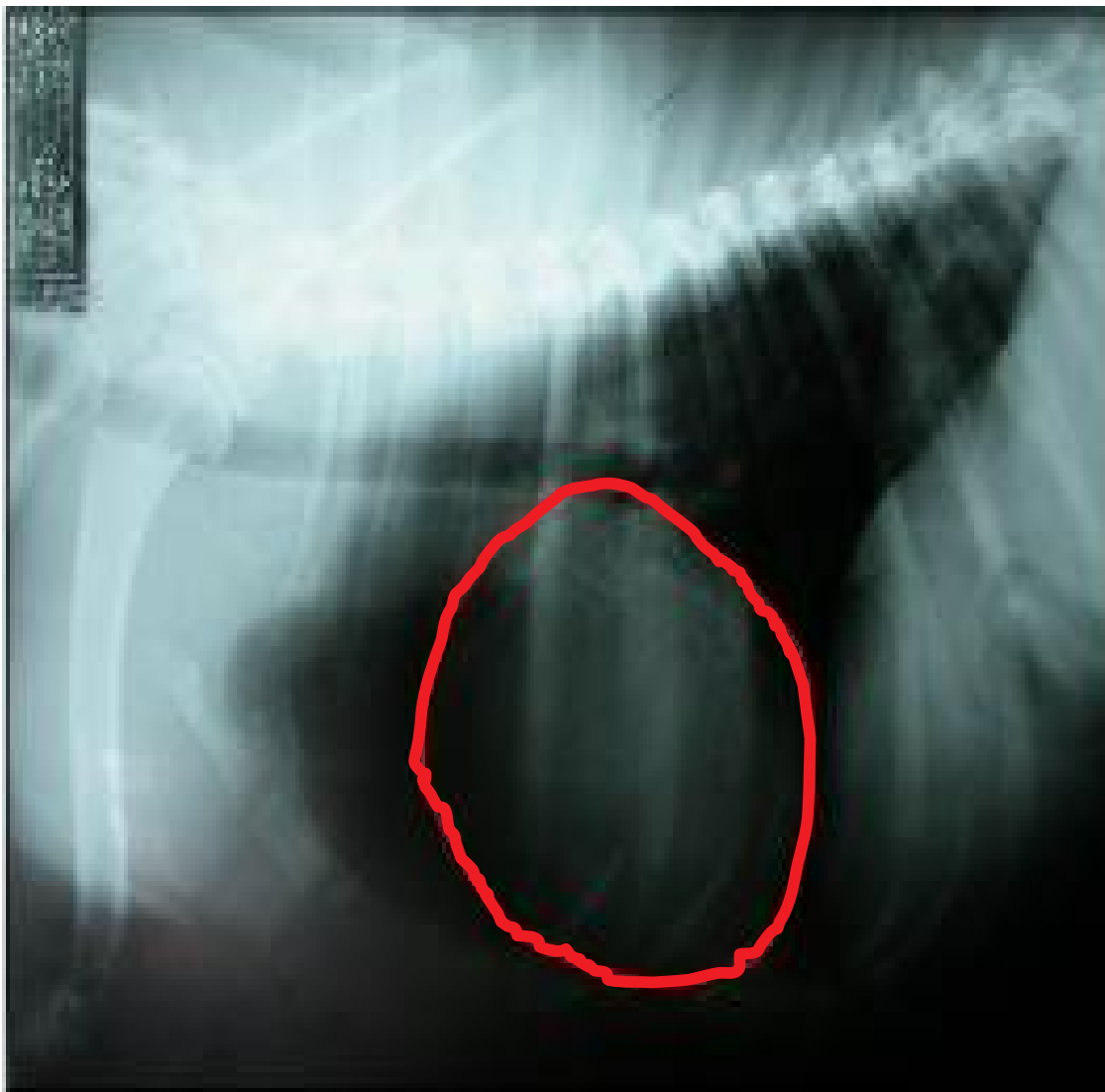
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 07.03.03, sendo a área $135,0528 \text{ cm}^2$ e o perímetro $41,6352 \text{ cm}$.

FIGURA 30 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 07.03.03 .



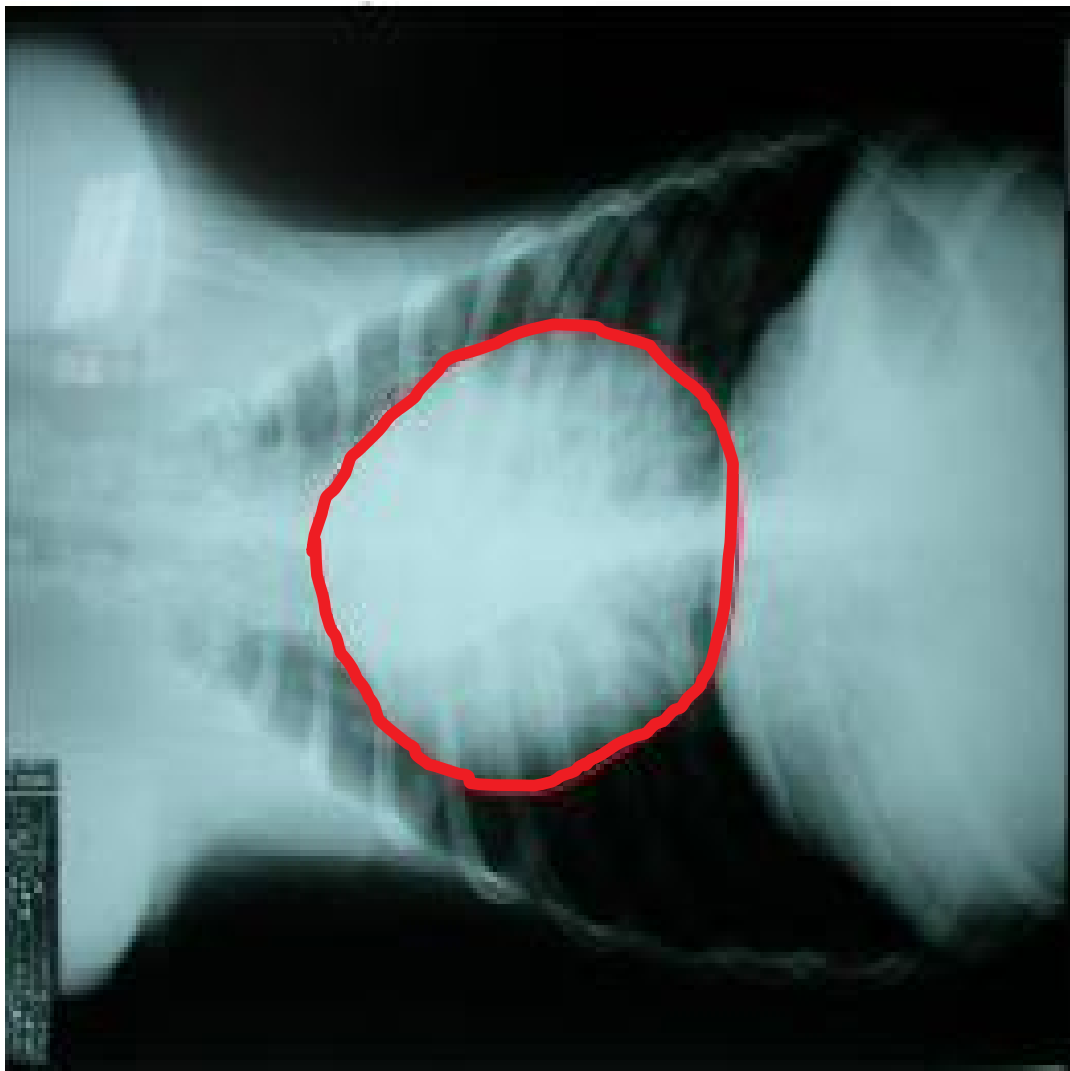
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 07.03.03, sendo a área $196,6566 \text{ cm}^2$ e o perímetro $50,8054 \text{ cm}$.

FIGURA 31 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 03.09.03.



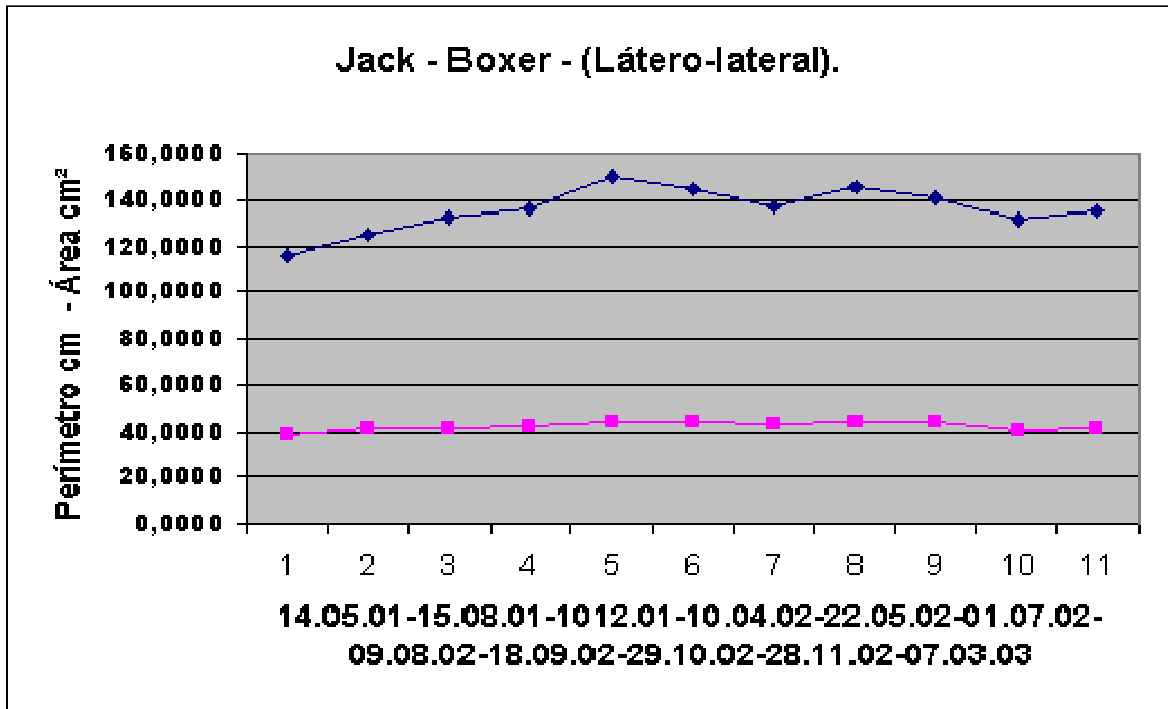
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 03.09.03, sendo a área $135,3110 \text{ cm}^2$ e o perímetro $43,8640 \text{ cm}$.

FIGURA 32 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK – 03.09.03.



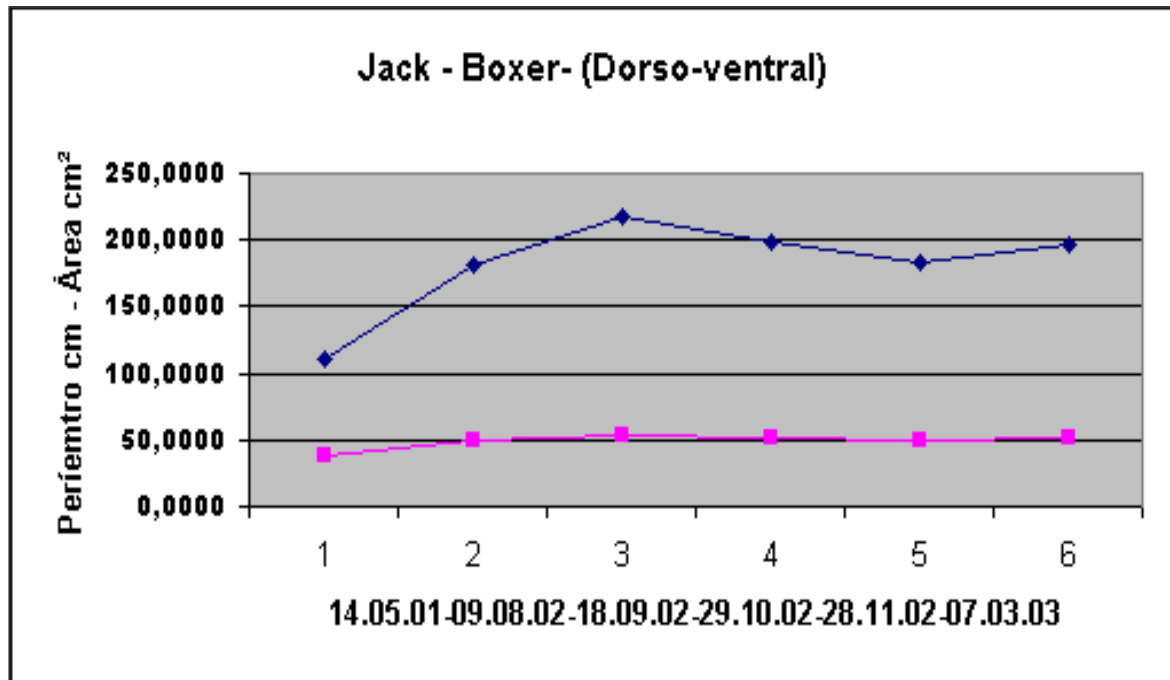
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, boxer, de nome Jack, na data de 03.09.03, sendo a área $195,8460 \text{ cm}^2$ e o perímetro $48,2870 \text{ cm}$.

GRÁFICO 5 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 14.05.01 - 15.08.01- 10.12.01- 10.04.02 - 22.05.02 - 01.07.02 - 09.08.02 – 18.09.02 – 29.10.02 – 28.11.02 – 07.03.03.



Numa incidência látero-lateral de um cão macho, Boxer, de nome Jack, nas datas de 14.05.01, sendo a área 116,1911 cm² e o perímetro 38,7037 cm, 15.08.01, sendo a área 124,8013 cm² e o perímetro 41,4423 cm, 10.12.01, sendo a área 132,5969 cm² e o perímetro 41,2699cm, 10.04.02, sendo a área 136,6773 cm² - Perímetro 42,7038 cm, 22.05.02, sendo a área 150,1301 cm² e o perímetro 43,7942 cm, 01.07.02, sendo a área 143,9310 cm² – Perímetro 44,1969 cm, 09.08.02, sendo a área 136,6073 cm² – Perímetro 42,7779 cm, 18.09.02, sendo a área 145,5174 cm² e o perímetro 43,7440 cm, 29.10.02, sendo a área 140,7856 cm² e o perímetro 43,8457 cm, 28.11.02, sendo a área 131,0607 cm² e o perímetro 40,8408 cm, e 07.03.03, sendo a área 135,0528 cm² e o perímetro 41,6352 cm.

GRÁFICO 6 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO JACK - 14.05.01 – 09.08.02 – 18.09.02 – 29.10.02 – 28.11.02 – 07.03.03.



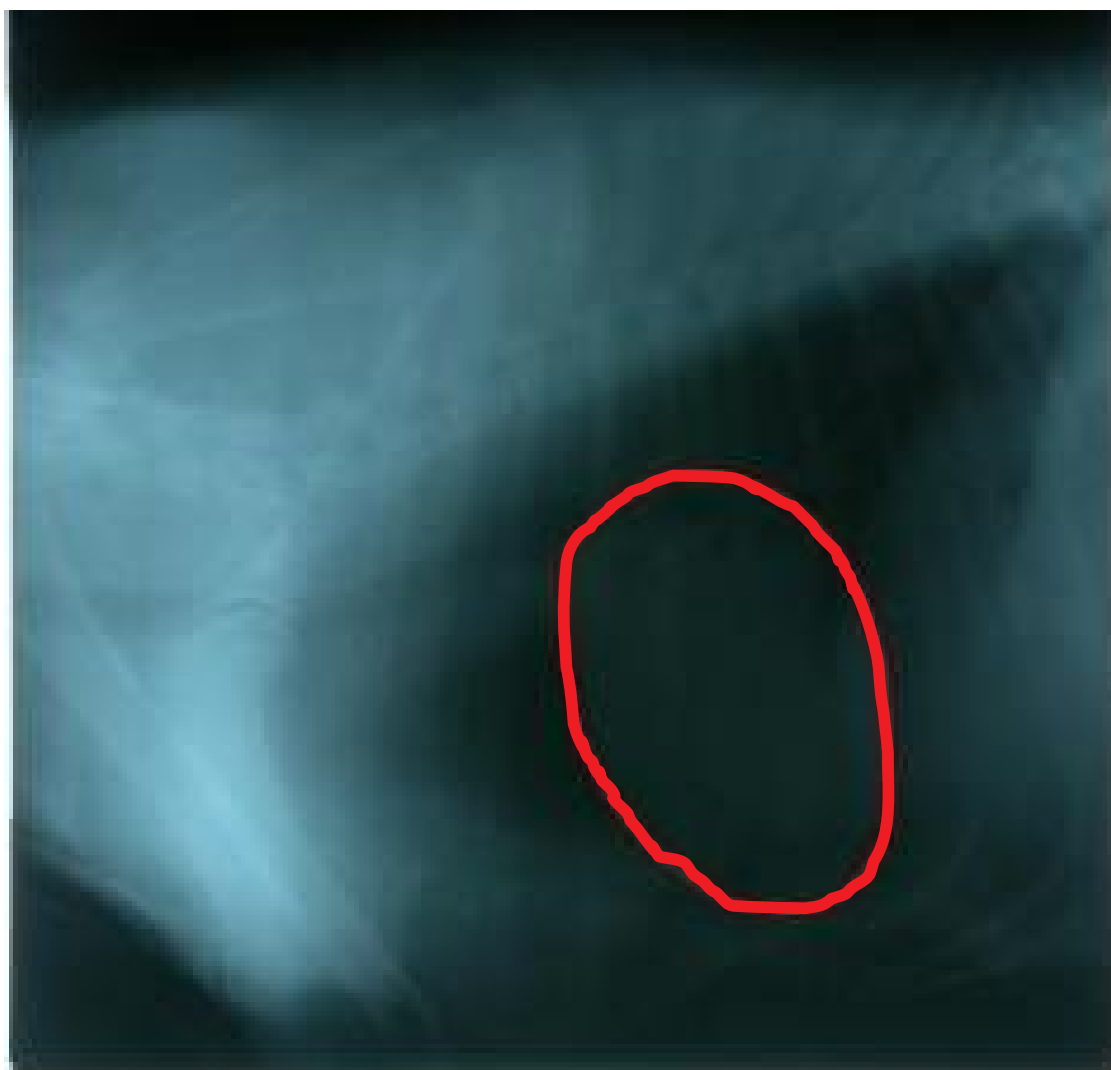
Numa incidência Dorso-ventral de um cão macho, Boxer, de nome Jack, nas datas de 14.05.01, sendo a área 110,6664 cm² e o perímetro 38,3066 cm, 09.08.02, sendo a área 181,6521 cm² e o perímetro 49,1020 cm, 18.09.02, sendo a área 216,9533 cm² e o perímetro 51,2181 cm, 29.10.02, sendo a área 199,2713 cm² e o perímetro 51,2181 cm, 28.11.02, sendo a área 182,6149 cm² e o perímetro 49,3632 cm, e 07.03.03, sendo a área 196,6566 cm² e o perímetro 50,8054 cm.

