

# UTILIZAÇÃO DO MALEATO DE ENALAPRIL, FUROSEMIDA, ESPIRONOLACTONA E SUAS ASSOCIAÇÕES EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL

CLINICAL EVALUATION OF ENALAPRIL MALEATE, FUROSEMIDE AND SPIRONOLACTONE USAGE IN DOGS WITH DEGENERATIVE DISEASE OF THE MYXOMATOUS MITRAL VALVE

R. P. FRANCO<sup>1</sup>; T. CHAMPION<sup>1</sup>; J. P. E. PASCON<sup>1</sup>; G. B. P. NETO<sup>1</sup>;  
D. P. JUNIOR<sup>1</sup>; A. A. CAMACHO<sup>1\*</sup>

## RESUMO

Devido à prevalência de cães portadores da doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMVM) realizou-se uma investigação clínica da eficácia de diferentes protocolos terapêuticos a base de maleato de enalapril, furosemida, espirolactona e suas associações, em cães com DDMVM pertencentes à classe funcional II da insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Para tanto, utilizaram-se 20 cães distribuídos em dois grupos (n=10), com o primeiro recebendo maleato de enalapril (0,5mg/kg) e furosemida (2mg/kg) e o segundo, maleato de enalapril associado à espirolactona (1mg/kg) e furosemida, administrados uma vez ao dia durante 56 dias. Os cães foram avaliados em quatro momentos quanto aos sinais clínicos, avaliações radiográficas, eletrocardiográficas, ecodopplercardiográficas e aferição da pressão arterial. Entretanto, em relação aos parâmetros hematológicos e bioquímico-séricos, que incluíram mormente as concentrações séricas da enzima conversora da angiotensina (ECA) e aldosterona, estas foram executadas no início e ao final do experimento. Os resultados obtidos caracterizaram-se animais portadores de sopro foco mitral grau III a V/VI com redução dos sinais clínicos após administração das terapias. Os exames laboratoriais revelaram redução significativa ( $p<0,01$ ) dos valores de ECA e aldosterona em ambos os grupos. Ao exame radiográfico observou-se reduções significativas ( $p<0,05$ ) nos valores VHS e na variável onda Pms do eletrocardiograma nos grupos. Outrossim, o ecodopplercardiograma evidenciou diminuição significativa ( $p<0,05$ ) dos DIVEd/s, ESIVd/s, relação AE/Ao, FEC% e na velocidade da regurgitação válvula mitral. Portanto, os resultados evidenciaram efetividade dos protocolos terapêuticos utilizados, principalmente com associação à espirolactona.

**PALAVRAS-CHAVE:** Degeneração mixomatosa. Válvula mitral. Caninos.

## SUMMARY

Severe degenerative myxomatous mitral valve disease (DDMMV) is a common condition in dogs. Therefore, a clinical study was conducted to determine the effectiveness of different treatment protocols based on enalapril maleate, furosemide, spironolactone, and their associations, to treat dogs with DDMMV belonging to functional class II congestive heart failure (CHF). For this purpose, 20 dogs were divided into two groups (n = 10), where the first received enalapril maleate (0.5 mg/kg) and furosemide (2 mg/kg) and the second enalapril maleate spironolactone (1 mg/kg) and furosemide, administered once a day for 56 days. The dogs were evaluated four different times regarding clinical signs, radiographic, electrocardiographic, echocardiographic and blood pressure. However, hematological and biochemical-serum, which included mainly serum concentrations of angiotensin converting enzyme (ACE) and aldosterone, were implemented at the beginning and end of the experiment. The results were characterized by animals with mitral murmur grade III to V/VI with reduced clinical signs after administration of therapeutic protocols. Laboratory tests revealed significant reduction ( $p<0.01$ ) for values of ACE and aldosterone in both groups. The radiographic examination showed significant reductions ( $p<0.05$ ) in VHS and variable wave Pms ECG in both groups. Moreover, the Doppler echocardiography showed significant decrease ( $p<0.05$ ) variables LVD d/s IVS d/s, mean LA/Ao, FS% and the speed of mitral valve regurgitation. Therefore, the analysis of the results showed the effectiveness of treatment protocols used, especially when combined with spironolactone.

**KEY-WORDS:** Myxomatous degeneration. Mitral valve. Canines

<sup>1</sup>Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, UNESP, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, S/N – CEP 14884-900, Jaboticabal-SP, Brasil. \*Autor para correspondência: [camacho@fcav.unesp.br](mailto:camacho@fcav.unesp.br)

## INTRODUÇÃO

Um grande desafio da cardiologia veterinária atualmente é adequar e pesquisar novos protocolos terapêuticos, para o controle da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) decorrente da doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMVM). Doença esta, caracterizada por acometer cães idosos e raças de pequeno porte (DETWEILER e PATTERSON, 1965; BUCHAMAN, 1997), com os sinais clínicos derivados da ativação dos mecanismos compensatórios da ICC (O' GRADY, 1997; KITTLESON, 1998; MUCHA, 2007). Além do diagnóstico fundamentado na anamnese e exame físico, com o paciente apresentando sopro sistólico em foco mitral, com a intensidade do som graduado conforme o grau da insuficiência valvular (KITTLESON, 2006), bem como na realização dos exames laboratoriais, radiográficos, eletrocardiográficos, ecodopplercardiográfico e aferição da pressão arterial (TILLEY, 1992; BOON, 1998; MUZZI *et al.* 1999).

Na DDMVM, o paciente é estadiado quanto às classes funcionais da ICC conforme ISACHC (1995), iniciando-se assim, a terapêutica mais adequada. Neste caso, indica-se a utilização do maleato de enalapril, um agente vasodilatador e inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) (KITAGAWA *et al.* 1997; KEENE E RUSH, 1997; ETTINGER *et al.* 1998), associado ou não à furosemida, um diurético de alça (JACKSON, 1996; KEENE & RUSH, 1997; PEREIRA, 1996; KOGICA, 1999). Além desta associação, hoje em dia tem-se adicionada a espironolactona, um diurético poupador de potássio e antagonista competitivo dos receptores da aldosterona nas cardiopatias não responsivas à terapia convencional (DIBARTOLA *et al.* 2000; RAMIRES E PALANCA, 2001). A associação da espironolactona ao maleato de enalapril tem demonstrado benefícios clínicos em pacientes cardiopatas humanos e nos cães com a valvulopatia estudada (MARCY *et al.*, 2006; ORTEGA & GÓMEZ, 2007).

