



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS - PB

DOENÇA DA VALVA MITRAL EM CÃES: REPERCUSSÕES
CARDIOVASCULAR E RENAL

VANESSA LIRA DE SANTANA

PATOS – PB
AGOSTO - 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS - PB

**DOENÇA DA VALVA MITRAL EM CÃES: REPERCUSSÕES
CARDIOVASCULAR E RENAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária.

VANESSA LIRA DE SANTANA

Orientador: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza

Co-orientadora: Profa. Dra. Felisbina Luisa Pereira Guedes Queiroga

PATOS – PB
AGOSTO – 2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

S232d Santana, Vanessa Lira de
Doença da valva mitral em cães: repercussões cardiovascular e vitral / Vanessa Lira de Santana. – Patos, 2016.
115f.

Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2016.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza”

“Coorientação: Profa. Dra. Felisbina Luisa Pereira G. Queiroga”

Referências.

1. Função cardíaca. 2. Função renal. 3. Marcadores séricos.
4. Endocardiose, 5. Canino. I. Título.

CDU 616:619

**DOENÇA DA VALVA MITRAL EM CÃES: REPERCUSSÃO
CARDIOVASCULAR E RENAL**

VANESSA LIRA DE SANTANA

Aprovada em 19/08/2016.

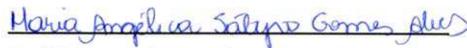
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária/CSTR/UFCG – Patos/PB
(Orientador)



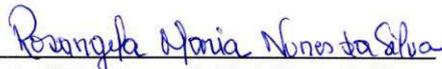
Prof.ª Dra. Clarissa Amorim Silva de Cordova
Universidade Federal do Tocantins/EMVZ/UFT – Araguaína/TO



Prof.ª Dra. Maria Angélica Sátyro Gomes Alves
Unidade Acadêmica de Odontologia/CSTR/UFCG – Patos/PB



Prof. Dr. Patrício Marques de Souza
Unidade Acadêmica de Ciência Médicas/CCBS/UFCG – Campina Grande/PB



Prof.ª Dra. Rosângela Maria Nunes da Silva
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária/CSTR/UFCG – Patos/PB

PATOS

2016

DEDICO

À “minha vó” *Jovelina Nilsinha Falcão, in memorian*, pela força, pelo exemplo de fé e devoção e pela firmeza de caráter. Saudades das nossas conversas, da sua risada e do seu amor.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”
(Simone de Beauvoir)

AGRADECIMENTOS

A Deus e meu anjo por me permitir terminar essa jornada. Obrigada por guiar meus pensamentos e ações, pela sua presença em meu coração, por me dar sua paz e seu amor.

Aos meus pais, *Filemon Fernandes de Santana e Maria de Lourdes Lira Falcão*.

Obrigada pelo apoio incondicional. É imensurável meu amor por vocês.

Às minhas lindas irmãs, *Valesca Lira e Vanusca Maria Lira*. Vocês são imprescindíveis na minha vida. Obrigada pelo carinho em todos os momentos.

A *Davi Luiz Santana Daneluz*, meu lindo sobrinho, por trazer mais luz e alegria a nossa família. Eu já te admiro.

Ao *Prof. Dr. Almir Pereira de Souza*, pela orientação, pela confiança e pelo apoio em todos esses anos. O senhor me deu a oportunidade de ser uma profissional melhor e uma pessoa melhor. Obrigada pela amizade. Conte sempre comigo.

À professora *Rosangela Maria Nunes da Silva*, minha orientadora REUNI, pelo exemplo de profissional, pela oportunidade de aprender mais esse ofício de doação do saber. Obrigada pela amizade e confiança.

À minha co-orientadora, profa. Dra. *Felisbina Luisa P.G. Queiroga*, por ter aceitado me orientar em Portugal. Obrigada por todos os conhecimentos cedidos, atenção e carinho.

Ao prof. *Antônio Fernando de Melo Vaz* por ter colaborado com a pesquisa. Obrigado pela sua disponibilidade e competência.

Aos *proprietários dos cães* pela confiança e compromisso durante todo o tratamento de seus bichinhos.