FIGURA 33 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO LAIKA – 15.01.01.



Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, pastor alemão, de nome Laika, na data de 15.01.01., sendo a área 94,4414 cm² e o perímetro 35,1800 cm.

FIGURA 34 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CAO LAIKA – 25.03.03.



Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 25.03.03., sendo a área 117,9219 cm² e o perímetro 39,8394 cm.

FIGURA 35 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO LAIKA - 25.03.03.



Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 25.03.03, sendo a área $107,7915 \text{ cm}^2$ e o perímetro $37,5660 \text{ cm}$.

FIGURA 36 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO LAIKA - 04.08.03.



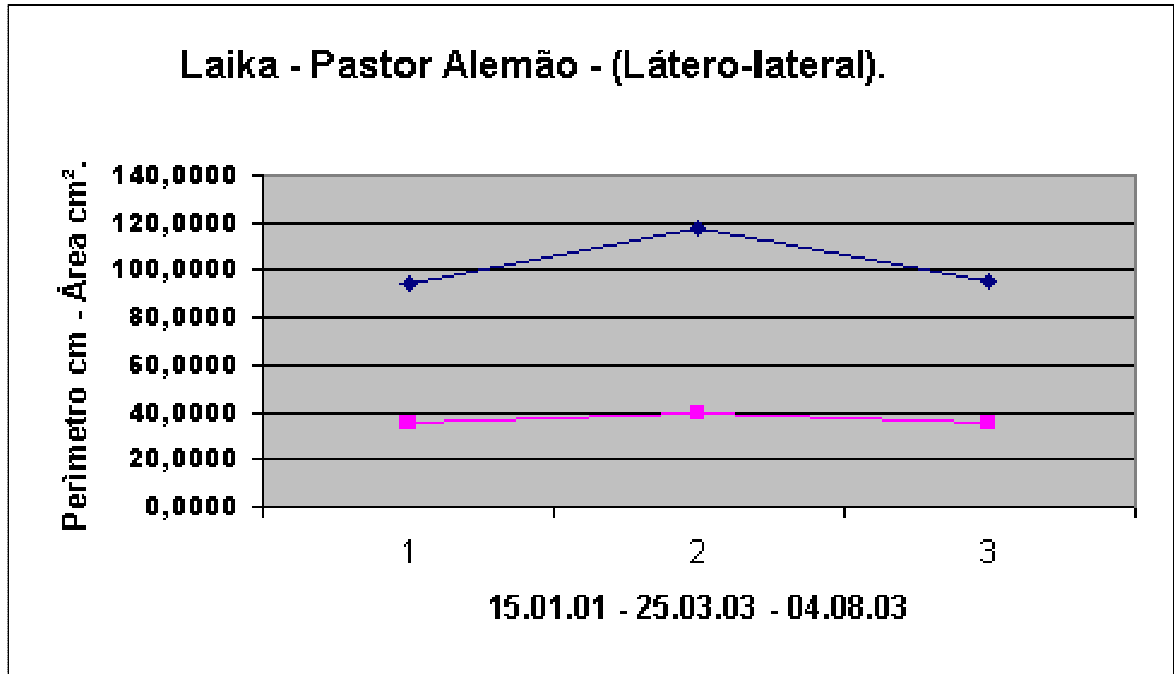
Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 04.08.03., sendo a área 95,6260 cm² e o perímetro 35,6625 cm.

FIGURA 37 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO LAIKA - 04.08.03.



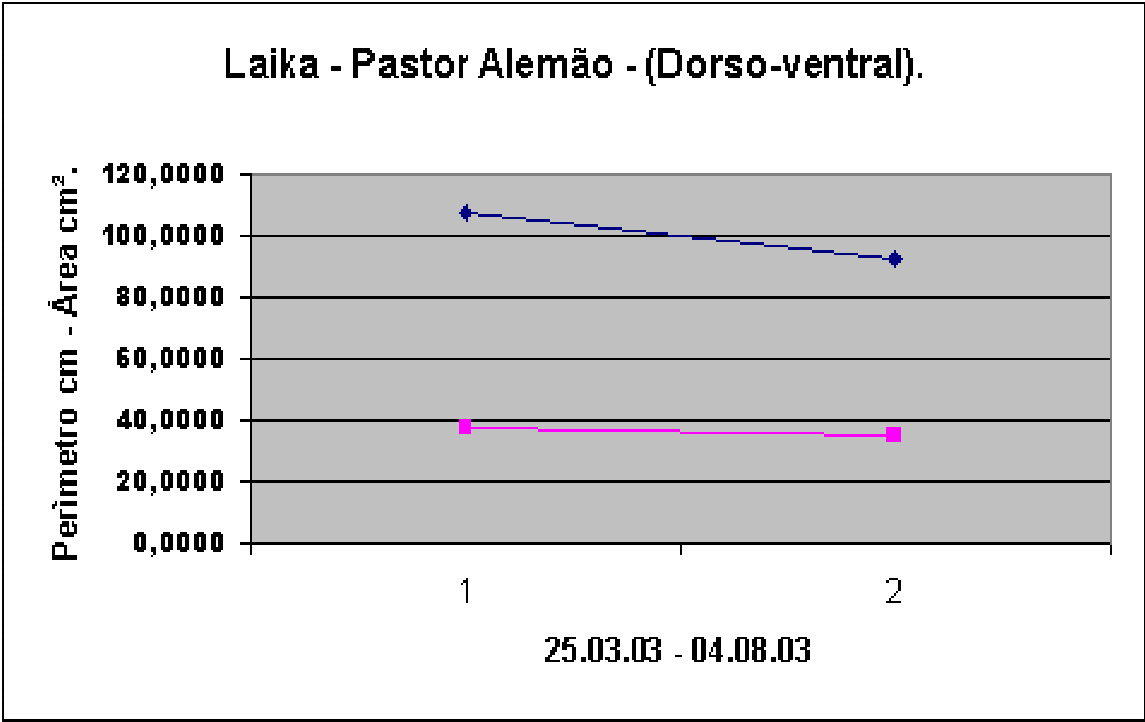
Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Pastor alemão, de nome Laika, na data de 04.08.03., sendo a área $92,6274 \text{ cm}^2$ e o perímetro $34,8872 \text{ cm}$.

GRÁFICO 7 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA DO CÃO LAIKA - 15.01.01 – 25.03.03 - 04.08.03.



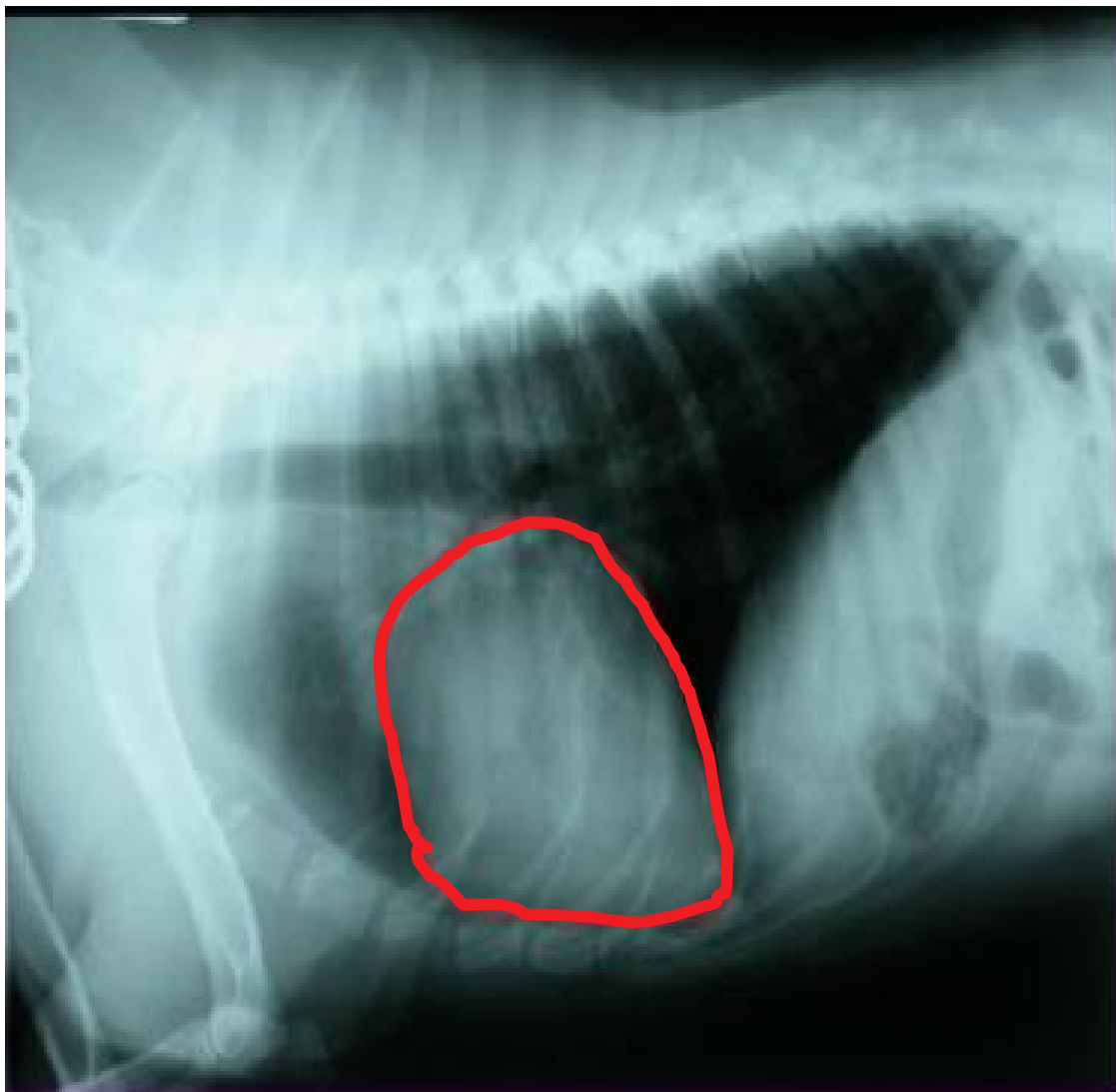
Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Pastor Alemão, de nome Laika, nas datas de 15.01.01, sendo a área 94,4414 cm² e o perímetro 35,1800 cm, 25.03.03, sendo a área 117,9219 cm² e o perímetro 39,8394 cm, e 04.08.03, sendo a área 95,6260 cm² e o perímetro 35,6625 cm.

GRÁFICO 8 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO LAIKA - 25.03.03 - 04.08.03.



Numa incidência Dorso-ventral de um cão, fêmea, Pastor Alemão, de nome Laika, nas datas de 25.03.03, sendo a área 107,7915 cm² e o perímetro 37,5660 cm, e 04.08.03, sendo a área 92,6274 cm² e o perímetro 34,8872 cm.

FIGURA 38 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO STRIKE - 21.11.01



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 21.11.01, sendo a área 133,8092 cm² e o perímetro 42,8753 cm.

FIGURA 39 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO - 17.03.02



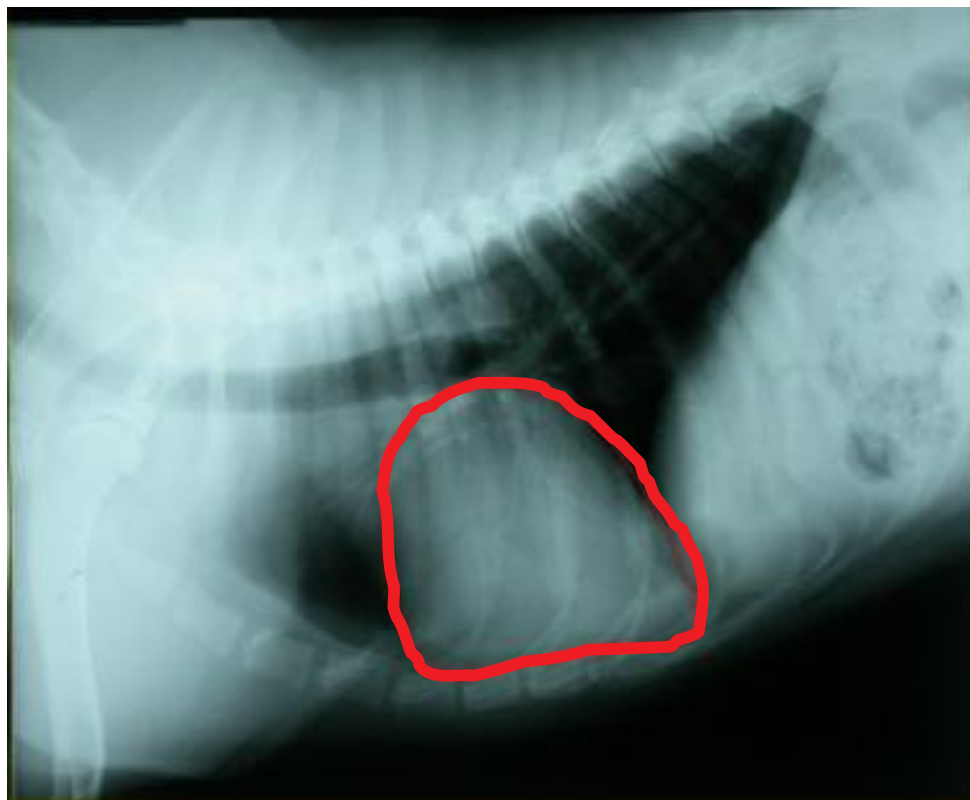
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 17.03.02, sendo a área $134,0560 \text{ cm}^2$ – Perímetro $43,0850 \text{ cm}$.

FIGURA 40 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO STRIKE - 17.03.02



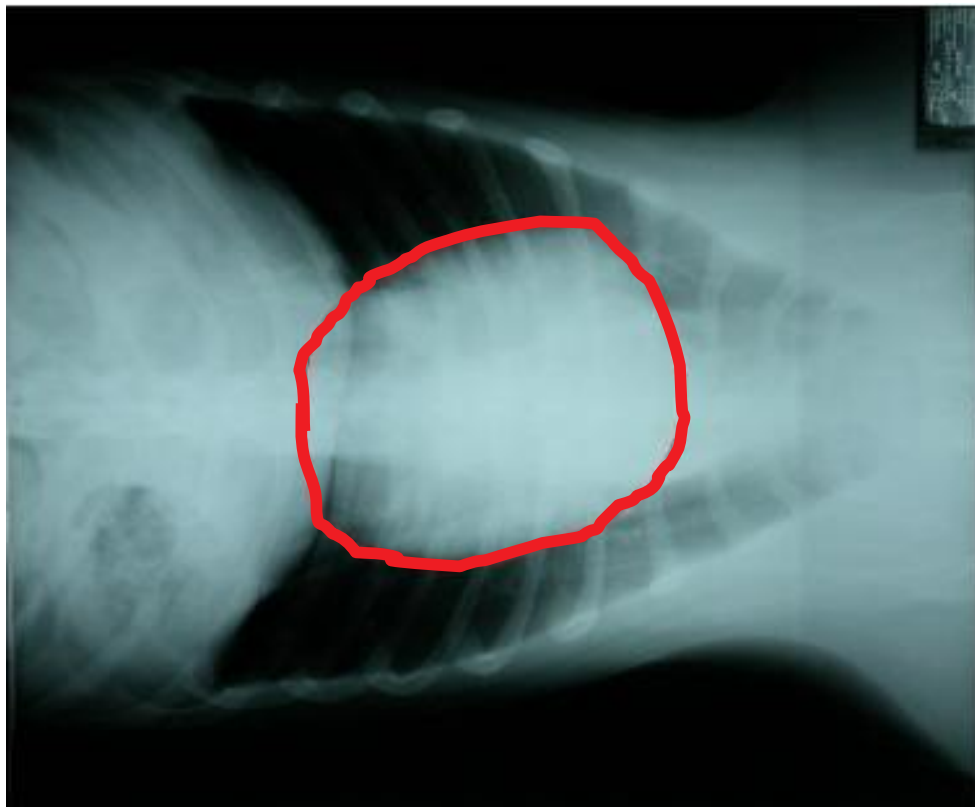
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 17.03.02, sendo a área $237,7120 \text{ cm}^2$ e o perímetro $55,3190 \text{ cm}$.