Assim, partindo da hipótese que cães com DDMVM apresentam aumentos de pré-carga e pós-carga e que os protocolos terapêuticos a base de vasodilatadores e diuréticos poderão produzir melhora clínica ao quadro de ICC, buscou-se investigar protocolos terapêuticos a base de maleato de enalapril, furosemida e espironolactona e suas associações, no sentido de trazer maior e melhor qualidade de sobrevivência aos cães. As avaliações serão efetuadas por meio do estudo das variáveis clínicas, laboratoriais, radiográficas, eletrocardiográficas, ecodopplercardiográficas e da aferição da pressão arterial, antes e após a administração dos protocolos terapêuticos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do estudo em tela, foram utilizados vinte cães portadores naturais da degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMVM)

classe funcional II da ICC, caracterizados pela presença de sinais clínicos e alterações nos exames complementares, conforme a classificação do ISACHC (1995). O diagnóstico fundamentou-se por meio da resenha, história clínica, exame físico e exames complementares como: hematológico, bioquímico sérico, eletrocardiograma, radiografia, ecodopplercardiograma e aferição da pressão arterial. Foram excluídos os cães com disfunções gastrointestinais, hepáticas e renais, de modo a evitar interferências quanto à absorção, metabolização e excreção dos fármacos a serem avaliados.

A inclusão dos pacientes nos diferentes protocolos terapêuticos era previamente estabelecida, conforme a sua ordem no atendimento clínico. Assim, os animais foram aleatoriamente selecionados em dois grupos discriminados abaixo:

- **G1:** composto por dez cães apresentando ICC classe funcional II, os quais receberam maleato de enalapril, na dose de 0,5mg/kg e 2mg/kg de furosemida, ambos uma vez ao dia e administrados via oral.

- **G2:** composto por dez cães apresentando ICC classe funcional II, os quais receberam maleato de enalapril e espironolactona associados, nas dosagens de 0,5mg/kg e 1mg/kg respectivamente, juntamente com 2 mg/kg de furosemida, todos administrados uma vez ao dia, por via oral.

Cada animal foi avaliado clinicamente quatro vezes, durante o período de 56 dias, compreendendo entre a primeira visita (T0) e após de instituída a terapia (T14 - T28 e T56 dias). Além disso, os proprietários foram orientados a fornecerem uma alimentação com teor de sódio reduzido, conforme o hábito alimentar dos pacientes.

Foram obtidas por meio de questionamento aos proprietários, informações sobre as condições gerais do animal, a ocorrência dos sinais clínicos e a resposta das terapêuticas empregadas. Além disso, os exames físicos foram sempre realizados pela mesma pessoa e, caso algum animal descompensa-se clinicamente, o mesmo seria tratado e excluído do estudo.

As avaliações hematológicas e bioquímicas séricas foram mensuradas antes (T0) e 56 dias (T56) após a administração dos protocolos terapêuticos, como as concentrações séricas de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), uréia, creatinina, proteínas plasmáticas totais (PT) e albumina, obtidas por meio de espectrofotometria utilizando-se kits disponíveis comercialmente (THRALL *et al.*, 2007). Já os valores séricos de sódio e potássio, foram mensurados pelo método de fotometria (KEENE & RUSH, 1997), os de aldosterona pelo método de radioimunoensaio em duplicata, enquanto que os valores da ECA foram obtidos pelo método enzimático simplificado (SILVA, 2006).

Para a realização do diagnóstico definitivo, efetuaram-se radiografias obtidas nas posições lateral direita e dorso-ventral, procurando-se observar a cardiectasia quando a soma do *Vertebral Heart System (VHS)* era superior a 10,5 corpos vertebrais (BUCHANAN & BUCHELER, 1995). Por sua vez, para realização do eletrocardiograma foi utilizado um

aparelho computadorizado<sup>1</sup>, que permite a obtenção simultânea de seis derivações (DI, DII, DIII, aVL, aVF e aVR) na velocidade de 50 mm/segundo, calibrado para 1 mV igual a um centímetro, permitindo a obtenção do traçado eletrocardiográfico com posterior interpretação (TILLEY, 1992; WOLF *et al.*, 2000).

Quanto à determinação das pressões arteriais sistólica, média e diastólica, estas foram obtidas por método não-invasivo, utilizando um aparelho oscilométrico<sup>2</sup>. Já na ecodopplercardiografia<sup>3</sup>, foram analisadas as variáveis ecocardiográficas a partir do Modo M: diâmetro interno do ventrículo direito (DIVD), diâmetro interno do ventrículo esquerdo (DIVE), espessura do septo interventricular (ESIV) e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVE), sendo todas as referidas variáveis verificadas no fim da diástole (d) e no final da sístole (s). Também foram verificados os espessamentos fracionais do septo interventricular (SIV%) e da parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE%), as frações de ejeção (FEJ%) e de encurtamento (FEC%), os diâmetros aórtico (Ao) e atrial esquerdo (AE), e a relação AE/Ao. Na avaliação do Doppler pulsado do fluxo transmitral, foram mensurados os picos de velocidade do enchimento ventricular esquerdo rápido (PVOE), lento (PVOA) e a relação entre ambos. Após direcionar a linha-cursor através da válvula mitral, o tempo integral da velocidade (FVI) do fluxo regurgitante mitral foi mensurado, utilizando-se o Doppler contínuo, juntamente com a velocidade de regurgitação da válvula mitral (BOON, 1998).