À toda a equipe de trabalho, *Atticus Tanikawa, Rodrigo Mendes, Olívia Maria Borges, Márcio Eduardo Benvenuto, Alricélia Camboim, Suelton Lacerda, Aline, Raquel e Sávio*, obrigada pelo apoio, pelo empenho, pelo compromisso e amizade. Muito obrigada.

À minha família que conquistei, *Ana Lucélia, Raizza, Raiara, Luedja e Dayanne*.

Agradeço pela convivência, pela amizade sincera e pelas lembranças.

Ao prof. *Leucio D.V. Filho* da Universidade Federal de Pernambuco e prof. *Olaf Ully* da Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária por colaborarem com a estatística dos resultados da pesquisa.

Aos professores Dr. *Eldinê Gomes de Miranda Neto*, Dr. *Pedro Isidro da Nóbrega Neto* e MSc. *Rosileide dos Santos Carneiro* pelo carinho e por sempre estarem dispostos a me ajudar.

Aos membros da banca Examinadora, Profas. Dra. *Maria Angélica Satyro Gomes*, Dra. *Clarissa Amorim Silva de Cordova* e Dra. *Rosangela Maria Nunes da Silva*, e Prof. *Patrício Marques de Souza* por ter aceitado colaborar com o nosso trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Campina Grande, na pessoa do Prof. Dr. *Sérgio Santos de Azevedo*, pela oportunidade concedida.

Agradeço ao Secretário da Pós-graduação do curso de Medicina Veterinária da UFCG, Jonas Alves de Oliveira por todo apoio e dedicação aos pós-graduandos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), através do programa REUNI, pela concessão da bolsa e apoio na pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do Programa Ciência Sem Fronteiras a concessão da bolsa Doutorado Sanduíche na Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD), Vila Real, Portugal.

A todos que compartilharam comigo direta ou indiretamente durante minha passagem pelo doutoramento.

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, eles são a abertura para as que estão certas”. (Carl Sagan)

Estar perto dos animais me faz sentir estar mais perto de Deus.

RESUMO

SANTANA, V..L. Doença da valva mitral em cães: repercussões cardiovascular e renal. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) 115f. – Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos- PB, 2016.

Esta tese consiste de três capítulos que abordam a doença de valva mitral (DVM) em cães sob os aspectos da função cardíaca, renal e de sua terapêutica. Dois dos capítulos são apresentados como artigo científico e um como relato de caso. No primeiro capítulo objetivou-se correlacionar as concentrações do biomarcador cardíaco peptídeo N-terminal pro-hormônio natriurético tipo B (NT-proBNP) e do hormônio aldosterona durante o tratamento de cães com DVM aos achados dos exames ecodopplercardiográficos, radiográficos e bioquímicos séricos. Incluiu-se também estimar os componentes da variabilidade biológica do NT-proBNP. Houve redução dos valores médios de aldosterona e uma pequena correlação positiva da aldosterona com Na^+ sérico no GDVMA e correlação negativa de NT-proBNP com Na^+ sérico no GDVMT. As concentrações médias séricas de NT-proBNP dos grupos DMV estiveram acima das médias do GC, mas não houve diferença significativa; os valores decorrentes de r-IoI foi de 2,66 e um RCV de 47,3%. A relação do diâmetro átrio esquerdo – aorta (AE/Ao) apresentaram-se aumentadas comparando o T0 do GDVMA ao GDVMT; o DC do GDVMT teve diferença significativa quando comparado ao GC; os animais da classe B2 e C, quando distribuídos pelo tempo de tratamento, tiveram os valores da fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (FE) do T0-GDVMA e do GDVMT acima do GC. Tais achados demonstraram que o tratamento empregado em cães com DVM neste estudo estabilizou os valores de NT-proBNP, mesmo após um ano de tratamento, bem como o uso de iECA determinou redução das concentrações de aldosterona e conseqüente redução da pressão arterial e a congestão cardíaca. O segundo capítulo propôs-se avaliar a taxa de filtração glomerular (TFG), excreção fracionada de eletrólitos e Cistatina C de cães com DVM antes e durante o tratamento com iECA (enalapril ou benazepril) associado a furosemida. Houve uma redução significativa de aldosterona sérica entre os tempos do GDVM e os grupos; a P/C U, creatinina, uréia, Cistatina C apresentaram-se normais antes e sem alteração após o tratamento; a TFG manteve-se normal, mas com redução ao longo do tratamento.