FIGURA 41 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO STRIKE - 02.07.02



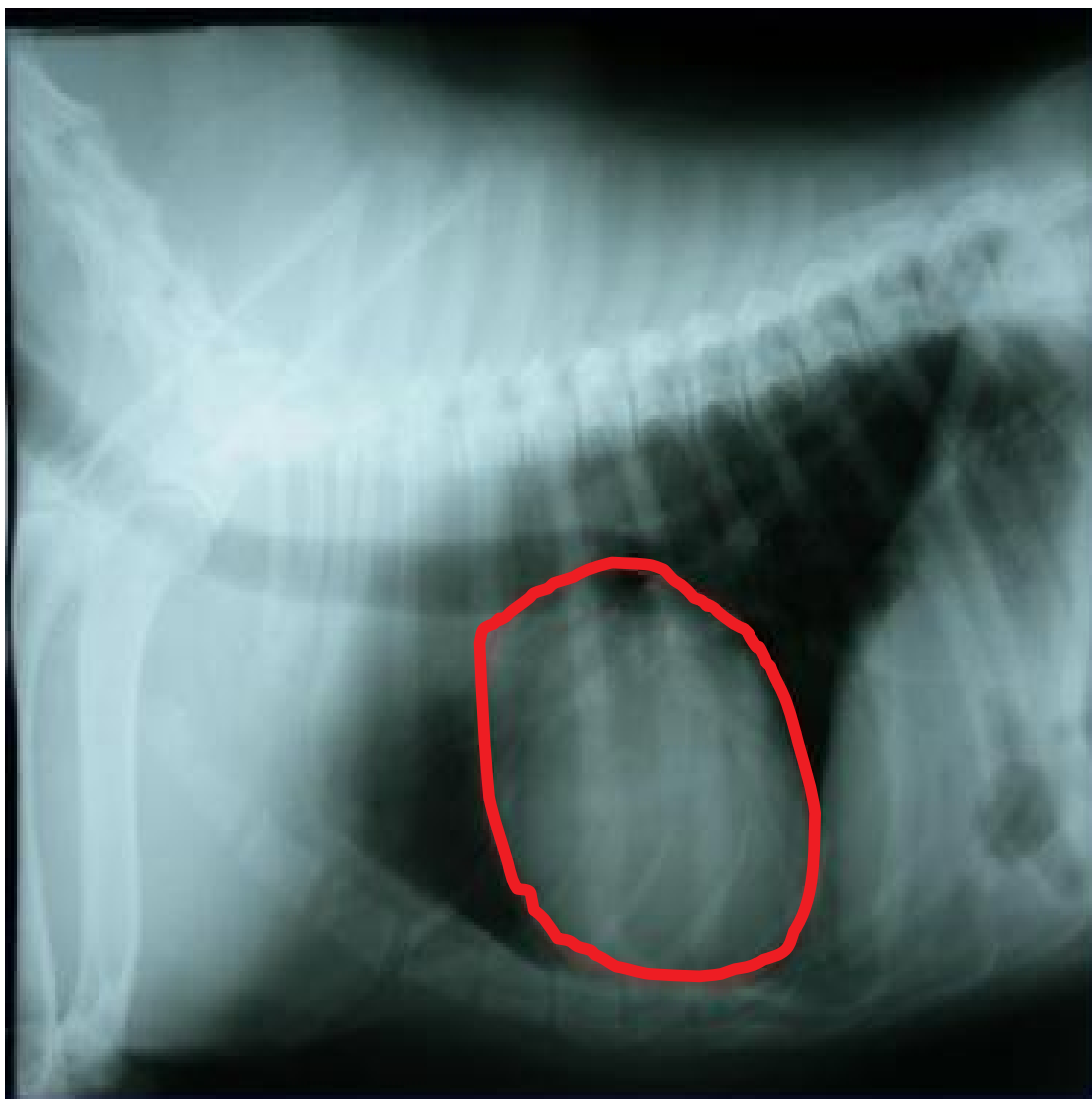
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 02.07.02, sendo a área 133,6706 cm² e o perímetro 43,3442 cm.

FIGURA 42 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO STRIKE - 02.07.02



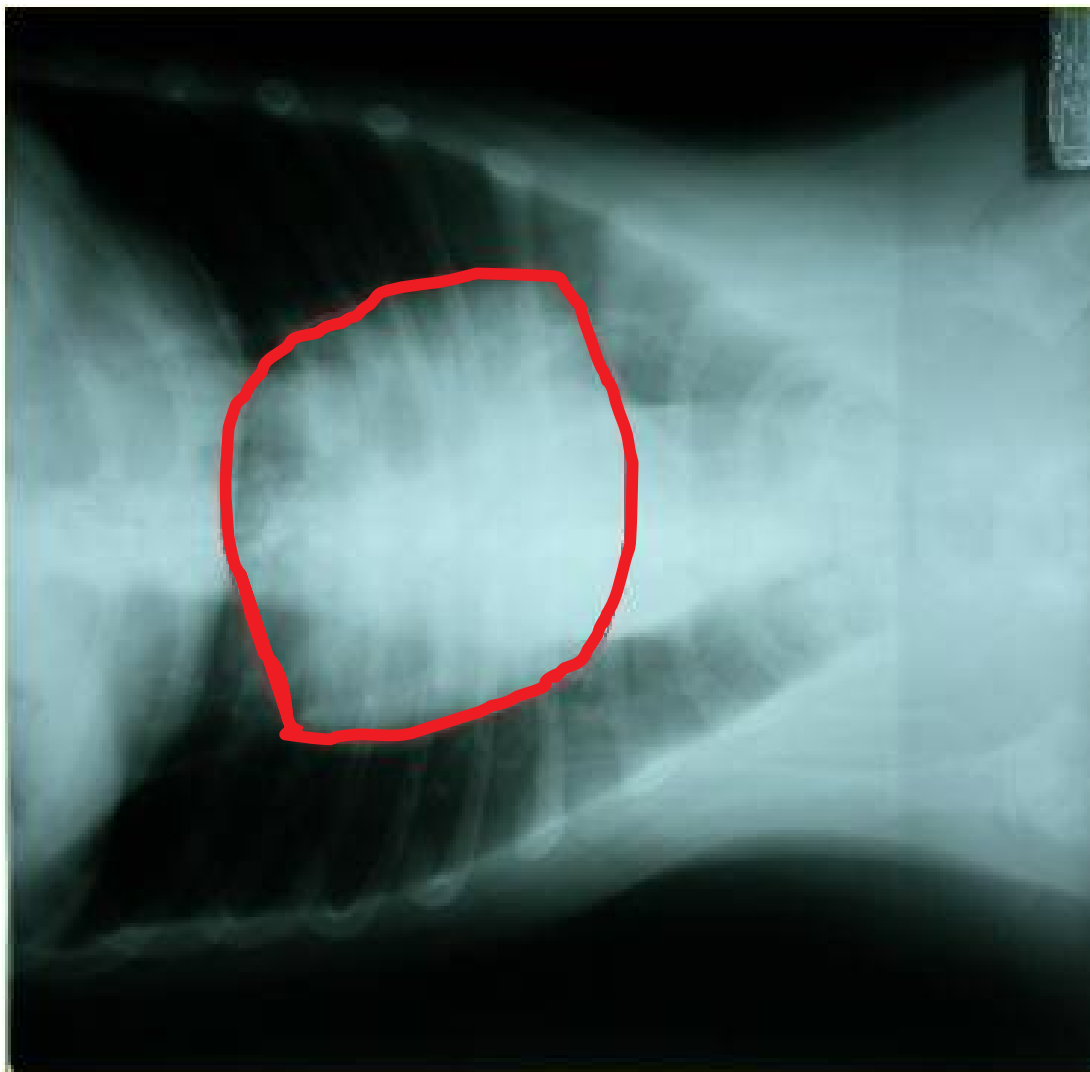
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 02.07.02, sendo a área 200,8439 cm² e o perímetro 51,0489 cm.

FIGURA 43 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO STRIKE - 12.11.02



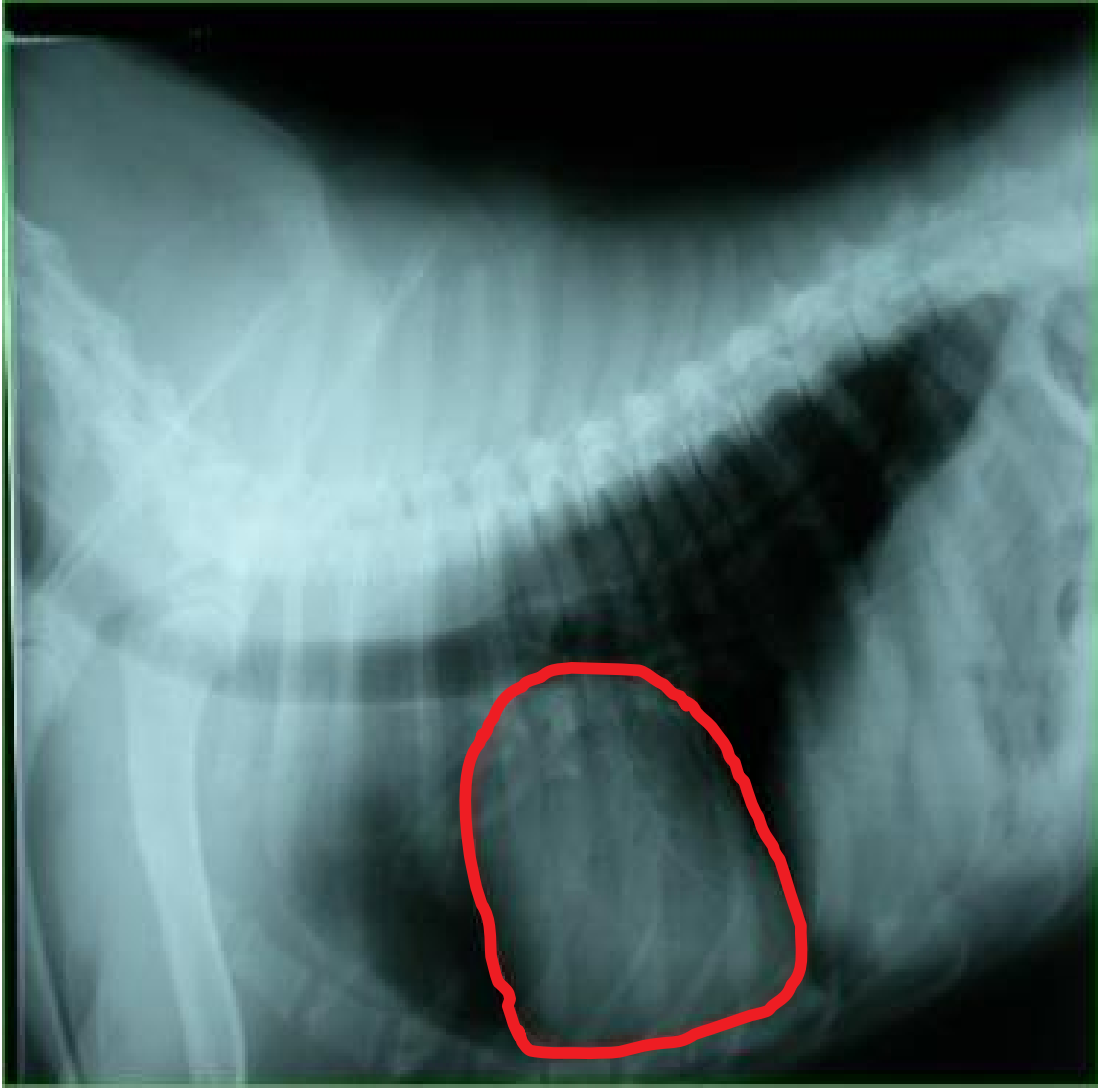
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 12.11.02, sendo a área 139,5644 cm² e o perímetro 42,5299cm.

FIGURA 44 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO STRIKE - 12.11.02



Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 12.11.02, sendo a área 199,0910 cm² e o perímetro 50,8736 cm.

FIGURA 45 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO STRIKE - 08.03.03



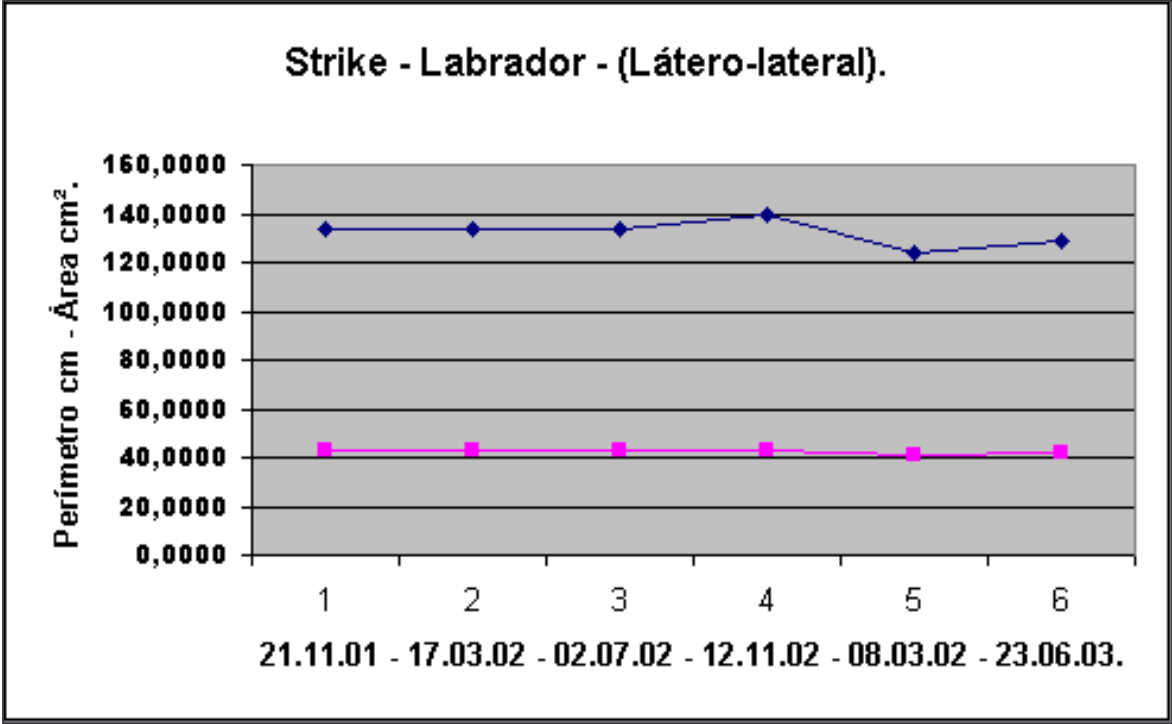
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 08.03.03, sendo a área $123,7963 \text{ cm}^2$ e o perímetro $40,7293 \text{ cm}$.

FIGURA 46 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO STRIKE - 23.06.03



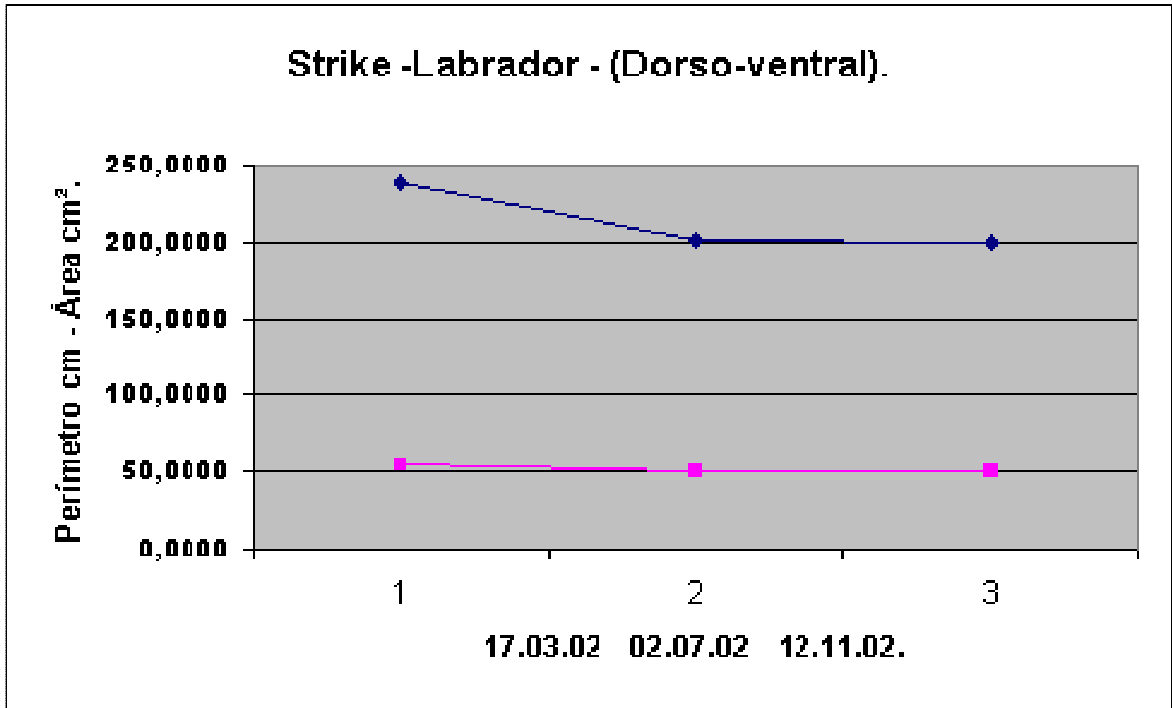
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, na data de 23.06.03., sendo a área 128,4083 cm² e o perímetro 41,8390 cm.