Os dados obtidos neste estudo foram analisados estatisticamente, com as variáveis correspondentes a evolução dos sinais clínicos, aplicou-se os testes não-paramétricos Exato de Fisher e Qui-quadrado, sendo considerado significativo o valor de  $p < 0,05$ . Além disso, comparando-se as variações ocorridas nas quatro consultas, entre os grupos G1 e G2, utilizando a análise de variância com medidas repetitivas em fatores grupo e tempo. O método estatístico utilizado para avaliar as variáveis significativas e a comparação duas a duas, foi o Teste de Tukey, com valor  $p < 0,05$  considerado significativo.

## RESULTADOS

As variáveis clínicas como coloração de mucosas, pulso femoral, frequência cardíaca e respiratória, temperatura retal e peso corporal, foram mensuradas em todas as avaliações clínicas realizadas, as quais não apresentaram variações estatísticas entre os grupos. Porém, ficou evidente a incidência da DDMVM em cão dentro da faixa etária dos 9 a 13 anos, pesando de 5 a 7 Kg, com predisposição racial para Poodle (52%), Pinscher (20%), Teckel (12%), Fox terrier (6%) e os sem raça definida (10%).

Durante a anamnese, os proprietários quando questionados inicialmente sobre os sinais clínicos da ICC, relataram a presença de tosse e cansaço fácil. Após a implantação dos protocolos terapêuticos em ambos os grupos, observou-se redução significativa ( $p < 0,05$ ) do cansaço fácil e no grau da tosse. Deve-se ressaltar ainda, a presença do colapso traqueal em doze animais, perpetuando sinal clínico de tosse.

No exame físico torácico, durante à auscultação, verificou-se sopro sistólico em foco mitral variando de grau III a V/VI, com ausência de comprometimento pulmonar em todos os animais avaliados.

Em relação aos exames laboratoriais, o eritograma e o leucograma não evidenciaram alterações significativas nos grupos estudados. Entretanto, no grupo G1, verificou-se aumento não significativo nos valores do hematócrito (Ht), hemácias (He), hemoglobina (Hb) e proteína plasmáticas totais (PT) após 56 dias da terapêutica. Quanto à bioquímica sérica, ambos os grupos apresentaram redução não significativa dos valores. Porém, os valores do K sérico demonstraram redução não significativa mais evidente no G1 quando comparado ao G2. Já as concentrações séricas ECA e aldosterona não mostraram diferenças significativas entre os grupos inicialmente (T0), com reduções significativas ( $p < 0,01$ ) ao final das avaliações (T56 dias) (Tabela 2).

Quanto à aferição das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), estas foram mensuradas em todos os cães, não evidenciando variações significativas em relação aos valores basais. Já na avaliação radiográfica foi observada reduções nos valores do *VHS* após os protocolos terapêuticos, mas de forma significativa ( $p < 0,05$ ) apenas no grupo G1 (Figura 3). No eletrocardiograma, verificou-se ao T0 um aumento na duração da onda Pms e do complexo QRSms em ambos os grupos, com a predominância do ritmo sinusal. Após 56 dias de terapêutica, uma redução significativa ( $p < 0,05$ ) destas variáveis foi observada nos dois grupos.

Por fim, no exame ecodopplercardiográfico, a comparação entre os grupos não demonstraram variações significativas. Entretanto, ao T0 ambos os grupos apresentavam aumento nos valores da ESIVd/s, DIVEd/s, AE/Ao e FEC%, conforme valores padronizados por BOON (1998). Aos 56 dias da terapêutica, evidenciou-se redução significativa ( $p < 0,05$ ) nas variáveis ESIVd/s, DIVEd/s, relação AE/Ao e na FEC% ( $p < 0,01$ ), com as demais, não apresentando variações significativas. No modo Doppler espectral, as variáveis não apresentaram diferenças significativas entre os grupos e durante os tempos de avaliação. Porém, a velocidade de regurgitação mitral de ambos os grupos apresentou redução significativa ( $p < 0,05$ ) aos 56 dias (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

A endocardiose da válvula mitral é uma afecção cardíaca que acomete raças caninas de pequeno porte (O'GRADY, 1997) com a incidência desta valvulopatia aumentando conforme a idade (DETWEILER e PATTERSON, 1965; BUCHAMAN,

<sup>1</sup> Módulo de aquisição de eletrocardiograma para computador modelo ECG-PC, Teb<sup>®</sup> - São Paulo - SP.

<sup>2</sup> DX 2710 - Dixtal<sup>®</sup> - Manaus - AM.

<sup>3</sup> 300S Pandion Vet - Pie Medical<sup>®</sup> Equipment - Maastricht - Holanda.

**Tabela 1** - Valores médios e análise de variância dos parâmetros ecodopplercardiográficos obtidos em grupos de cães (n=10) acometidos por Endocardiose de Válvula Mitral, com ICC classe funcional II, em quatro diferentes momentos de avaliação, de acordo com protocolos terapêuticos previamente estipulados. Unesp, Jaboticabal, SP (2009).

VARIÁVEIS	G1				G2				P		
	T0	T14	T28	T56	T0	T14	T28	T56	GRUPO	TEMPO	REFERÊNCIA
<b>DIVD</b>	0,5+/-0,16 <sup>Aa</sup>	0,52+/-0,17 <sup>Aa</sup>	0,48+/-0,16 <sup>Aa</sup>	0,43+/-0,18 <sup>Aa</sup>	0,43+/-0,17 <sup>Aa</sup>	0,40+/-0,15 <sup>Aa</sup>	0,40+/-0,16 <sup>Aa</sup>	0,35+/-0,21 <sup>Aa</sup>	0,359	0,363	0,4 a 0,6
<b>ESIVd</b>	0,93+/-0,28 <sup>Aa</sup>	0,80+/-0,23 <sup>Aa</sup>	0,80+/-0,13 <sup>Aa</sup>	0,79+/-0,17 <sup>Ba</sup>	0,75+/-0,19 <sup>Aa</sup>	0,64+/-0,20 <sup>Aa</sup>	0,62+/-0,22 <sup>Ba</sup>	0,60+/-0,20 <sup>Ba</sup>	0,051	0,045*	0,4 a 0,6
<b>DIVEd</b>	3,06+/-0,8 <sup>Aa</sup>	3,09+/-0,77 <sup>Aa</sup>	2,98+/-0,82 <sup>Aa</sup>	2,79+/-1,06 <sup>Ba</sup>	2,88+/-0,79 <sup>Aa</sup>	2,67+/-1,35 <sup>Aa</sup>	2,70+/-0,96 <sup>Aa</sup>	2,63+/-0,92 <sup>Aa</sup>	0,596	0,049*	1,6 a 2,8
<b>PLVEd</b>	0,73+/-0,16 <sup>Aa</sup>	0,74+/-0,22 <sup>Aa</sup>	0,86+/-0,21 <sup>Aa</sup>	0,75+/-0,19 <sup>Aa</sup>	0,72+/-0,24 <sup>Aa</sup>	0,70+/-0,11 <sup>Aa</sup>	0,72+/-0,17 <sup>Aa</sup>	0,71+/-0,19 <sup>Aa</sup>	0,771	0,281	0,4 a 0,6
<b>ESIVs</b>	1,32+/-0,28 <sup>Aa</sup>	1,27+/-0,29 <sup>Aa</sup>	1,26+/-0,42 <sup>Aa</sup>	1,18+/-0,38 <sup>Ba</sup>	1,57+/-0,27 <sup>Aa</sup>	1,05+/-0,31 <sup>Aa</sup>	1,05+/-0,28 <sup>Aa</sup>	1,01+/-0,21 <sup>Ba</sup>	0,119	0,039*	0,6 a 1,0
<b>DIVEs</b>	1,83+/-0,55 <sup>Aa</sup>	1,74+/-0,47 <sup>Aa</sup>	1,71+/-0,51 <sup>Aa</sup>	1,79+/-0,67 <sup>Aa</sup>	1,7+/-0,58 <sup>Aa</sup>	1,72+/-0,78 <sup>Aa</sup>	1,71+/-0,87 <sup>Aa</sup>	1,57+/-0,54 <sup>Ba</sup>	0,906	0,049*	0,8 a 1,6
<b>PLVEs</b>	1,02+/-0,23 <sup>Aa</sup>	1,15+/-0,26 <sup>Aa</sup>	1,15+/-0,20 <sup>Aa</sup>	1,0+/-0,20 <sup>Aa</sup>	1,06+/-0,34 <sup>Aa</sup>	1,11+/-0,27 <sup>Aa</sup>	1,11+/-0,35 <sup>Aa</sup>	1,09+/-0,18 <sup>Aa</sup>	0,642	0,249	0,6-1,0
<b>SIV%</b>	46,4+/-30 <sup>Aa</sup>	61,1+/-33,08 <sup>Aa</sup>	59,4+/-64,57 <sup>Aa</sup>	68,1+/-43,87 <sup>Aa</sup>	68,6+/-39,89 <sup>Aa</sup>	87,4+/-90,53 <sup>Aa</sup>	91,8+/-48,84 <sup>Aa</sup>	68,33+/-56,58 <sup>Aa</sup>	0,282	0,23	34-73,2
<b>PLVE%</b>	44+/-41,13 <sup>Aa</sup>	63,8+/-50,24 <sup>Aa</sup>	30,8+/-14,65 <sup>Aa</sup>	45+/-23,51 <sup>Aa</sup>	54,4+/-43,37 <sup>Aa</sup>	58,1+/-17,58 <sup>Aa</sup>	55,6+/-46,61 <sup>Aa</sup>	39,8+/-19,61 <sup>Aa</sup>	0,439	0,202	45,70-75,90
<b>FEJ%</b>	76,5+/-10,5 <sup>Aa</sup>	78,2+/-6,3 <sup>Aa</sup>	73,5+/-8,27 <sup>Aa</sup>	71,6+/-13,07 <sup>Aa</sup>	79,1+/-10,87 <sup>Aa</sup>	78+/-5,57 <sup>Aa</sup>	72,8+/-8,53 <sup>Aa</sup>	71,3+/-3,83 <sup>Aa</sup>	0,77	0,913	40-100
<b>FEC%</b>	43+/-7,65 <sup>Aa</sup>	46+/-6,28 <sup>Aa</sup>	41,6+/-7,50 <sup>Aa</sup>	39,9+/-7,14 <sup>Ba</sup>	48+/-6,96 <sup>Aa</sup>	40,5+/-5,94 <sup>Ba</sup>	45+/-8,64 <sup>Aa</sup>	41,4+/-4,47 <sup>Ba</sup>	0,788	0,0001*	28-35
<b>Ao</b>	1,4+/-0,50 <sup>Aa</sup>	1,4+/-0,29 <sup>Aa</sup>	1,35+/-0,34 <sup>Aa</sup>	1,46+/-0,42 <sup>Aa</sup>	1,23+/-0,26 <sup>Aa</sup>	1,24+/-0,26 <sup>Aa</sup>	1,24+/-0,31 <sup>Aa</sup>	1,24+/-0,33 <sup>Aa</sup>	0,29	0,416	0,8-1,3
<b>AE</b>	2,73+/-0,59 <sup>Aa</sup>	2,62+/-0,64 <sup>Aa</sup>	2,52+/-0,58 <sup>Aa</sup>	2,57+/-1,45 <sup>Aa</sup>	2,42+/-1,19 <sup>Aa</sup>	2,17+/-0,82 <sup>Aa</sup>	2,25+/-0,90 <sup>Aa</sup>	2,29+/-0,98 <sup>Aa</sup>	0,474	0,245	0,8-1,8
<b>Ao/AE</b>	2,4+/-0,54 <sup>Aa</sup>	2,0+/-0,52 <sup>Aa</sup>	1,8+/-0,55 <sup>Aa</sup>	1,8+/-0,40 <sup>Ba</sup>	2,2+/-0,58 <sup>Aa</sup>	1,85+/-0,75 <sup>Aa</sup>	1,9+/-0,81 <sup>Aa</sup>	1,9+/-0,89 <sup>Ba</sup>	0,127	0,041*	1,3
<b>PVOE</b>	0,9+/-0,30 <sup>Aa</sup>	0,94+/-0,30 <sup>Aa</sup>	1,05+/-0,31 <sup>Aa</sup>	1,01+/-0,29 <sup>Aa</sup>	0,83+/-0,21 <sup>Aa</sup>	0,91+/-0,28 <sup>Aa</sup>	0,89+/-0,27 <sup>Aa</sup>	0,85+/-0,26 <sup>Aa</sup>	0,877	0,319	59-118
<b>PVOA</b>	0,69+/-0,23 <sup>Aa</sup>	0,63+/-0,12 <sup>Aa</sup>	0,80+/-0,23 <sup>Aa</sup>	0,71+/-0,21 <sup>Aa</sup>	0,77+/-0,26 <sup>Aa</sup>	0,61+/-0,33 <sup>Aa</sup>	0,72+/-0,25 <sup>Aa</sup>	0,71+/-0,48 <sup>Aa</sup>	0,407	0,488	33-93
<b>AO/OE</b>	1,39+/-0,43 <sup>Aa</sup>	1,42+/-0,28 <sup>Aa</sup>	1,41+/-0,31 <sup>Aa</sup>	1,39+/-0,31 <sup>Aa</sup>	1,37+/-0,48 <sup>Aa</sup>	1,68+/-0,54 <sup>Aa</sup>	1,33+/-0,21 <sup>Aa</sup>	1,59+/-0,62 <sup>Aa</sup>	0,637	0,191	1,04 -2,42
<b>FVI</b>	0,13+/-0,22 <sup>Aa</sup>	0,13+/-0,03 <sup>Aa</sup>	0,12+/-0,03 <sup>Aa</sup>	0,12+/-0,03 <sup>Aa</sup>	0,10+/-0,03 <sup>Aa</sup>	0,10+/-0,03 <sup>Aa</sup>	0,12+/-0,03 <sup>Aa</sup>	0,11+/-0,03 <sup>Aa</sup>	0,877	0,064	0,09
<b>V. Reg.</b>	5,23+/-0,97 <sup>Aa</sup>	4,89+/-0,56 <sup>Aa</sup>	4,65+/-0,89 <sup>Aa</sup>	4,57+/-0,80 <sup>Ba</sup>	5,57+/-0,50 <sup>Aa</sup>	5,15+/-0,67 <sup>Aa</sup>	4,95+/-0,87 <sup>Aa</sup>	4,93+/-0,44 <sup>Ba</sup>	0,05	0,048*	4,7 a 5,9