GRÁFICO 9 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA STRIKE – 21.11.01 – 17.03.02 – 02.07.02 – 12.11.02 – 08.03.02 – 23.06.03



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, nas datas de 21.11.01, sendo a área 133,8092 cm² e o perímetro 42,8753 cm, 17.03.02, sendo a área 134,0560 cm² e o Perímetro 43,0850 cm, 02.07.02, sendo a área 133,6706 cm² e o perímetro 43,3442 cm, 12.11.02, sendo a área 139,5644 cm² e o perímetro 42,5299cm, 08.03.03., sendo a área 123,7963 cm² e o perímetro 40,7293 cm e 23.06.03, sendo a área 128,4083 cm² e o perímetro 41,8390 cm.

GRÁFICO 10 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA STRIKE - 17.03.02 - /02.07.02 - 12.11.02



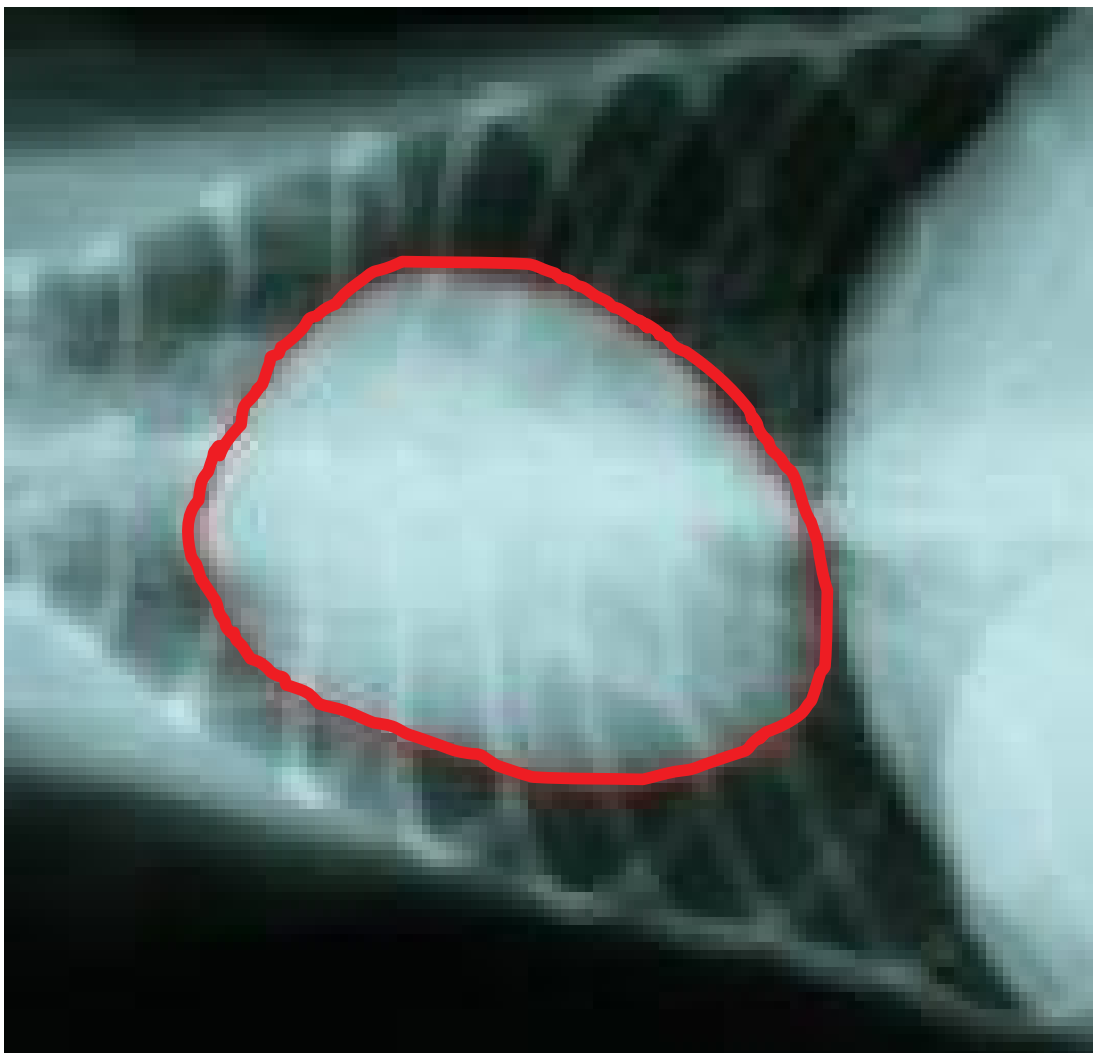
Numa incidência Dorso-ventral de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, nas datas de 17.03.02, sendo a área 237,7120 cm² e o perímetro 55,3190 cm, 02.07.02, sendo a área 200,8439 cm² e o perímetro 51,0489 cm e 12.11.02, sendo a área 199,0910 cm² e o perímetro 50,8736 cm.

FIGURA 47 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO BLESSY - 15.03.02



Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.03.02, sendo a área 78,9257 cm² e o perímetro 33,5665 cm.

FIGURA 48 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO BLESSY - 15.03.02



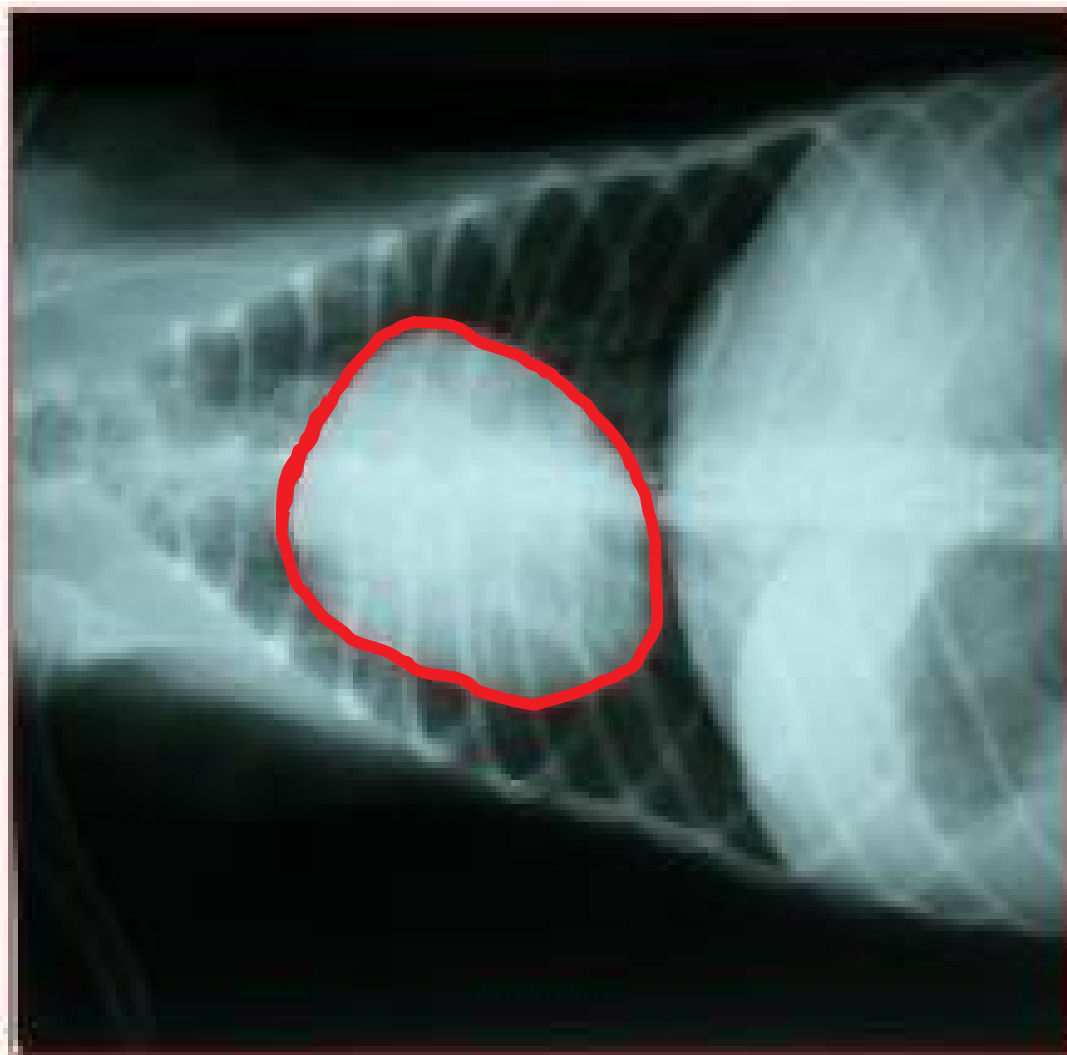
Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.03.02., sendo a área 72,3270 cm² e o perímetro 32,4590 cm.

FIGURA 49 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO BLESSY - 05.07.02



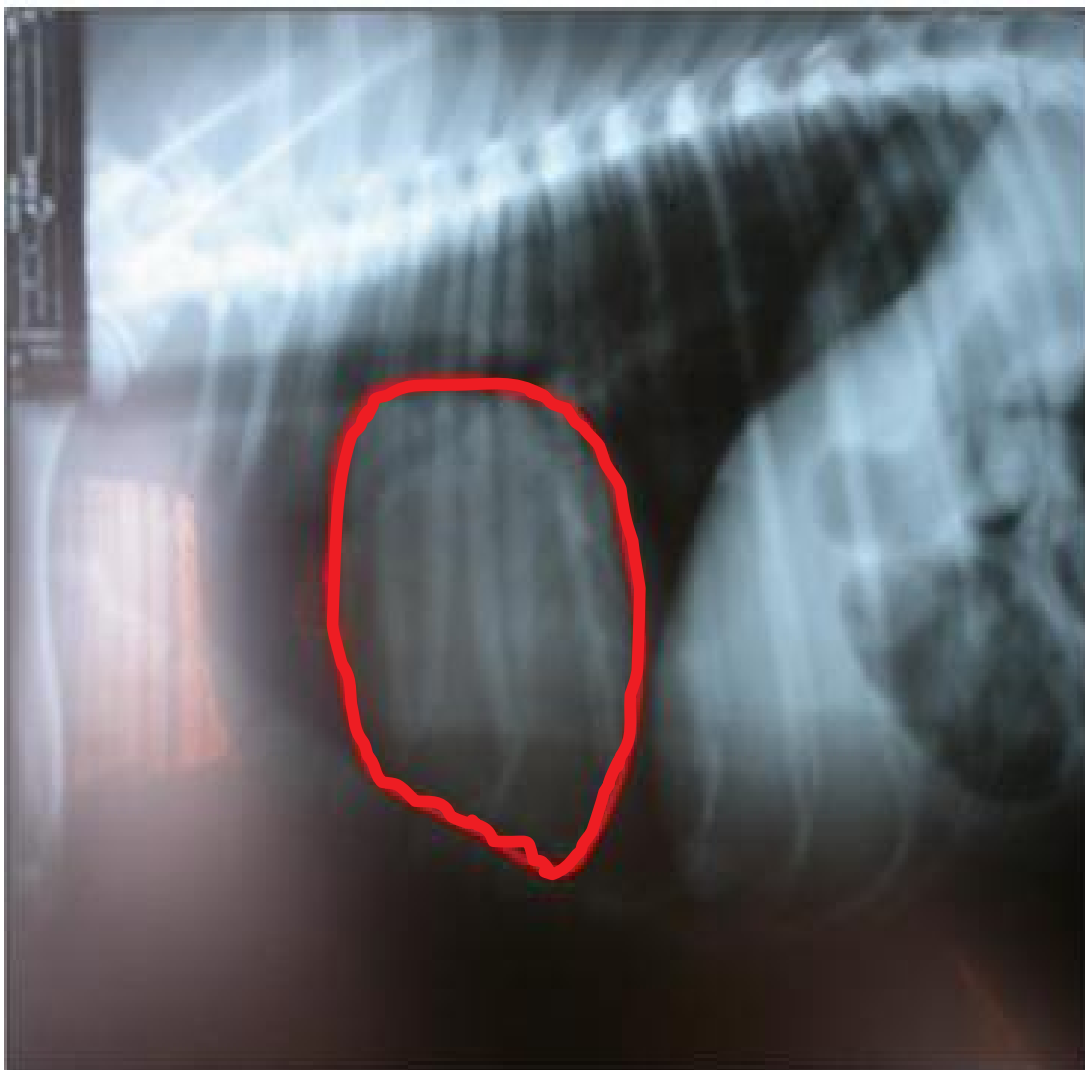
Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 05.07.02., sendo a área 76,8491 cm² e o perímetro 32,4081 cm.

FIGURA 50 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO BLESSY - 05.07.02



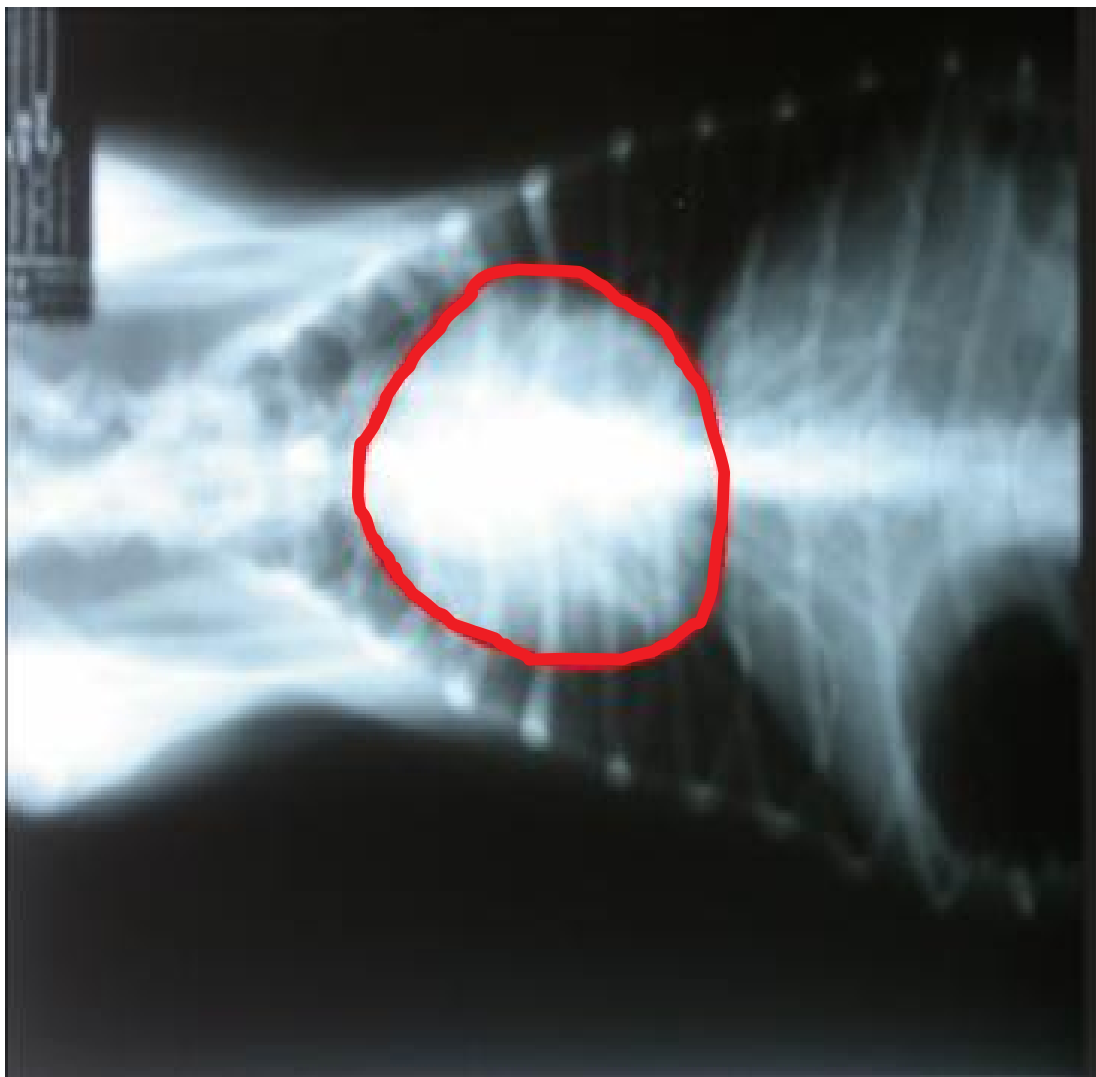
Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 05.07.02., sendo a área 68,1204 cm² e o perímetro 29,9871 cm.

FIGURA 51 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO BLESSY - 15.09.03



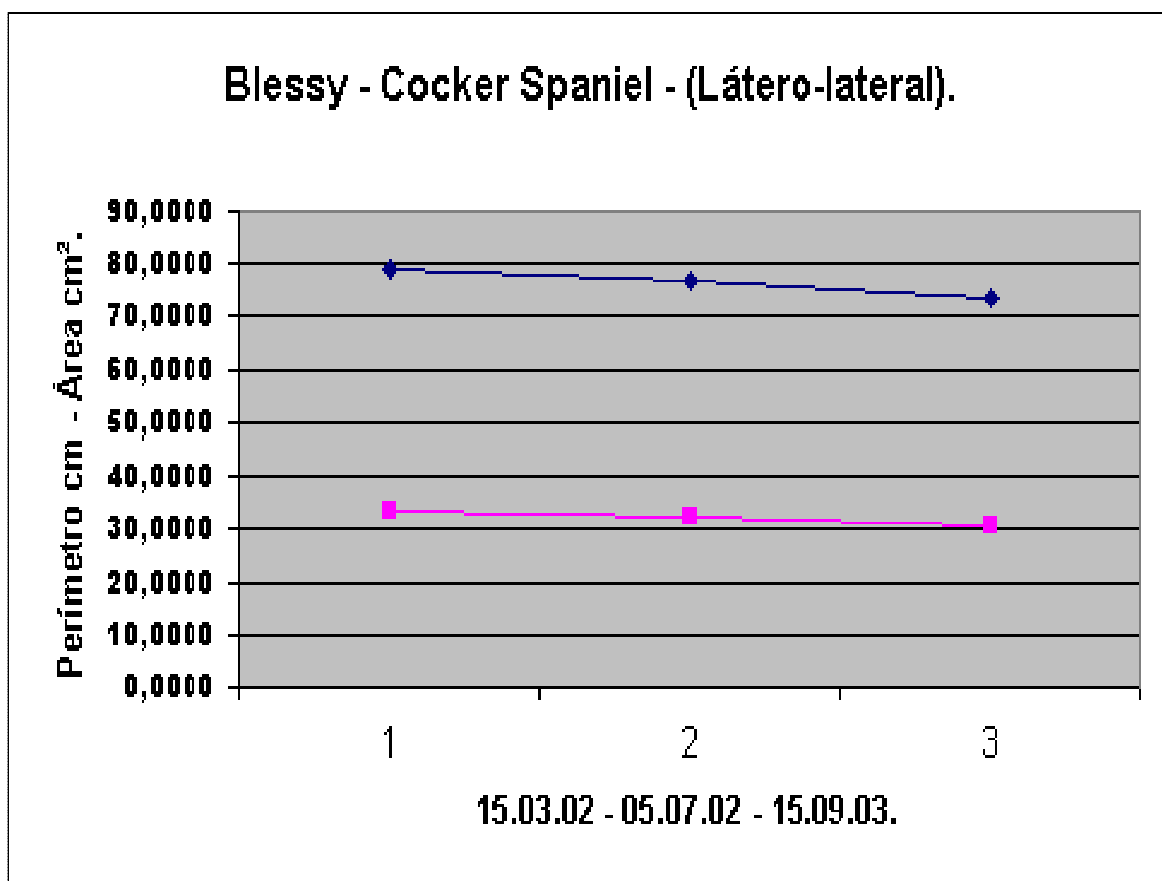
Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.09.03, sendo a área 73,5670 cm² e o perímetro 30,9340 cm.

FIGURA 52 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO BLESSY - 15.09.03



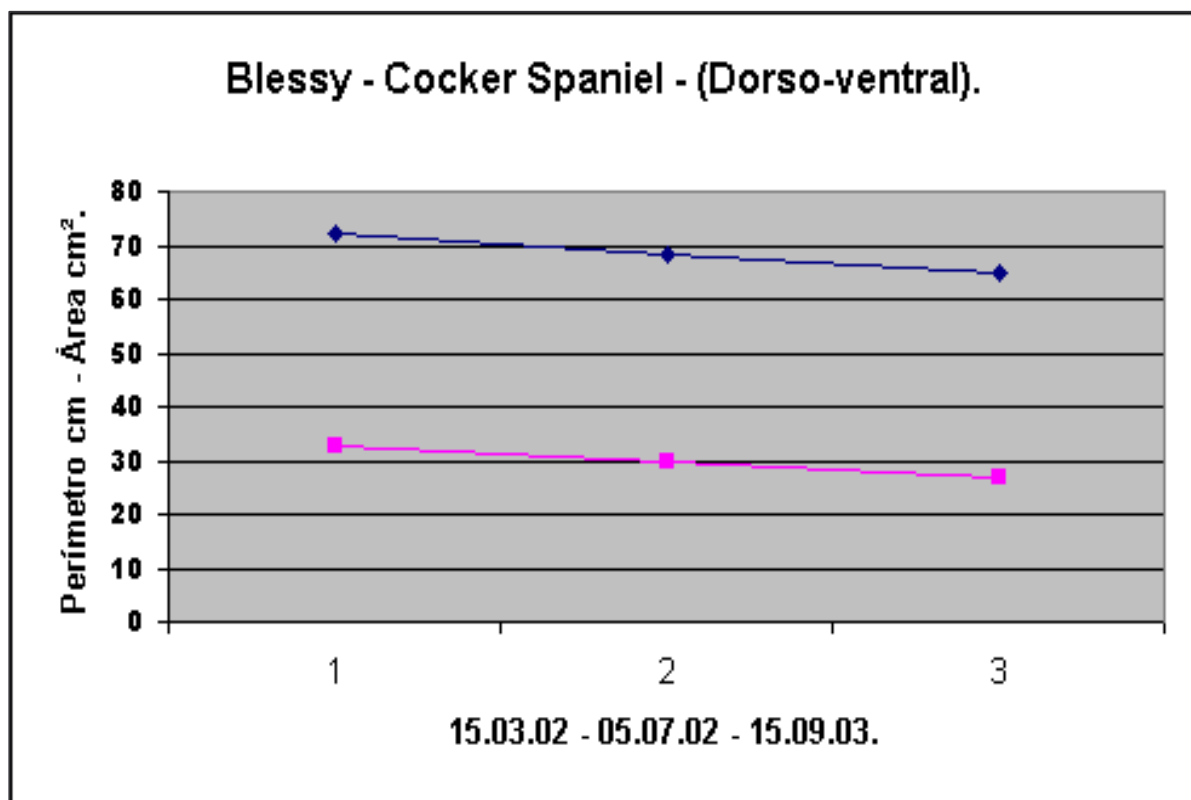
Numa incidência dorso-ventral de um cão, fêmea, Cocker spaniel, de nome Blessy, na data de 15.09.03., sendo a área $64,9122 \text{ cm}^2$ - Perímetro $26,9887 \text{ cm}$.

GRÁFICO 11 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA, NUMA INCIDÊNCIA LÁTERO-LATERAL DO CÃO BLESSY -15.03.02 - 05.07.02 - 15.09.03.



Numa incidência látero-lateral de um cão, fêmea, Cocker Spaniel, de nome Blessy, nas datas de 15.03.02., sendo a área 78,9257 cm² e o perímetro 33,5665 cm., 05.07.02., sendo a área 76,8491 cm² e o perímetro 32,4081 cm., e 15.09.03., sendo a área 73,5670 cm² e o perímetro 30,9340 cm.

**GRÁFICO 12 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO BLESSY -
15.03.02 - 05.07.02 - 15.09.03.**



Numa incidência Dorso-ventral de um cão, fêmea, Cocker Spaniel, de nome Blessy, nas datas de 15.03.02, sendo a área 72,3270 cm² e o perímetro 32,4590 cm., 05.07.02, sendo a área 68,1204 cm² e o perímetro 29,9871 cm., e 15.09.03, sendo a área 64,9122 cm² - Perímetro 26,9887 cm.

FIGURA 53 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO REX - 16.10.02.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 16.10.02., sendo a área 99,3296 cm² e o perímetro 36,1172 cm.

FIGURA 54 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO REX - 16.10.02.



Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 16.10.02., sendo a área 99,3296 cm² e o perímetro 36,1172 cm.

FIGURA 55 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO REX - 29.07.03.



Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 29.07.03., sendo a área 140.5908 cm² e o perímetro 42,3853 cm.

FIGURA 56 – ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO REX - 11.09.03.



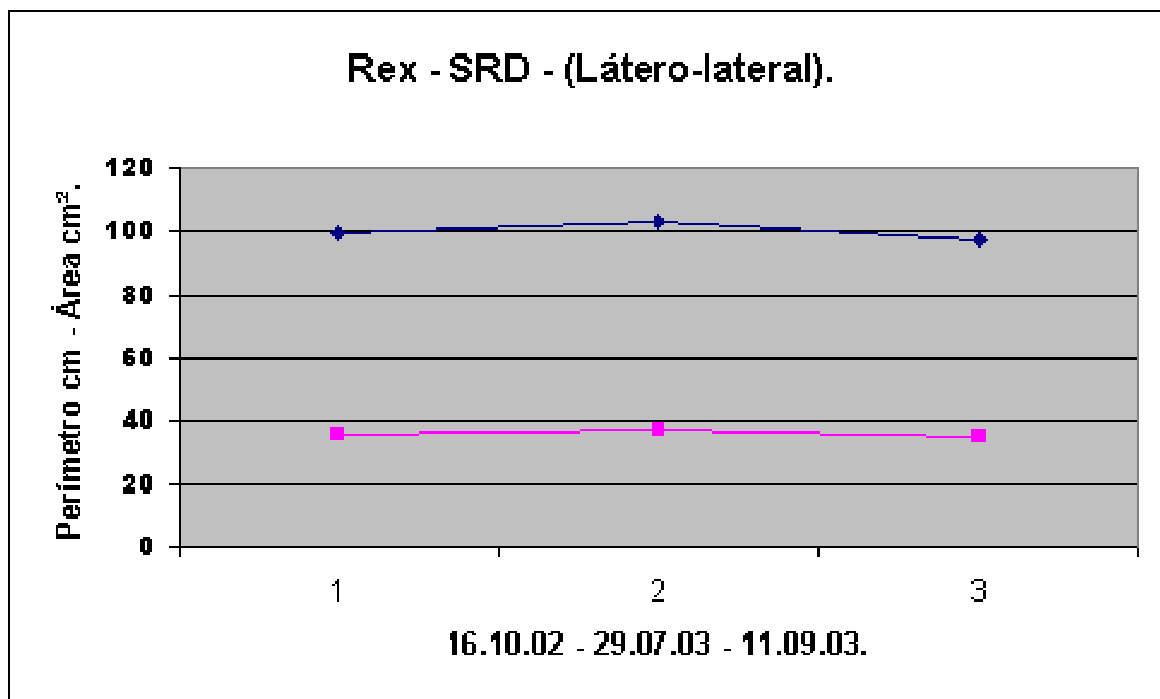
Numa incidência látero-lateral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 11.09.03, sendo a área Rex - SRD - Látero-lateral. Área 97.5670 cm² - Perímetro 35,4560 cm.

FIGURA 57 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO REX- 11.09.03.



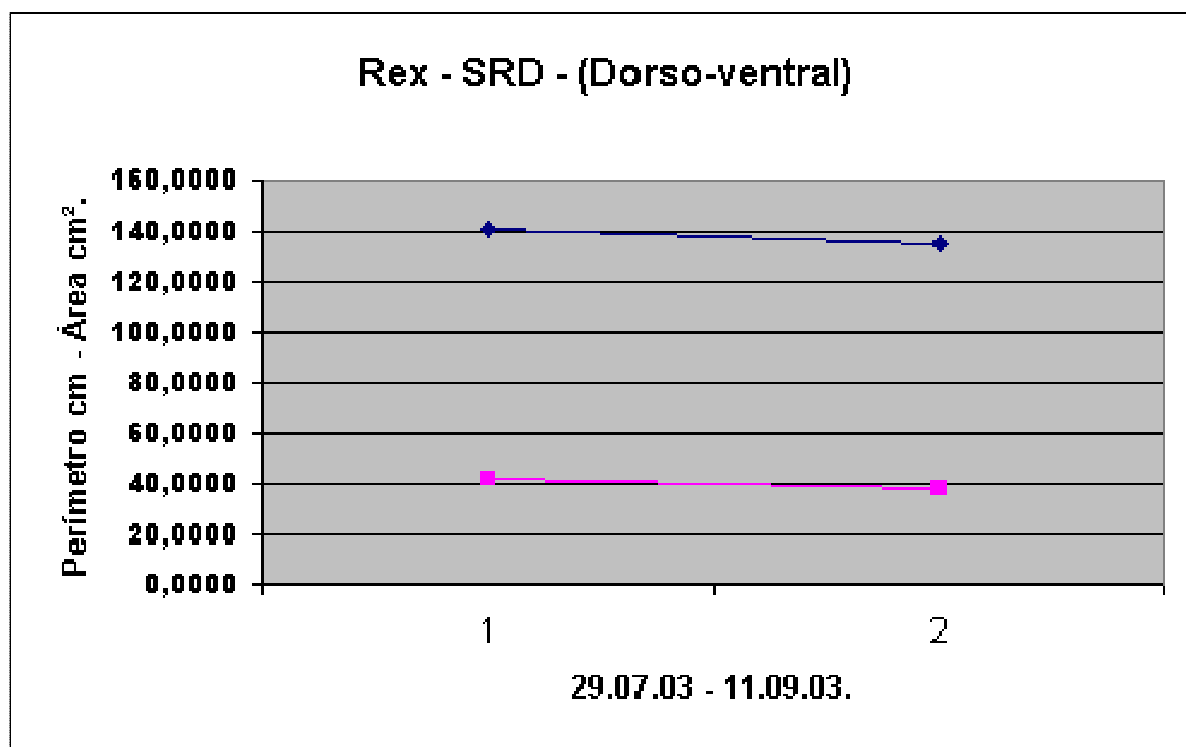
Numa incidência dorso-ventral de um cão, macho, sem raça definida, de nome Rex, na data de 11.09.03, sendo a área 134,9890 cm² e o perímetro 38,1356 cm.

**GRÁFICO 13 -VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO REX - 16.10.02
- 29.07.03 - 11.09.03.**



Numa incidência látero-lateral de um cão macho, Sem Raça Definida, de nome Rex, nas datas de 16.10.02., sendo a área 99,3296 cm² e o perímetro 36,1172 cm., 29.07.03, sendo a área 103,3523 cm² e o perímetro 37,3074 cm., e 11.09.03, sendo a área Rex - SRD - Látero-lateral. Área 97,5670 cm² - Perímetro 35,4560 cm.

GRÁFICO 14 - VALORES DO PERÍMETRO E ÁREA CARDÍACA DO CÃO REX - 29.07.03 - 11.09.03.



Numa incidência látero-lateral de um cão macho, Sem Raça Definida, de nome Rex, nas datas de 29.07.03, sendo a área 140.5908 cm² e o perímetro 42,3853 cm, e 11.09.03, sendo a área 134,9890 cm² e o perímetro 38,1356 cm.

5 DISCUSSÃO

A cardiomiopatia Dilatada pode ser considerada uma patologia que acomete grande número de cães, podendo variar a idade e o porte do animal. Caracteriza-se pela dilatação de todas as câmaras cardíacas, redução acentuada na contratilidade e função sistólica (COUTO, 2001). Tendo em vista os prejuízos causados por esta patologia, a possibilidade de um tratamento clínico medicamentoso desponta como solução factível, de baixo custo, representando melhoria na qualidade e expectativa de vida destes animais.

A análise estatística demonstrou significância ao nível de 5% para área látero-lateral com uma regressão quadrática $R^2=0,84$ e teste $F=0,114$. Esta inferência permite-nos afirmar que a utilização de Carvedilol (Divelol®), a despeito da sua não utilização em Medicina Veterinária até o presente momento, proporciona remodelamento da silhueta cardíaca dos animais tratados.

Cão 1 –Hugo

Nas Figuras de 1, 2 e 3 vemos as áreas e perímetros na posição látero-lateral e nas figuras 4 e 5 as áreas e os perímetros na posição dorso-ventral do animal 1, Hugo. Fica evidenciado após submeter estas radiografias as mensurações do Programa Autocad®, que houve redução significativa das áreas e perímetros do miocárdio deste animal com remodelamento da silhueta cardíaca após o uso contínuo do Carvedilol (Divelol®), nas dosagens de 25 mg/ BID, durante um período de 3 anos, destaque-se ainda a não intercorrência ou agravamento dos sintomas clínicos, este animal apresenta atualmente condições que lhe permitem ter uma vida com qualidade e a sobrevida está evidenciada pelo longo período compreendido desde o início do tratamento.

No gráfico 1, vemos os valores das áreas e perímetros na posição látero-lateral e no gráfico 2, áreas e perímetros na posição dorso-ventral. Os valores expressos pelas medidas encontradas temos evidências de diminuição significativa das medidas de áreas

e perímetros cardíacos, demonstrado pelos gráficos, tendo-se uma tendência de queda destes valores durante o período de uso do Carvedilol.

Cão 2 – Fera

Nas figuras 6, 8, 10 e 12 temos os valores das áreas e perímetros na posição látero-lateral e nas figuras 7, 9, 11 e 13 temos os valores das áreas e perímetros na posição dorso-ventral. Constatamos redução destes valores de modo significativo, após o uso do Carvedilol (Divelol®), durante um curto espaço de tempo de 6 meses. Após o início do tratamento com Carvedilol (Divelol®) 3,125 mg/BID, segue-se neste momento com a dosagem de 6,25 mg/BID e a sintomatologia clínica de edema pulmonar e intolerância ao exercício, tiveram seus episódios eliminados por completo.