\*  $P < 0,05$  – Diferença significativa a 5%; +  $P < 0,01$  – Diferença significativa a 1%;

A=médias seguidas pela mesma letra maiúscula não diferem entre si pelo Teste de Tukey, na análise variância Tempo.

a= médias seguidas pela mesma letra minúscula não diferem entre si pelo Teste de Tukey, na análise variância Grupo.

**Tabela 2.** Valores médios e análise de variância das concentrações da ECA e Aldosterona obtidas em grupos de cães acometidos por Endocardiose de Válvula Mitral, com ICC classe II (n=10), em dois diferentes momentos de avaliação, de acordo com protocolos terapêuticos previamente estipulados. Unesp, Jaboticabal, SP (2009).

VARIÁVEL	G1 (n=10)		G2 (n=10)		P		
	T0	T56	T0	T56	GRUPO	TEMPO	Referência
ECA *(U/L)	354,7+/-56,88 <sup>Aa</sup>	153,5+/-53,5 <sup>Ba</sup>	336,1+/-54,62 <sup>Aa</sup>	141,5+/-48,28 <sup>Ba</sup>	0,498	0,0001 <sup>+</sup>	239 - 299
ALDOSTERONA** (pg/mL)	82,87+/-68,32 <sup>Aa</sup>	26,59+/-40,42 <sup>Ba</sup>	111,7+/-85,33 <sup>Aa</sup>	19,62+/-37,07 <sup>Ba</sup>	0,656	0,0001 <sup>+</sup>	5-345

\*  $P < 0,05$  – Diferença significativa a 5%; +  $P < 0,01$  – Diferença significativa a 1%;

A=médias seguidas pela mesma letra maiúscula não diferem entre si pelo Teste de Tukey, na análise variância Tempo.

a= médias seguidas pela mesma letra minúscula não diferem entre si pelo Teste de Tukey, na análise variância Grupo.

Referência: \* B.E.T. Laboratories – Endocrinologia Veterinária (Michigan States University, University of California - UCDavis.); \*\*Silva, R. R. Determinação da atividade sérica da enzima conversora da angiotensina por método enzimático simplificado – valores de referência para cães saudáveis e avaliação em insuficientes renais crônicos. 2006, 49f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias

1997). Os dados supracitados foram encontrados na presente pesquisa, com a faixa etária dos animais avaliados ficando entre nove a 13 anos, correlacionando a evolução da valvulopatia com a idade. Em relação ao porte racial, os animais caracterizam-se por raças de pequeno porte, com o peso vivo variando de 5 a 7kg, confirmando os achados descritos por Thusfields *et al.* (1985), Atkins (1995), O'Grady (1997) e Buchanan (1997).

Inicialmente, os cães de ambos os grupos apresentavam tosse de grau moderado a severo e fadiga, com posterior redução significativa nos graus e ausência do cansaço fácil após as terapêuticas, conforme relatado pelos proprietários ao final do estudo. Esses dados assemelharam-se aos descritos por Calvert (1991) e Hamlin *et al.* (1996), quando relataram a normalização da resposta ao exercício após a utilização dos inibidores da eca em cães com a mesma valvulopatia estudada. Atribuindo esta melhora à redução na pré e pós-carga cardíaca, e na sobrecarga atrial esquerda (ROTH, 1993; SISSON, 1991; PEREIRA *et al.*, 2005). Alguns animais eram portadores de colapso traqueal levando ao aparecimento de espirros reversos, caracterizado pelos proprietários como tosse de grau leve. Justificando com isso, o desenvolvimento concomitante do colapso traqueal em cães portadores da endocardiose de válvula mitral, principalmente nas raças condrodistróficas (KITTLESON, 1998; SISSON & KITTLESON, 1999).

Na auscultação torácica dos cães avaliados, observou-se ausência do comprometimento pulmonar com a presença de sopro holossistólico em foco mitral de grau III a V/VI, conforme caracterizado por Kittleson (2006) quando referiu o aumento no grau da regurgitação valvular com a evolução da cardiopatia.

O eritrograma mensurado aos 56 dias de terapia revelou aumento não significativo das variáveis Ht, He, Hb e PT, nos cães que receberam maleato de enalapril e furosemida (G1). Fato este oriundo da diurese promovida pela furosemida, um potente diurético de alça, que leva a diminuição do volume circulatório e como consequência, a hemoconcentração sérica (PEREIRA, 1996; JACKSON, 1996). Contudo, os bioquímicos séricos (ALT, FA, creatinina, uréia e albumina) não demonstraram alterações que indicassem efeitos deletérios nas funções renais (TEXTOR, 1997) e hepáticas, demonstrando segurança das terapêuticas administradas, como descrito anteriormente por Haggstron *et al.* (1996) e Atkins *et al.* (2002), quando avaliaram a utilização do maleato de enalapril e furosemida em cães com a mesma valvulopatia estudada. Os valores dos íons sódio e potássio séricos reduziram de forma não significativa apenas no grupo que fez a utilização do maleato de enalapril e furosemida (ATKINS *et al.*, 2002; PEREIRA *et al.*, 2005), fato explicado pelo aumento na diurese através da excreção dos íons sódio, potássio e água, provocada pela furosemida. Porém, com a inclusão da espirolactona na terapêutica (G2), o intuito foi prevenir a hipocalemia provocada pelos diuréticos de alça estabilizando os valores séricos dos íons potássio e aumentar discretamente a diurese através da inibição da ligação da aldosterona aos seus

receptores, como observado no estudo em tela e igualmente por Marcy *et al.* (2006).

Em relação aos valores séricos da ECA quando comparados entre os grupos, os mesmos demonstraram semelhanças sugerindo que ambos os grupos pertencem à mesma classe funcional da ICC. Contudo, seus valores estavam acima dos preconizados para espécie canina (SILVA, 2006) no T0, justificado pela ativação do SRAA em relação ao desenvolvimento dos sinais clínicos da ICC. Após as administrações dos protocolos terapêuticos, observou-se redução significativa nos valores, sugerindo à ação farmacológica sobre o SRAA com a redução da pré-carga, levando a melhora clínica dos pacientes. Assim, como descrito por Hall e Kalberg (1986) quando referiram-se ao benefício do maleato de enalapril na fase aguda da ICC com a redução dos valores séricos de angiotensina II e aldosterona. Quanto aos valores de aldosterona, os resultados também demonstraram semelhantes entre os grupos, com posterior redução significativa dos valores após as terapias administradas, justificando novamente a ação dos fármacos frente ao SRAA (WATKINS *et al.*, 1976; HAGGSTRONS *et al.*, 1996; TIDHOLM *et al.*, 2001). Nos animais que receberam a espirolactona associada à terapia (G2), a redução nos valores da aldosterona foi significativa e expressiva, devido o diminuição na ativação do SRAA com a inibição de sua ação nos receptores, levando a prevenção da hipocalemia (MARCY *et al.*, 2006; ORTEGA e GÓMEZ, 2007). Esses dados em conjunto sugerem utilizar os valores séricos da ECA e aldosterona como fatores prognósticos da ICC, como citou O'Sullivan *et al.* (2007) em relação a aldosterona com a morte súbita.

Neste ensaio, os valores da pressão arterial não apresentaram variações significativas entre grupos e nem tampouco durante toda a avaliação, descartando o desenvolvimento da hipotensão arterial nos protocolos terapêuticos estudados, similarmente descritos por Pereira (1996), Kitagama *et al.* (1997) e Pereira *et al.* (2005).

Por outro lado, na avaliação radiográfica, os valores de *VHS* estavam aumentados nos grupos ao T0, diferindo dos resultados citados por Soares *et al.* (2004) quando encontraram cardiectasia apenas em alguns animais com a mesma valvulopatia e classe funcional estudada. Entretanto, a redução dos valores *VHS* após as terapias foram observadas, mas apenas de forma significativa no grupo G1, sugerindo o remodelamento muscular cardíaco com a redução na pré e pós-carga. Quanto à caracterização do ECG, os grupos ao T0 apresentavam aumento na duração das ondas P e complexos QRS, sugerindo sobrecarga atrial e ventricular esquerda (WOLF *et al.*, 2000; KITTLESON, 2006; MUCHA, 2007). Com posterior redução significativa nos valores com a ausência de distúrbios do ritmo cardíaco ao final da avaliação (RIPKEN E DEINERT, 2002; PEREIRA *et al.*, 2005). Dados estes, que diferiram novamente dos descrito por Soares *et al.* (2005) quanto à eletrocardiografia.