No gráfico 3 temos os valores das áreas e perímetros na posição látero-lateral e no gráfico 4 temos os valores das áreas e perímetros na posição dorso-ventral, verificamos que no gráfico 3 há uma redução significativa quando da implementação de um aumento da dosagem em 27.03.03 iniciou-se o tratamento com Carvedilol (Divelol®) 3,125 mg/BID, em 27.06.03 a dosagem foi alterada para (Divelol®) 6,25 mg/ BID, a partir desde aumento da dosificação neste animal verificamos já no próximo exame radiográfico interpretado pelo Autocad 2002®, uma diminuição da área cardíaca em 05.08.03, denotando haver uma taquifilaxia responsiva ao aumento da dose neste caso. Levando a um remodelamento da silhueta cardíaca.

Cão 3 – Jack.

Nas figuras 14,16,17 e 18 vemos áreas e perímetros na incidência Látero-lateral, quando o animal estava sob administração de benazepril (Fortekor®), verificamos aí um aumento progressivo da silhueta cardíaca. Em 29.05.02 quando do início da utilização de carvedilol (Divelol®) na dose de 3,125 mg/ BID, verificamos no próximo exame radiográfico, demonstrado pela figura 19 e nas figuras 20, 21, 23, 25, 27, 29 e 31 uma diminuição da silhueta cardíaca com remodelamento e estabilização do quadro de

aumento progressivo da silhueta cardíaca. Sendo que os percentuais de remodelamento cardíaco da área látero-lateral foi de 9,87% e perímetro látero-lateral de 4,93%. (TABELA 8).

Nas figuras 15, 22, 24, 26, 28, 30 e 32 temos áreas e perímetros na incidência Dorso-ventral e também nestas figuras verificamos tendência semelhante de que quando da utilização de benazepril (Fortekor®), houve neste caso aumento da musculatura miocárdica e que a partir da utilização de carvedilol (Divelol®), houve redução significativa e estabilização do quadro, levando ao remodelamento cardíaco da área dorso-ventral de 9,35% e perímetro dorso-ventral de 4,61%. (TABELA 8).

No gráfico 5 temos os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas látero-laterais de um cão macho, Boxer, de nome Jack, nas datas de 14.05.01., sendo a área 116,1911 cm² e o perímetro 38,7037 cm., 15.08.01., sendo a área 124,8013 cm² e o perímetro 41,4423 cm., 10.12..01., sendo a área 132,5969 cm² e o perímetro 41,2699cm., 10.04.02., sendo a área 136,6773 cm² - perímetro 42,7038 cm., 22.05..02., sendo a área 150,1301 cm² e o perímetro 43,7942 cm., 01.07..02., sendo a área 143,9310 cm² – perímetro 44,1969 cm., 09.08.02., sendo a área 136,6073 cm² – perímetro 42,7779 cm., 18.09.02., sendo a área 145,5174 cm² e o perímetro 43,7440 cm., 29.10.02., sendo a área 140,7856 cm² e o perímetro 43,8457 cm., 28.11.02., sendo a área 131,0607 cm² e o perímetro 40,8408 cm., e 07.03.03., sendo a área 135,0528 cm² e o perímetro 41,6352 cm.

No gráfico 6 verificamos os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas Dorso-ventrais de um cão macho, Boxer, de nome Jack, nas datas de 14.05.01., sendo a área 110,6664 cm² e o perímetro 38,3066 cm., 09.08.02., sendo a área 181,6521 cm² e o perímetro 49,1020 cm., 18.09.02., sendo a área 216,9533 cm² e o perímetro 51,2181 cm., 29.10.02., sendo a área 199,2713 cm² e o perímetro 51,2181 cm., 28.11.02., sendo a área 182,6149 cm² e o perímetro 49,3632 cm., e 07.03.03., sendo a área 196,6566 cm² e o perímetro 50,8054 cm.

Estas representações gráficas apontam de modo claro, que quando não utilizávamos carvedilol houve aumento da silhueta cardíaca de modo progressivo. E que

após o início da dosificação com carvedilol (Divelol®) houve remodelamento cardíaco e estabilização do quadro de aumento progressivo da musculatura miocárdica.

Cão 4 – Laika.

Nas figuras 33,34 e 36 temos áreas e perímetros cardíacos na incidência látero-lateral, sendo que a comparação feita entre a figura 33 e a figura 34 através das suas áreas, nos revelam um aumento da área cardíaca pois o animal neste período não estava sob tratamento com Carvedilol, analisando a figura 36 em relação a 34 verificamos redução da área e perímetro cardíaco após a administração do fármaco, esta redução em percentuais é da ordem de 18,04% conforme tabela 4.

As figuras 35 e 37 vemos áreas e perímetros cardíacos na incidência dorso-ventral, estas após serem analisadas pelo programa AUTOCAD 2002®, revelaram remodelamentos para a área dorso-ventral de 14,07% e para o perímetro cardíaco remodelamento de 7,13%.

Cão 5 – Strike.

Nas figuras 38, 39, 41, 43, 45 e 46, temos áreas e perímetros cardíacos na incidência látero-lateral, sendo que observamos redução da área de 7,94% (TABELA 4) e 2,89% do perímetro cardíaco (TABELA 5), o início da terapêutica com Carvedilol em 03.2002 com 3,125 mg/BID e alterada para 6,250 mg/ BID em 09.2002 e mantida atualmente, proporcionou esta redução. Nas figuras 40, 42 e 44 vemos áreas e perímetros cardíacos em incidência dorso-ventral, observando-se aí uma redução significativa da área de 16,24% e do perímetro de 8,03% (TABELA 8).

No gráfico 9, os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas látero-laterais de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, nas datas de 21.11.01, sendo a área 133,8092 cm² e o perímetro 42,8753 cm,

17.03.02, sendo a área 134,0560 cm² e o Perímetro 43,0850 cm, 02.07.02, sendo a área 133,6706 cm² e o perímetro 43,3442 cm, 12.11.02, sendo a área 139,5644 cm² e o perímetro 42,5299cm, 08.03.03., sendo a área 123,7963 cm² e o perímetro 40,7293 cm e 23.06.03., sendo a área 128,4083 cm² e o perímetro 41,8390 cm.

No gráfico 10, temos os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas Dorso-ventrais de um cão, macho, Retriever do Labrador, de nome Strike, nas datas de 17.03.02, sendo a área 237,7120 cm² e o perímetro 55,3190 cm, 02.07.02, sendo a área 200,8439 cm² e o perímetro 51,0489 cm e 12.11.02, sendo a área 199,0910 cm² e o perímetro 50,8736 cm.

Cão 6 – Blessy

Nas figuras 47, 49 e 51, vemos áreas e perímetros na incidência látero-lateral e nas figuras 48, 50 e 52 temos áreas e perímetros na incidência dorso-ventral, estas radiografias nos mostram redução significativa das áreas e perímetros cardíacos após o uso do carvedilol. Denotando remodelamento cardíaco visto pelas imagens radiográficas. Os percentuais de redução com remodelamento da silhueta cardíaca são: área látero-lateral 4,27%, perímetro látero-lateral 4,55%, área dorso-ventral 4,71% e perímetro dorso-ventral 9,99%. (TABELA 8).

No gráfico 11, os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas látero-laterais de um cão, fêmea, Cocker Spaniel, de nome Blessy, nas datas de 15.03.02., sendo a área 78,9257 cm² e o perímetro 33,5665 cm., 05.07.02., sendo a área 76,8491 cm² e o perímetro 32,4081 cm., e 15.09.03., sendo a área 73,5670 cm² e o perímetro 30,9340 cm.

No gráfico 12, temos os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas Dorso-ventrais de um cão, fêmea, Cocker Spaniel, de nome Blessy, nas datas de 15.03.02., sendo a área 72,3270 cm² e o perímetro 32,4590 cm., 05.07.02., sendo a área 68,1204 cm² e o perímetro 29,9871 cm., e 15.09.03., sendo a área 64,9122 cm² - Perímetro 26,9887 cm.

Neste animal de porte médio a patologia originou-se com uma idade mais avançada, dos que os outros animais estudados e o grau de remodelamento e estabilização do quadro foi mais sutil, como ficou demonstrado através das radiografias, gráficos e tabela.

A posologia instituída para este animal foi em 10.2002 de 37,50 mg /SID, alterada para 37,50 mg/ BID em 11.2002 e mantida atualmente.

Cão 7 – Rex.

Nas figuras 53, 54 e 56 temos áreas e perímetros cardíacos em incidência látero-lateral e nas figuras 55 e 57 vemos áreas e perímetros cardíacos em incidência dorso-ventral, estas nos mostram redução significativa da silhueta cardíaca após o uso do carvedilol, sendo que os percentuais constantes na TABELA 8, são: área látero-lateral remodelamento de 5,59%, perímetro látero-lateral remodelamento de 4,96%, área dorso-ventral remodelamento de 3,99% e perímetro dorso-ventral remodelamento de 10,02%.

No gráfico 13, os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas látero-laterais de um cão macho, Sem Raça Definida, de nome Rex, nas datas de 16.10.02., sendo a área 99,3296 cm² e o perímetro 36,1172 cm., 29.07.03., sendo a área 103,3523 cm² e o perímetro 37,3074 cm., e 11.09.03., sendo a área Rex - SRD - Látero-lateral. Área 97.5670 cm² - Perímetro 35,4560.

No gráfico 14, os valores dos perímetros e áreas cardíacas, a partir de incidências radiográficas Dorso-ventrais de um cão macho, Sem Raça Definida, de nome Rex, nas datas de 29.07.03., sendo a área 140.5908 cm² e o perímetro 42,3853 cm., e 11.09.03., sendo a área 134,9890 cm² e o perímetro 38,1356 cm.

A posologia instituída como tratamento para este animal foi de 3,125 mg/ BID em 05.2003, alterada para 6,250 mg/ BID em 07.2003 e mantida atualmente.

5.1 Remodelamento Cardíaco.

A resistência periférica é um dos principais fatores de regulação da pressão sangüínea. O carvedilol diminui a resistência periférica total após administração aguda para cães conscientes. SPONER *et al.* (1987) em um estudo com animais, demonstraram que carvedilol apresenta tanto bloqueio beta como vasodilatação na mesma variação de dose. Também foi observada redução da pressão sangüínea nas respectivas doses.

A análise estatística demonstrou significância ao nível de 5% para área látero-lateral com uma regressão quadrática $R^2=0,84$ e teste $F=0,114$. Esta inferência permite-nos afirmar que a utilização de Carvedilol (Divelol®), a despeito da sua não utilização em Medicina Veterinária até o presente momento, proporciona remodelamento da silhueta cardíaca dos animais tratados.

Todos os animais tratados com Carvedilol (Divelol®), apresentaram redução do perímetro e área cardíaca, tanto em incidência látero-lateral como em incidência dorso-ventral, variando os percentuais de remodelamento em virtude de variáveis de dose, tempo, idade, grau de comprometimento cardíaco, mas sem exceção podemos afirmar que houve redução significativa das áreas e perímetros cardíacos, após a instauração de posologia com Carvedilol (Divelol®). TABELAS 1, 2, 4, 5, 6, 7 e 8.

5.2 Aspecto econômico.

O uso de carvedilol neste estudo foi conduzido na forma de monoterapia, levando além da melhoria do quadro clínico dos animais tratados até o presente momento, uma economia substancial visto que o baixo custo do carvedilol (Divelol®-R\$ 11,50 - 3,125mg com 14 comprimidos - R\$ 12,87 – 6,25 mg com 14 comprimidos - R\$ 14,97 - 12,50 mg com 14 comprimidos - R\$ 35,00 – 25 mg com 28 comprimidos) em relação ao benazepril (Fortekor®- R\$ 65,00 – 5 mg com 30 comprimidos), não obstante devemos levar em consideração que devemos utilizar benazepril com diurético (Lasix- R\$ 7,78 com 20 comprimidos ou Aldactone – R\$ 15,23 com 30 comprimidos) e digoxina (Digoxina-R\$ 5,84 com 20 comprimidos).

A utilização de monoterapia com Carvedilol (Divalol ®), proporcionou uma economia de 70%, sobre o tratamento convencional (Fortekor 5 mg + Lasix + Digoxina), quando comparado (TABELA 9).

5.3 Período de adaptação

Em humanos curto prazo (1º mês) os efeitos do uso dos beta-bloqueadores promovem redução da frequência cardíaca, do inotropismo e da pressão arterial. A resposta hemodinâmica inicial pode vir associada aos sinais clínicos de congestão venosa sistêmica e ou pulmonar e hipotensão arterial, necessitando de modificação do esquema terapêutico de base. Carvedilol costuma ser melhor tolerado pelo efeito hemodinâmico de redução da pós-carga e das pressões de enchimento ventricular. Ao redor do 3º mês os beta-bloqueadores melhoram a função miocárdica, expressa pelo aumento da fração de ejeção, do débito cardíaco e da capacidade do exercício associados a melhoria das propriedades diastólicas e eletrofisiológicas, PRIMEIRO CONSENSO SOBRE MANUSEIO TERAPÊUTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (2003). A introdução é feita em baixas doses e a progressão é lenta. O aumento da dose é feito a cada 10 a 14 dias. Sendo que a dose inicial é de 3,125 mg por via oral, a cada 12 horas, e a dose alvo é de 25 mg e de 50 mg.

Nos cães estudados, também objetivamos este aumento progressivo na dosificação, instituindo uma posologia inicial e após certo período de tratamento foi alterada e cada animal, conforme particularidades reveladas a partir de exames físicos, eletrocardiográficos foi submetido à uma orientação posológica. TABELA 3.

5.4 Radiografias.

Uma determinação mais objetiva do tamanho cardíaco foi proposta para cães e utiliza um sistema de escala vertebral (VHS-vertebral heart scale), no qual as dimensões cardíacas são comparadas ao comprimento da vértebra torácica específica. Em radiografias laterais o eixo longo (L) é medido com um compasso, desde a posição ventral

do tronco bronquial esquerdo principal (bifurcação traqueal, Carina) ao ápice ventricular esquerdo. O compasso é reposicionado ao longo da coluna vertebral, iniciando na borda cranial da quarta vértebra torácica. Se houver dilatação evidente do átrio esquerdo, a medição do eixo curto é feita na junção ventral das silhuetas do átrio esquerdo e da veia cava caudal. Os comprimentos, em vértebras (V), dos eixos longo e curto são, então, adicionados para obter a soma vertebral cardíaca (SVC), a qual fornece um número único que representa o tamanho do coração em proporção ao tamanho do cão. Em cães, a SVC média é de 9,7v (variação de 8,5 a 10,5v). Deve-se tomar cuidado em algumas raças que apresentam estruturas de peso esquelético e corpóreo excessivamente desproporcionais. Embora o conceito SVC seja mais preciso, a avaliação clínica é necessária para evitar diagnóstico incorreto da doença cardíaca CURTIS (2002)

Radiografia é usada para diagnosticar falência cardíaca congestiva porque permite a detecção de edema pulmonar, o principal sinal de falência cardíaca do lado esquerdo. Em cães que não estão com alterações do débito cardíaco, exames radiográficos são usados rotineiramente para avaliar o tamanho e forma cardíaca, porém medidas radiográficas do tamanho cardíaco são de uso limitado no diagnóstico de doença cardíaca e avaliações subjetivas da forma cardíaca são inexatas para detecção específica do aumento da câmara cardíaca. Em cães com suspeita de doença cardíaca, é importante não colocar muita ênfase na aparência radiográfica da silhueta cardíaca CHISTHOPHER (2002).

O sequenciamento radiográfico e análise pelo programa de computação AUTOCAD 2002® proporcionou geração de medidas de área em cm² e perímetro em cm, o qual por sua vez pode-se fazer uma correlação entre estas medidas e geração de gráficos e após análise estatística. Sendo que a interpolação destes resultados por intermédio desta análise até então inédita, forneceu-nos um padrão com a utilização de radiografias, sendo esta abordagem original.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, chegou-se as seguintes conclusões.

- 1- O uso de Carvedilol em cães com Cardiomiopatia Dilatada é procedimento seguro, eficiente na melhora da expectativa e qualidade de vida destes animais, proporcionando estabilização do quadro clínico (ausência dos sintomas de progressão da cardiomiopatia – edema, síncope, ascite, arritmias, perda de massa muscular)
2. A terapia com Carvedilol (Divelol ®), em cães com cardiomiopatia dilatada proporciona remodelamento da silhueta cardíaca, com diminuição das áreas e perímetros cardíacos, em incidência látero-lateral e em incidência dorso-ventral.
- 3 A monoterapia com a utilização do Carvedilol (Divelol®), representa alternativa de economia significativa para os proprietários de cães portadores de Cardiomiopatia Dilatada.
- 4- A interpretação da área e remodelamento cardíacos com a utilização do AUTOCAD 2002®, deve ser introduzida na prática da Medicina Veterinária pela sua versatilidade, baixo custo e eficácia, para a investigação de pacientes com Cardiomiopatia Dilatada por longos períodos, proporcionando parâmetros fidedignos de evolução desta cardiopatia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBRIGHTSON, C.R.; ZABKO-POTAPOVICH, B.; BROOKS, D.P. Effect of carvedilol on mitogen-stimulated mesangial cell proliferation. **Pharmacol Commun**, v.1, p. 267-272, 1992.

AMBROSIO, G.; SANTORO G. TRITTO I. *et al.* Effects of ischemia and reperfusion on cardiac tolerance to oxidative stress. **Am J Physiol**, : v. 262, p. 233-239, 1992.

BARTSCH, W.; SPONER, G.; STREIN, K.; MULLER-BECKMANN, B.; KLING, L.; BOHM, E.; MARTIN, U.; BORBE, H.O. Pharmacological characteristics of the stereoisomers of carvedilol. **Eur J Clin Pharmacol**, v.38, nº2, p. 104-107, 1990.

BELCH, J.J.F.; BUDGES, A.B.; SCOFF, N.; CHOPRA, M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. **Br Heart J**, v. 55, p. 245, 1991.

BOLLI, R.; PATEL, B.S.; JEROUDI, M.O., *et al.* Iron-mediated radical reactions upon reperfusion contribute to myocardial "stunning". **Am J Physiol**, v. 259, p. 1901-1911, 1990.

BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. Clínica de pequenos animais. In: BONAGURA, J.D.; LEHMKUHL, L.B. **Manual Saunders**. São Paulo. Editora Roca Ltda, 1998, p. 537-541.

BRIL, A.; SLIVJAK, M.; DI MARTINO, M.J.; FEUERSTEIN, G.Z.; LINEE, F.; POYSER, R.H.; RUFFOLO, R.R. JR; SMITH, E.F. Cardioprotective effects of carvedilol, a novel beta adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, in anesthetized rhesus monkeys: comparison with propranolol. **Cardiovasc Res**, v. 26, p. 518-525, 1992.

BRIL, A.; TOMASI, V.; LAVILLE, M.P. Antiarrhythmic effects of carvedilol in rat isolated heart subjected to regional ischemia and reperfusion. **Pharmacol Commun**, v.5, nº 4, p. 91-99, 1995.

BRISTOW, M.R.; GINSBURG, R.; UMANS, V.; FOWLER, M.; MINOBE, W.; RASMUSSEN, R.; ZERA, P.; MENLOVE, R.; SHAH, P., JAMIESON, S. Beta1 and beta2-adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta-receptor down-regulation in heart failure. **Circ Res**, v. 59; p. 297-309, 1986.

BRISTOW, M.R.; HERSHBERGER, R.E.; PORT, J.D. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. **Circulation**, v. 82, nº 1, p. 12-25, 1990.

BRISTOW, M.R.; OLSEN, S.; LARRABEE, F.; GILBERT, E.M. The beta-blocking agents metoprolol and carvedilol affect cardiac adrenergic drive differently in subjects with heart failure from idiopathic dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 21, p. 924-981, 1993.

BRUNVAND, H.; FOYLAND, L.; HEXEBERG, E.; *et al.* Carvedilol reduces infarct size and improves post-ischaemic functional recovery by protecting against both ischaemic and reperfusion injury. **Eur Heart J**, v.16, Suppl. 338, 1995.

CALVERT, C.A. Canine cardiomyopathy. In: MILLER, M.S.;TILLEY, L.P. **Manual of canine and feline cardiology**. 2^a ed. Philadelphia: W. Saunders, 1995. p. 145-170.

CAMACHO, A.A. Miocardiopatía Dilatada Congestiva (MDC) In: BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. **Afecciones cardiovasculares en pequeños animales**. Buenos Aires: Editora Inter-Médica, 2001. p. 175-177.

CHRISTOPHER R. LAMB & ADRIAN BOSWOOD.(**Diagnosing Canine Cardiac Disease** – Compendium April 2002.– University of London).

CHRISTOPHER, T.A.; LOPEZ, B.L.; YUE, T.L.; *et al.* Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker, vasodilator and free-radical scavenger, exerts an anti-shock and endothelial protective effect in rat splanchnic ischemia and reperfusion. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 273, p. 64-71, 1995.

CONWAY, J.; BILSKI, A. Beta-blockers. In: GANTEN, D.; MUIROW, P.J. **Pharmacology of antihypertensive therapeutics**, Handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag, Berlin, v. 93, p. 65-104, 1990.

COTTER, M.A.; CAMERON, N.E. Neuroprotective effects of carvedilol in diabetic rats: prevention of defective peripheral nerve perfusion and conduction velocity. **Arch Pharmacol**, v. 351, p. 630-662, 1995.

CUBEDDU, L.X.; FUENMAYOR, N.; VARIN, F.; VILLAGE, V.G.; COLINDRES, R.E.; POWELL, J.R. Clinical pharmacology of carvedilol in normal volunteers. **Clin Pharmacol Ther**, v. 41, p. 31-44, 1987.

CURTIS G. SCHELLING **Manual de Cardiologia para Cães e Gatos** 3^a edição .LARRY PATRICK TILLEY & JOHN-KARL GOODWIN .São Paulo. Editora Roca, 2002. p.15-38.

DAS GUPTA, P.; BROADHURST, P.; LAHIRI, A.; VAN DER DOES, R.; RAFTERY, E.B. The effects of intravenous carvedilol, a new multiple action vasodilatory beta-blocker, in congestive heart failure. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 18, n^o 4; p. 12-16, 1991.

DE MEY, C.; PALM, D.; BREITHAUPT, K.; SCHLOOS, J.; BEIZ, G.G. Complex pharmacological characteristics do not produce relatively simple kinetic-dynamic relationships: observations with carvedilol. **Arch Pharmacol**, v. 345, n° 2, p. 63, 1992.

DI LENARDA, A.; GILBERT, E.M.; OLSEN, S.L.; MEALEY, P.C.; BRISTOW, M.R. Acute hemodynamic effects of carvedilol versus metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 17, p. 142, 1991.

DOWNEY, J.M. Free radicals and their involvement during long term myocardial ischemia and reperfusion. **Annu Rev Physiol**, v. 52, p. 487-504, 1990.

DUPONT, A.G.; NIEPEN, P.; TAEYMANS, Y.; INGELS, M.; PIEPSZ, A.; BOSSUYT, A.M.; BLOCK, P.; SIX, R.O.; JONCKHEER, M.A.; VANHAELST, L. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics and cardiac function in essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 10, n° 11, p.130-136, 1987.

ENTMAN, M.L.; MICHAEL, L.; ROSSEN, R.D.; *et al.* Inflammation in the course of early myocardial ischemia. **FASEB J**, v. 5, p. 2529-2537, 1991.

ETTINGER, S.J.; SUTER, P.F. **Canine Cardiology**. Ed. W.B. Saunders Company. Toronto, EUA, 1970, p. 383-402.

FEUERSTEIN, G.Z.; HAMBURGER, S.A.; SMITH, I. E.; *et al.* Myocardial protection with carvedilol. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 19, Suppl. 1, p. 156, 1992.

FEUERSTEIN, G.Z.; YUE, T.L.; CHENG, H.Y.; RUFFOLO, R.R. Myocardial protection by the novel vasodilating beta-blocker, carvedilol: potential relevance of anti-oxidant activity. **J Hypertens**, v. 11, n° 4, p. 41-48, 1993.

FEUERSTEIN, G.Z.; RUFFOLO JR, R.R. Comparison of the ability of two vasodilating B-blockers. carvedilol and celiprolol, to reduce infarct size in a pig model of acute myocardial infarction. **Pharmacol Commun**, v.5, n°1, p. 57-63, 1994.

FLAHERTY, J.T. Myocardial injury mediated by oxygen free radicals. **Am J Med**, v. 30, Suppl. 3, p. 91, 1991.

FLESCH, M.; MAACK, C.; CREMERS, B.; BAUMER, A.T.; SUDKAMP, M.; BOHM, M. Effect of B-blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. **Circulation**, v. 100, p. 346-353, 1999.

FORSTER, C.; CARTER, S.L.; ARMSTRONG, P.W. Alpha1-adrenoceptor activity in arterial smooth muscle following congestive heart failure. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 67, p. 110-115, 1989.

FOWLER, M.B.; LASER, J.A.; HOPKINS, G.L.; MINOBE, W.; BRISTOW, M.R. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. **Circulation**, v. 74, p. 1290-1302, 1986.

HAIDER, N.; NARULA, J.; HAJJAR, R.J.; DI SALVO, T.; SEMIGRAN, M.J.; DEC, G.W.; KHAW, B.A. Apoptosis in human explanted cardiomyopathic hearts suggests programmed progression of dilated cardiomyopathy. **Circulation**, v. 92, nº8, p. 721-724, 1995

HASHIMOTO, K.; HARUNO, A.; MATSUZAKI, T. Effects of antiarrhythmic drugs on canine ventricular arrhythmia models: which electrophysiological characteristics of drugs are related to their effectiveness? **Cardiovasc Drugs Ther**, v.5, p. 805-1860, 1991.

HEARSE, D.J. Prospects for antioxidant therapy in cardiovascular medicine. **Am J Med**, v. 30, nº 91, Suppl. 3C; p. 118, 1991.

HEBER, M.E.; BRIDGEN, G.S.; CARUANA, M.P.; LAHIRI, A.; RAFTERY, E.B. Carvedilol for systemic hypertension. **Am J Cardiol**, v. 59, p. 400-405, 1987.

HIGAKI, J.; OGIHARA, T.; NAKAMARU, M.; MORISHITA, R.; KUMAHARA, Y. Effects of carvedilol on plasma hormonal and biochemical factors and renal function in Japanese patients with essential hypertension. **Drugs**, v. 36, nº 6, p. 64-68, 1988.

HOCKENBERY, D.M.; OLTVAI, Z.N.; YIN, X.M. *et al*. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. **Cell**, v. 22, nº 75, p. 241-251, 1993.

HOHER, M.; FRIEDRICH, M.; SOMMER, T.; *et al*. Effects of carvedilol on left ventricular function and arrhythmias during repeated short-time myocardial ischemia in experimental pigs. **Z Kardiol**, v. 78; Suppl. 3, p. 1558, 1989.

Maggi E. Marchesi E. Covini D, *et al*. Protective effects of carvedilol, a vasodilating b - adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol** 1996 Apr; 27: 532-8.

MANO, R. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica. Disponível em: <<http://www.manuaisdecardiologia.med.br/has/Pag10.htm>>, Acesso em: 14/04/2003.

INAMURA, T.; SATO, J.; MISHIMURA, H.; *et al*. The effect of carvedilol on atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.115, Suppl.: S126, 1995.

KURIYAMA, Y.; NAKAMURA, M.; KYOUGAKU, I. *et al*. Effects of carvedilol on cerebral blood flow and its autoregulation in previous stroke patients with hypertension. **Eur J Cl in Pharmacol**, v. 38, Suppl. S120-1, 1990.

LEONETTI, G.; SAMPIERI, L.; CUSPIDI, C.; BOSELLI, L.; TERZOLI, L.; RAPOLI, L.; ZANCHEFFI, A. Resting and postexercise hemodynamic effects of carvedilol, a beta-adrenergic blocker and precapillary vasodilator in hypertensive patients. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 10, nº 11, p. 94-96, 1987.

LOPEZ, B.L.; CHRISTOPHER, T.A.; YUE, T.L.; *et al.* Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. **Pharmacology**, v. 51, p. 165-173, 1995.

LUND-JOHANSEN, P.; OMVIK, P. The role of multiple action agents in hypertension. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 38; nº 2, p. 1045 – 1075, 1990.

LUND-JOHANSEN, P.; OMVIK, P.; NORDREHAUG, J.E.; WHITE W. Carvedilol in hypertension: effects on hemodynamics and 24-hour blood pressure. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 19; nº 1, p. 27-34, 1992.

LYSKO, P.G.; LYSKO, K.A.; YUE, T.L.; WEBB, C.L.; GU, J.L.; FEUERSTEIN, G.Z. Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive agent, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. **Stroke**, v. 23, p. 1630-1635, 1992a.

LYSKO, P.G.; LYSKO, K.A.; WEBB, C.L.; *et al.* Neuroprotective effects of carvedilol. a new antihypertensive, at the N-methyl-D-aspartate receptor. **Neurosci Lett**, v. 14, p. 34-863, 1992b.

LYSKO, P.G.; WEBB, C.L.; FEUERSTEIN, G. Neuroprotective effects of carvedilol: a new antihypertensive, as a Na⁺ channel modulator and glutamate transport inhibitor. **Neurosci Lett**, v. 25, p. 77-80, 1994.

MAGGI, E.; MARCHESI, E.; COVINI, D.; *et al.* Protective effects of carvedilol, a vasodilating b -adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 27, p. 532-538, 1996.

MANO, R. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica. Disponível em: <http://www.manuaisdecardiologia.med.br/has/Pag10.htm>, Acesso em 14/04/2003.

MAUSER, M.; VOELKER, W.; ICKRATH, O.; HOFFMEISTER, H.M.; KARSCH, K.R. Acute hemodynamic effects of the vasodilating beta blocker carvedilol compared to a combination of nifedipine and propranolol in patients with coronary artery disease. **Z Kardiol**, v. 78, p. 726-731, 1989.

MAXWELL, S.R.J. Prospects for the use of antioxidant therapies. **Drugs** , v. 49, nº 3, p. 361-366, 1995.

MEYER-SABELLEKW; SCHULTE, K.L.; THIEDE, H.M.; GOTZEN, R. Acute hypotensive response to the new antihypertensive agent BM 14,190 in essential hypertensive patients. **J Hypertens**, v. 1, nº 2, p. 351-352, 1983.

MORGAN, T.O.; SNOWDEN, R.; BUTCHER, L. Effect of carvedilol and metoprolol on blood pressure, blood flow and vascular resistance. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 10, nº 11, p. 124-129, 1987.

MOSER, M. Do different hemodynamic effects of antihypertensive drugs translate into different safety profiles?. **Eur J Clin Pharmacol**, v.38, p. 134-138, 1990.

NELSON, R.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais** 2º edição. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro - RJ. 2001. P. 3-159.

NICHOLS, A.J.; SULPIZIO, A.C.; ASHTON, D.J.; HIEBLE, J.P.; RUFFOLO, R.R. In vitro pharmacologic profile of the novel beta-adrenoceptor antagonist and vasodilator, carvedilol. **Pharmacology**, v. 39, p.327-336, 1989.

OMVIK, P.; LUND-JOHANSEN, P. Acute haemodynamic effects of carvedilol in essential hypertension at rest and during exercise. **Eur Heart J**, v. 12, p. 736-740, 1991.

PARTHASARATHY, S.; STEINBERG, D.; WITZTUM, J.L. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. **Annu Rev Med**, v.43, p. 219-2568, 1992.

PATEL, M.K.; CHAN, P.; BEFFERIDGE, L.J.; SCHACHTER, M.; SEVER, P.S. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by the novel multiple-action antihypertensive agent carvedilol. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 25, p. 652-657, 1995.

Primeiro Consenso sobre manuseio terapêutico da Insuficiência Cardíaca – SOCERJ. Disponível em: :<<http://www.socerj.org.br/medicos/recomend/IC/ic10.htm>>, Acesso em 14/04/03.

RUFFOLO JR, R.R.; BRIL, A.; FEUERSTEIN, G.Z. Cardioprotective potential of carvedilol. **Cardiology**, v. 82, Suppl. 3, p. 24-28, 1993.

SISSON, D.D.; THOMAS, W.P. Afecções do Miocárdio. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo Manole, 1997. p. 1382-1394.

SKUDICKY, D.; BERGEMANN, A.; SLIWA, K.; CANDY, G.; SARELI, P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and Carvedilol. **Circulation**, p. 1073-1083, 2001.

SMITH *et al.* Cardioprotective effects of the vasodilator/beta-adrenoceptor blocker, carvedilol, in two models of myocardial infarction in the rat. **Pharmacology**, v. 44, p. 297-305, 1992.

SOBOTKA, P.A.; BROFFMAN, M.D.; WEIK, Z.; BIRNBAUM, A.J.; SKOSEY, J.L.L. ZARLING, E.J. Elevated breath pentane in heart failure reduced by free radical scavenger. **Free Rad Biol Med**, v. 14, p. 643-647, 1993.

SPONER, G.; BARTSCH, W.; STREIN, K.; MULLER-BECKMANN, B.; BOHM, E. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.9, p. 317-327, 1987.

SUNG, C.P.; ARLETH, A.J.; OHISTEIN, E.H. Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.21, p. 221-227, 1993.

THOMAS, J.A.; MARKS, B.H. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. **Am J Cardiol**, v. 41, p. 233-243, 1978.

TOMLINSON, B.; CRONIN, C.J.; GRAHAM, B.R.; PRICHARD, B.N.C. Hemodynamics of carvedilol in normal subjects compared with propranolol, pindolol and labetalol. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 10, nº 11, p. 69-75, 1987.

VON MÖLLENDORF, E.; ABSHAGEN, U.; AKPAN, W.; NEUGEBAUER, G.; SCHROTER, E. Clinical pharmacologic investigations with carvedilol, a new beta-blocker with direct vasodilator activity. **Clin Pharmacol Ther**, v. 39, p. 677-682, 1986.

WEBER, K.; BOHMEKE, T.; VAN DER DOES, R.; TAYLOT, S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. **Cardiovasc Drug Ther**, v. 10, p. 113-117, 1996.

WEGLICKI, W.B.; MAK, I.T.; SIMIC, M.G. Mechanisms of cardiovascular drugs as antioxidants. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 22, p. 1199-208, 1990.

WENDT, T.; VAN DER DOES, R.; SCHRKDER, R.; LANDGRAF, H.; KOBER, G. Acute hemodynamic effects of the vasodilating and beta-blocking agent, carvedilol, in comparison to propranolol. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 10, nº 11, p. 147-150, 1987.

YAOITA, H.; SAKABE, A.; MAEHARA, K.; MARUYAMA, Y. Different effects of Carvedilol, Metoprolol and Propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats. **Circulation**, 975-980, 2002.

WOUK, A. F.P. F. - Professor Titular do Curso de Medicina Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Setor de Ciências Agrárias – UFPR . Sito a Rua dos Funcionários, Bairro Juvevê, Curitiba-Pr.(1998).