No exame ecodopplercardiográfico foi observado inicialmente, aumento nas variáveis relacionadas às dimensões do ventrículo esquerdo, na FEC%, AE e na

relação AE/Ao (BOON, 1998; KIENLE E THOMAZ, 2004; BORGARELLI et al., 2007). Posteriormente as terapêuticas, observou-se a redução significativa nas variáveis ESIVd/s, DIVED/s, AE e relação AE/Ao, sugerindo uma remodelação ventricular e atrial esquerda através da redução do volume diastólico e sistólico final, promovidos pela redução na pré e pós-carga cardíaca (SISSON, 1991; ROTH, 1993; SEARLE, 1997; BILLER *et al.*, 1998; MORI *et al.*, 2000; DOMENECH et al., 2002; FIRME E PETRIC, 2002). Quanto à FEC%, os valores eram superiores aos 40% (KIENLE E THOMAZ, 2004; KITTLESON, 2006), indicando a hiperinesia ventricular devido ativação mecanismo de *Frank Starling*, com posterior redução após as terapêuticas estudadas (BORGARELLI et al., 2007). No Doppler espectral, a redução significativa na velocidade de regurgitação mitral após as terapêuticas sugeriram a redução na pressão intraventricular através da diminuição da pré e pós-carga, demonstradas através da redução FEC%, FEJ% e nos diâmetros ventriculares esquerdo. Contudo, a redução na velocidade não pode ser correlacionada diretamente com volume regurgitado (KIENLE E THOMAZ, 2004).

## CONCLUSÕES

Nas condições em que foram realizadas diversas fases deste estudo científico e após análise, interpretação e discussão de seus resultados, pode-se concluir que os protocolos terapêuticos a base de maleato de enalapril, furosemida, espironolactona, e suas associações demonstraram durante o período de 56 dias de avaliação, benefícios no controle do quadro clínico da ICC, ausência de efeitos deletérios das funções renais e hepáticos com a manutenção dos níveis de potássio sérico com a adição da espironolactona na terapêutica. Além disso, sugere-se a utilização das concentrações séricas da ECA e aldosterona como indicadores do prognóstico clínico e na eficácia terapêutica, juntamente com as variáveis ecocardiográficas LVD, IVS, FS%, AE e AE / Ao, de cães portadores DDMVM, classe funcional II da ICC.

## REFERÊNCIAS

ATKINS, C. E. Acquired valvular insufficiency. In: MILLER, M. S., TILLEY, L. P. **Manual of Canine and Feline Cardiology**. 2º ed., Philadelphia: W. B. Saunders, 1995, p.129-44.

ATKINS, C. E., BROWN, A. W., COATS, J. R., CRAWFORD, M. A., DEFRANCESCO, T. C. EDWARDS, J., ET ALL. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca. v.21, n5, p.654-58, 2002.

BILLER, B., HORAUF, A., KRAFT, W. Treatment of mitral valve insufficiency in dogs with the ACE inhibitor enalapril. A clinical progress study.

**Medizinische Klinik (Praxis-Ausg.)**, Germany. v. 26, n. 1, p.21-31, 1998.

BOON, J. A. Acquired heart disease. In: BOON, J. A. **Manual of Veterinary Echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, cap 4, p.261-382

BORGARELLI, M., TARDUCCI, A., ZANATTA, R., HAGGSTROM, J. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia. v.21, n. 1, p.61-7, 2007

BUCHAMAN, J. W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Advances in Veterinary Science and Comparative**, New York. v.21, p.75-106, 1997

BUCHAMAN, J. W., BUCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine Heart size in radiographs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia. v.206, p.194-99, 1995

CALVERT, C. A. Effect of medical therapy on survival of patients with dilated cardiomyopathy. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia. v. 21, p. 919-30, 1991.

CAMACHO, A. A. **Estudo clínico, caracterização morfológica e quantitativa dos neurônios ganglionares atriais da faixa intercaval de cães com miocardiopatia dilatada congestiva idiopática**. 1996. 56f. Tese (livre Docência)- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 1996.

DETWEILER, D.; PATTERSON, D. The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. **Annals of the New York Academy of Science**, New York. v.127, p.481, 1965.

DIBARTOLA, S. P., DE MORAIS, H. S. A. Disorders of potassium: hypokalemia and hyperkalemia. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid Therapy in Small Animal Practice**. 2º ed. Philadelphia: W. B Saunders, 2000. p.83-107.

DOMENECH, O., BUSSADORI, C., PRADELLI, D. Echocardiographic prognostic indicators in mitral insufficiency patients. 2002. Disponível em [www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSA\\_VA\\_2002](http://www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSA_VA_2002). Acesso em 23/10/ 2007.

ETTINGER, S J., BENITZ, A. M., ERICSSON, G. F., et al. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The long-term investigation of veterinary enalapril (live) study group. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca. v. 213, p. 1573-1577, 1998.

- FIRM, I., PETRIC, A. D. Epidemiological study of myxomatous valvular disease – A retrospective study of 195 cases. 2002. Disponível em [www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSA\\_VA\\_2002](http://www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSA_VA_2002). Acesso em 23/10/ 2007.
- HALL, C., KALLBERG, B. E. Plasma concentrations of angiotensin II and aldosterone during acute left ventricular failure in the dog. Effect of converting enzyme inhibition. **Research in Experimental Medicine**, Berlin. v. 186, n. 5, p. 387-95, 1986
- HAMLIN, R. L., BENITZ, A. M., ERICSSON, G. F., CIFELLI, S., DAURIO, C. P. Effects of enalapril on exercise tolerance and longevity in dogs with heart failure produced by iatrogenic mitral regurgitation. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia. v. 2, n.10, p.85-7, 1996.
- HAGGSTRONS, J. HARSSON, K., KARLBERG, B. E., KVART, C. MADEJ, A., OLSSON, K. Effects of long-term treatment with enalapril on hidrolazine on the rennin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago. v. 57, n11, p.1645-52, 1996.
- JACKSON, E. K. Diuréticos. In: HARDMAN, J. G., MOLINOFF, P. B., GOODMAN, G. A. **As Bases Farmacológicas das Terapêuticas**. 9º ed. México: McGRAW-Hill. 1996, p.502-22.
- O'GRADY, M R. Cardiomiopatia valvular adquirida. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado Medicina Interna Veterinária**. 4º ed. São Paulo: Manole, 1997, p. 1316-37.
- KEENE, B. W., RUSH, J. E. Terapia da insuficiência cardíaca. In: ETTINGER, S. J. **Tratado Medicina Interna Veterinária**. São Paulo: Manole, 1997, p.1219-53.
- KIENLE, R. D.; THOMAS, W. P. Ecocardiografia. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Ultra-som Diagnóstico em Pequenos Animais**. 2º ed, São Paulo: ROCA, 2004, p.368-438.
- KITAGAWA, H., WAKAMIYA, H., KITOH, K. et al. Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. **The Journal of the Veterinary Medical Science**, Tokyo. v. 59, p. 513-20, 1997.
- KITTLESON, M. D., HAMLIN, R. L. Hydralazine therapy for severe mitral regurgitation in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca. v.179, n.9, p.903-5, 1981.
- KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON, M. D., KIENLE, R. D. **Small Animal Cardiovascular Medicine**. St. Louis: Mosby, 1998, p.297-318
- KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON, M. D. **Textbook of Cardiovascular Medicine**, 3º ed. em DVD, St. Louis: Mosby DVD, 2006, 52 pg
- KOGICA, M. M. Diuréticos. In: SPINOSA, M. M. GORNIK, S. L. BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1999, p.269-76
- MARCY, T. R., RIPLEY, T. C. Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure. **American Journal of Health System Pharmacy**, Bethesda. v.63, n1, p.49-58, 2006.
- MORI, Y., NAKAZAWA, M., TOMINATSU, H., MONIMA, K. Long-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart during growth: controlled pilot study. **Journal of the American College of Cardiology**, New York. v36, p.270-75, 2000.
- MUCHA, C. J. Insuficiência valvular mitral. In: BELERENIAN, G., MUCHA, C. J., CAMACHO, A. A. **Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales**, 2º ed., Buenos Aires, Inter.-Medica, 2007, p.261-73
- MUZZI, R. A. L., MUZZI, L. A. L., ARAUJO, R. B., PENA, J. L. B., NOGUEIRA, R. B. Diagnostico ecodopplercardiográfico na fíbrose crônica da válvula mitral em cão. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte. v. 51, n.6, p.1-6, 1999.
- O'SULLIVAN, M. L., O'GRADY, M. R., MINONS, S. L. Plasma big endothelin-I, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Dobermans pinchers and Doberman pinchers with dilated cardiomyopathy. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia. v.21, p.92-99, 2007.
- ORTEGA, M.; GÓMEZ, L. Comparación en el manejo de pacientes com degeneración mixomatosa mitral com enalapril e con la combinación enalapril-espironolactona. 2007. Disponível em "[www.cardiologiaveterinaria.com](http://www.cardiologiaveterinaria.com)". Acesso em 05/09/ 2008.
- PEREIRA, J. D. G. **Variações de parâmetros clínicos-laboratoriais de cães tratados com furosemida**. 1996, 71f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 1996.
- PEREIRA, P. M., CAMACHO, A. A., MORAIS, H. A. Tratamento da insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 57, p. 1-6, 2005.
- RAMIRES, E. Y., PALANCA, I. M. Manejo de la insuficiência cardíaca congestiva. In: BELERIAN, G.



- C., MUCHA, C. J. CAMACHO, A. A. **Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales**. 1º ed. Buenos-Aires: Inter.-Medica, 2001, p. 83-6
- RIPKEN, A.; DEINERT, M. A clinical trial about efficacy of pimobendan in comparison to enalapril in dogs with mitral valve endocardiosis. Part I: clinical, laboratory, radiologic and electrocardiographic results. 2002. Disponível em [www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSAVA\\_2002](http://www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSAVA_2002). Acesso em 23/10/ 2007.
- ROTH, A. L. Use of angiotensin-converting-inhibitor in dog with congestive heart failure. **Comparative Education Review**, Chicago. v.15, p.1240-44, 1993.
- SEARLE, A. Vasodilator: what they have to offer in management of congestive heart failure. **Australian Veterinary Practitioner**, Hurstville. v.17, n.1, p.11-20, 1987.
- SILVA, R. R. **Determinação da atividade sérica da enzima conversora da angiotensina por método enzimático simplificado – valores de referência para cães saudáveis e avaliação em insuficientes renais crônicos**. 2006, 49f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Jaboticabal, 2006
- SISSON, D. Evidence for or against the efficacy of afterload reducers for management of Heart failure in dogs. **The Veterinary Clinics of the North America Small Animal Practice**., Philadelphia. v.21, p.945-55, 1991.
- SOARES, E. C., LARSSON, M. H. M. A., PINTO, A. C. B. C. F. Aspectos radiográficos na doença valvular crônica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v34, n1, p.119-24, 2004
- SOARES, E. C., LARSSON, M. H. M. A., YANATO, R. J. Chronic valvular disease: correlation between clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte. v.57, n.4, 2005.
- TEXTOR, S. C. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Seminars in Nephrology**, Philadelphia. v.17, n.1, p.67-76, 1997.
- THRUSFIELD, M. V., AITKEN, C. G. G., DARKER, P. G. G. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford. v.26, p.709-17, 1985.
- TIDHOLM, A., HAGGSTRONS, J.; HANSSON, K. Effects of dilated cardiomyopathy on the rennin-angiotensin-aldosterone system, atrial peptide natriuretic activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago. v.62, n.6, p.961-67, 2001.
- TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3º Ed. Philadelphia: Lea & Febger, p. 470, 1992.
- TRHALL, M. A. et al. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Rocca, 2007.
- WATKINS, L. J., BUNTON, J. A., HABER, E., CANT, D. R. SMITH, F. W., BANGER, A. C. The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven. v.57, n6, p.1606-17, 1976.
- WEBER, K. T. Heart failure: lessons learned over the past 25 years. **Clinical Cardiology**, New York. v.18, p.23-30, 1995.
- WOLF, R. CAMACHO, A. A., SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte. v.52, n.6, 2000.