YUE, T.L.; CHENG, H.Y.; LYSKO, P.G.; MCKENNA, P.J.; FEUERSTEIN, R.; GU, J.L.; LYSKO, K.A.; DAVIS, L.L.; FEUERSTEIN, G. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 263, p. 92-98, 1992a.

YUE, T.L.; LIU, T.; FEUERSTEIN, G. Carvedilol, a new vasodilator and b -adrenoceptor antagonist inhibits oxygen-radical-mediated lipid peroxidation in swine ventricular membranes. **Pharmacol Commun**, v. 1, n° 1, p. 27-35, 1992b.

YUE, T.L.; MCKENNA, P.J.; RUFFOLO JR, R.R. *ET AL.* Carvedilol, a new b -adrenoceptor antagonist and vasodilator antihypertensive drug, inhibits superoxide release from human neutrophils. **Eur J Pharmacol**, v. 22, p. 277-280, 1992c.

YUE, T.L.; CHENG, H.Y.; LYSKO, P.G. *et al.* Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. **J Pharmacol Exp Ther**, v.263, p. 92-98, 1992d.

YUE, T.L.; MCKENNA, P.J.; LYSKO, P.G. *et al.* Carvedilol a new antihypertensive, prevents oxidation of human low density lipoprotein by macrophages and copper. **Atherosclerosis**, v. 97, p. 209-216, 1992e.

YUE, T.L.; MCKENNA, P.J.; GU, J.L.; *et al.* Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. **Hypertension**, v. 22, p. 922-928, 1993.

YUE, T.L.; LYSKO, P.G.; BARONE, F.C. *et al.* Carvedilol: a new antihypertensive drug with unique antioxidant activity potential role in cerebroprotection. **Ann NY Acad Sci**, 1994.

YUE, T.L.; WANG, X.; GU, J.L. *et al.* Carvedilol. a new. vasodilating beta-adrenoceptor blocker. inhibits oxidation of low-denshy lipoproteins by vascular smooth muscle cells and prevents leukocyte adhesion to smooth muscle cells. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 73, p. 144-149, 1995a.

YUE, T.L.; WANG, X.; GU, J.L. Carvedilol prevents low-density lipoprotein (LDL)-enhanced monocyte adhesion to endothelial cells by inhibition of LDL oxidation. **Eur J Pharmacol**, v. 29, p. 585-591, 1995b.

YUE, T.L.; GU, J.L.; LYSKO, P.G.; *et al.* Antioxidant activity of a b -adrenoceptor antagonist, carazolol: comparison with propranolol and carvedilol. **Pharmacol Commun**, v.7, n° 1, p.59-64, 1995c.

YUE, T.L.; MA, X.L.; WANG, X.; ROMANIC, A.M.; LIV, G.L.; LOUDEN, C.; GU, J.L.; KUMAR, S.; POSTE, G.; RUFFOLO JR., R.R.; FEUERSTEIN, G.Z. Possible involvement of stress activated protein kinase signaling pathway and fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. **Circulation Research**, v. 85, p.166-174, 1998.

ANEXO 1
DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Hamilton Wendt
Uso de Carvedilol em cães com CMD
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

DESCRIÇÃO DO ARQUIVO

Tipo de Leitura	<i>Microsoft Excel</i>
Observações Gravadas...	28
Variáveis Totais.....	6
Valores Perdidos.....	0

Variáveis	Mínimos	Máximos	Perdidos	Válidos
ANIM	1.000000	7.000000	0	28
TEMPO	0.000000	3.000000	0	28
ALL	0.7739361	1.220096	0	28
PLL	0.9871389E-03	1.085296	0	28
ADV	0.7866393	1.158589	2	26
PDV	0.7191904	1.148629	2	26

ALL=área látero-lateral.

PLL=perímetro látero-lateral.

ADV=área dorso-ventral.

PDV=perímetro dorso-ventral.

Procedimento = Análise para modelos lineares

Objetivo = Análise de variância

Dependentes = ALL PLL

Independentes= ANIM TEMPO

Estadísticas Simples

Observações Perdidas = 0

Observações Válidas = 28

Distribuição dos Dados

Efeito	Identificação	Dados
ANIM	1	4
ANIM	2	4
ANIM	3	4
ANIM	4	4
ANIM	5	4
ANIM	6	4
ANIM	7	4
TEMPO	0	7
TEMPO	1	7
TEMPO	2	7
TEMPO	3	7
Nome	Média	Desvio

ALL 0.9877943 0.1004650
 PLL 0.9462461 0.1918755

Determinante = 0.5468750E-01

Análise de Variância

ALL

Fontes de Variação	G.L.	Soma de Quadrado	Quadrado Médio	F	Signif.
ANIM	6	0.1494957	0.2491596E-01	5.142	0.00308
TEMPO	3	0.3580302E-01	0.1193434E-01	2.463	0.09560
Linear R ² =0.22	1	0.7777433E-02	0.7777433E-02	1.605	0.22133
Quadrat. R ² =0.91	1	0.2476480E-01	0.2476480E-01	5.111	0.03640
Cúbico R ² =1.00	1	0.3260786E-02	0.3260786E-02	0.673	*****
Resíduo	18	0.8721793E-01	0.4845441E-02		

Coeficiente de Variação = 7.047

PLL

Fontes de Variação	G.L.	Soma de Quadrado	Quadrado Médio	F	Signif.
ANIM	6	0.2562588	0.4270979E-01	1.144	0.37738
TEMPO	3	0.6603842E-01	0.2201281E-01	0.590	*****
Linear R ² =0.78	1	0.5131218E-01	0.5131218E-01	1.375	0.25625
Quadrat. R ² =0.84	1	0.4255457E-02	0.4255457E-02	0.114	*****
Cúbico R ² =1.00	1	0.1047078E-01	0.1047078E-01	0.281	*****
Resíduo	18	0.6717399	0.3731888E-01		

Coeficiente de Variação = 20.416

Procedimento = Análise para modelos lineares

Objetivo = Análise de variância

Dependentes = ADV PDV

Independentes = ANIM TEMPO

Estadísticas Simples

Observações Perdidas = 2

Observações Válidas = 26

Distribuição dos Dados

Efeito	Identificação	Dados
ANIM	1	4
ANIM	2	2
ANIM	3	4
ANIM	4	4
ANIM	5	4
ANIM	6	4
ANIM	7	4
TEMPO	0	7
TEMPO	1	6
TEMPO	2	7

TEMPO 3 6

Nome	Média	Desvio
ADV	0.9948973	0.9248049E-01
PDV	0.9655459	0.1034521

Determinante = 0.3903050E-01

Análise de Variância

ADV

Fontes de Variação	G.L.	Soma de Quadrado	Quadrado Médio	F	Signif.
ANIM	6	0.1140439	0.1900732E-01	4.380	0.00836
TEMPO	3	0.2568949E-01	0.8563162E-02	1.973	0.15866
Linear R ² =0.31	1	0.8045158E-02	0.8045158E-02	1.854	0.19219
Quadrat. R ² =0.52	1	0.5226450E-02	0.5226450E-02	1.204	0.28869
Cúbico R ² =1.00	1	0.1241788E-01	0.1241788E-01	2.862	0.11010
Resíduo	16	0.6943273E-01	0.4339545E-02		

Coeficiente de Variação = 6.621

PDV

Fontes de Variação	G.L.	Soma de Quadrado	Quadrado Médio	F	Signif.
ANIM	6	0.1614817	0.2691362E-01	5.556	0.00279
TEMPO	3	0.2407279E-01	0.8024263E-02	1.657	0.21620
Linear R ² =0.00	1	0.5584862E-04	0.5584862E-04	0.012	*****

Quadrat. $R^2=0.79$	1	0.1907906E-01	0.1907906E-01	3.939	0.06461
Cúbico $R^2=1.00$	1	0.4937876E-02	0.4937876E-02	1.019	0.32769
Resíduo	16	0.7750384E-01	0.4843990E-02		

Coeficiente de Variação = 7.208

Procedimento = Análise para modelos lineares

Objetivo = Análise de variância

Dependentes = ADV PDV

Independentes= ANIM TEMPO

Estadísticas Simples

Observações Perdidas = 2

Observações Válidas = 26

Distribuição dos Dados

Efeito	Identificação	Dados
ANIM	1	4
ANIM	2	2
ANIM	3	4
ANIM	4	4
ANIM	5	4
ANIM	6	4
ANIM	7	4
TEMPO	0	7

TEMPO	1	6
TEMPO	2	7
TEMPO	3	6

Nome	Média	Desvio
ADV	0.9948973	0.9248049E-01
PDV	0.9655459	0.1034521

Determinante = 0.3903050E-01

Médias Estimadas

Variável Dependente	Efeito	Classes	Obser.	Médias Estimadas	Constantes
ADV	Média		26	0.9991943	0.9991943
				0.1344672E-01	
ADV	ANIM	1	4	1.034746	0.3555149E-01
				0.3293761E-01	
ADV	ANIM	2	2	1.067175	0.6798028E-01
				0.4848285E-01	
ADV	ANIM	3	4	0.8777268	-0.1214675
				0.3293761E-01	
ADV	ANIM	4	4	0.9336877	-0.6550661E-01
				0.3293761E-01	

ADV ANIM	5	4	1.066994	0.6779973E-01
0.3293761E-01				
ADV ANIM	6	4	1.034916	0.3572220E-01
0.3293761E-01				
ADV ANIM	7	4	0.9791146	-0.2007964E-01
0.3293761E-01				
ADV TEMPO	0	7	1.000000	0.8057371E-03
0.2489850E-01				
ADV TEMPO	1	6	0.9458717	-0.5332260E-01
0.2783736E-01				
ADV TEMPO	2	7	1.022629	0.2343435E-01
0.2489850E-01				
ADV TEMPO	3	6	1.028277	0.2908251E-01
0.2783736E-01				
PDV Média		26	0.9699890	0.9699890
0.1420679E-01				
PDV ANIM	1	4	1.002667	0.3267819E-01
0.3479939E-01				
PDV ANIM	2	2	1.039162	0.6917283E-01
0.5122332E-01				
PDV ANIM	3	4	0.8052722	-0.1647168
0.3479939E-01				
PDV ANIM	4	4	0.9068775	-0.6311146E-01
0.3479939E-01				
PDV ANIM	5	4	1.009524	0.3953537E-01
0.3479939E-01				
PDV ANIM	6	4	1.034364	0.6437544E-01
0.3479939E-01				
PDV ANIM	7	4	0.9920555	0.2206648E-01

0.3479939E-01					
PDV	TEMPO	0	7	1.000000	0.3001101E-01
0.2630587E-01					
PDV	TEMPO	1	6	0.9219424	-0.4804659E-01
0.2941085E-01					
PDV	TEMPO	2	7	0.9628040	-0.7184990E-02
0.2630587E-01					
PDV	TEMPO	3	6	0.9952096	0.2522056E-01
0.2941085E-01					

Análise de Variância

ADV

Fontes de Variação	G.L.	Soma de Quadrado	Quadrado Médio	F	Signif.
ANIM	6	0.1140439	0.1900732E-01	4.380	0.00836
TEMPO	3	0.2568949E-01	0.8563162E-02	1.973	0.15866
Linear R ² =0.31	1	0.8045158E-02	0.8045158E-02	1.854	0.19219
Quadrat. R ² =0.52	1	0.5226450E-02	0.5226450E-02	1.204	0.28869
Cúbico R ² =1.00	1	0.1241788E-01	0.1241788E-01	2.862	0.11010
Resíduo	16	0.6943273E-01	0.4339545E-02		

Coeficiente de Variação = 6.621

T U K E Y

Variável = ADV (0.4339545E-02)

ANIM Dados Médias Comparações 5%

2	2	1.0672	A
5	4	1.0670	A

6	4	1.0349	A
1	4	1.0347	A
7	4	0.9791	A
4	4	0.9337	A
3	4	0.8777	A

 Q(.050, 16)= 4.740

PDV

Fontes de Variação	G.L.	Soma de Quadrado	Quadrado Médio	F	Signif.
ANIM	6	0.1614817	0.2691362E-01	5.556	0.00279
TEMPO	3	0.2407279E-01	0.8024263E-02	1.657	0.21620
Linear R ² =0.00	1	0.5584862E-04	0.5584862E-04	0.012	*****
Quadrat. R ² =0.79	1	0.1907906E-01	0.1907906E-01	3.939	0.06461
Cúbico R ² =1.00	1	0.4937876E-02	0.4937876E-02	1.019	0.32769
Resíduo	16	0.7750384E-01	0.4843990E-02		

Coeficiente de Variação = 7.208

T U K E Y

Variável = PDV (0.4843990E-02)

ANIM Dados Médias Comparações 5%

2	2	1.0392	A
6	4	1.0344	A
5	4	1.0095	A
1	4	1.0027	A
7	4	0.9921	A
4	4	0.9069	A B
3	4	0.8053	B

 $Q(.050, 16) = 4.740$

Procedimento = Análise para modelos lineares

Objetivo = Análise de variância

Dependentes = ALL PLL

Independentes= ANIM TEMPO

Estatísticas Simples

Observações Perdidas = 0

Observações Válidas = 28

Distribuição dos Dados

Efeito	Identificação	Dados
ANIM	1	4
ANIM	2	4
ANIM	3	4
ANIM	4	4
ANIM	5	4
ANIM	6	4
ANIM	7	4
TEMPO	0	7
TEMPO	1	7
TEMPO	2	7
TEMPO	3	7

Nome	Média	Desvio
ALL	0.9877943	0.1004650
PLL	0.9462461	0.1918755

Determinante = 0.5468750E-01

Médias Estimadas

Variável Dependente	Efeito	Classes	Obser.	Médias Estimadas	Constantes
ALL	Média		28	0.9877943	0.9877943

0.1315490E-01					
ALL ANIM	1	4	1.102373	0.1145788	
0.3480460E-01					
ALL ANIM	2	4	1.036827	0.4903265E-01	
0.3480460E-01					
ALL ANIM	3	4	0.8648949	-0.1228993	
0.3480460E-01					
ALL ANIM	4	4	0.9194814	-0.6831288E-01	
0.3480460E-01					
ALL ANIM	5	4	1.030995	0.4320057E-01	
0.3480460E-01					
ALL ANIM	6	4	0.9864196	-0.1374698E-02	
0.3480460E-01					
ALL ANIM	7	4	0.9735691	-0.1422512E-01	
0.3480460E-01					
ALL TEMPO	0	7	1.000000	0.1220575E-01	
0.2630980E-01					
ALL TEMPO	1	7	0.9361227	-0.5167155E-01	
0.2630980E-01					
ALL TEMPO	2	7	0.9799862	-0.7808100E-02	
0.2630980E-01					
ALL TEMPO	3	7	1.035068	0.4727390E-01	
0.2630980E-01					
PLL Média		28	0.9462461	0.9462461	
0.3650777E-01					
PLL ANIM	1	4	1.012268	0.6602228E-01	
0.9659048E-01					
PLL ANIM	2	4	1.021055	0.7480942E-01	
0.9659048E-01					
PLL ANIM	3	4	0.9242793	-0.2196677E-01	

0.9659048E-01					
PLL ANIM	4	4	0.9518516	0.5605581E-02	
0.9659048E-01					
PLL ANIM	5	4	1.016660	0.7041396E-01	
0.9659048E-01					
PLL ANIM	6	4	0.9705561	0.2431004E-01	
0.9659048E-01					
PLL ANIM	7	4	0.7270515	-0.2191945	
0.9659048E-01					
PLL TEMPO	0	7	1.000000	0.5375395E-01	
0.7301554E-01					
PLL TEMPO	1	7	0.9517741	0.5528044E-02	
0.7301554E-01					
PLL TEMPO	2	7	0.9653741	0.1912804E-01	
0.7301554E-01					
PLL TEMPO	3	7	0.8678360	-0.7841003E-01	
0.7301554E-01					

Análise de Variância

ALL

Fontes de Variação	G.L.	Soma de Quadrado	Quadrado Médio	F	Signif.
ANIM	6	0.1494957	0.2491596E-01	5.142	0.00308
TEMPO	3	0.3580302E-01	0.1193434E-01	2.463	0.09560
Linear R ² =0.22	1	0.7777433E-02	0.7777433E-02	1.605	0.22133
Quadrat. R ² =0.91	1	0.2476480E-01	0.2476480E-01	5.111	0.03640
Cúbico R ² =1.00	1	0.3260786E-02	0.3260786E-02	0.673	*****
Resíduo	18	0.8721793E-01	0.4845441E-02		

Coeficiente de Variação = 7.047

T U K E Y

Variável = ALL (0.4845441E-02)

ANIM Dados Médias Comparações 5%

1	4	1.1024	A
2	4	1.0368	A B
5	4	1.0310	A B
6	4	0.9864	A B C
7	4	0.9736	A B C
4	4	0.9195	B C
3	4	0.8649	C

 Q(.050, 18)= 4.670 Dms = 0.1625

PLL

Fontes de Variação G.L. Soma de Quadrado Quadrado Médio F Signif.

ANIM	6	0.2562588	0.4270979E-01	1.144	0.37738
TEMPO	3	0.6603842E-01	0.2201281E-01	0.590	*****
Linear R ² =0.78	1	0.5131218E-01	0.5131218E-01	1.375	0.25625
Quadrat. R ² =0.84	1	0.4255457E-02	0.4255457E-02	0.114	*****
Cúbico R ² =1.00	1	0.1047078E-01	0.1047078E-01	0.281	*****
Resíduo	18	0.6717399	0.3731888E-01		

Coeficiente de Variação = 20.416