Observou-se aumento das médias das EF de Na⁺, K⁺ e Cl⁻ tanto em relação ao valor de referência quanto ao GC, indicando lesão tubular. No entanto, EF Ca⁺²i e EF P estiveram aumentadas, indicando redução na reabsorção tubular tanto antes quanto durante o tratamento. Diante dos resultados pode-se concluir que a DVM causou redução da TFG e lesão tubular, mas a ação diurética da furosemida na reabsorção tubular não comprometeu a homeostase dos eletrólitos. O terceiro capítulo descreveu a repercussão renal em um cão com endocardiose de mitral tratado com furosemida, benazepril e pimobendan e concluiu que a DVM ocasionou lesão tubular e proteinúria, persistindo e se agravando após a instituição do tratamento com furosemida e benazepril. Assim, constatou-se a presença de síndrome cardiorenal que deverá ser monitorada afim de adequar o tratamento para minimizar as lesões renais precocemente.

Palavras-chave: Função cardíaca, função renal, marcadores séricos, endocardiose, canino.

ABSTRACT

SANTANA, V..L. Study of Cardiorenal Syndrome during Treatment of Dogs with Mitral Valve Disease. Thesis (Doctorate in Veterinary medicine) 115p. – Postgraduate Program in Veterinary Medicine, Health and Rural Technology Center, Federal University of Campina Grande, Patos- PB, 2015.

This thesis consists of three chapters that address the mitral valve disease (MVD) in dogs under the aspects of cardiac function, renal and its therapy. Two of the chapters are presented as scientific article and as a case report. In the first chapter aimed to correlate the concentrations of cardiac biomarker N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and hormone aldosterone in dogs with mitral valve disease (MVD) to the findings of echodopplercardiograms, x-rays and serum biochemical tests. It also estimated the components of biological variability of NT-proBNP. There was a reduction in mean aldosterone and a small positive correlation with aldosterone serum Na^+ in GMVDA and negative correlation of NT-proBNP with Na^+ serum in GMVDT. Serum average concentrations of NT-proBNP of MVD groups were above the average of the GC, but there was no significant difference; the amounts resulting from r-IoI was 2.66 and RCV 47.3%. The ratio of left atrial diameter - aorta (LA/Ao) showed up increased comparing T0 the GMVDA to GMVDT; the DC of GMVDT had significant difference when compared to the CG; animals Class B2 and C, when spread over the treatment time, had the shortening fraction values (FS) and ejection fraction (EF) of T0-GMVDA and GMVDT above the GC. These findings demonstrated that treatment employed in dogs with MVD this study stabilized NT-proBNP values even after one year of treatment and the use of ACE inhibitors determined reduction in aldosterone concentrations and consequent reduction in blood pressure and congestive heart failure. The second chapter proposed to evaluate the glomerular filtration rate (GFR), fractional excretion of electrolytes and Cystatin C in dogs with MVD before and during treatment with ACE inhibitors (enalapril and benazepril) associated with furosemide. There was a significant reduction of serum aldosterone between the times of GMVD and groups; P/U C, creatinine, urea, Cystatin C were normal before and no change after treatment; GFR remained normal, but with reduction throughout treatment. There was an increase of mean EF Na^+ , K^+ and Cl^- both in relation to the reference value on the GC indicating tubular injury. However, EF Ca^{+2} i and EF P been increased, indicating a reduction in tubular reabsorption both

before and during treatment. Given the results can be concluded that the MVD caused reduction in GFR and tubular damage, but the diuretic action of furosemide in tubular reabsorption did not compromise the homeostasis of electrolytes. The third chapter described the renal repercussion on a dog with MVD treated with furosemide, pimobendan and benazepril and concluded that the MVD caused tubular injury and proteinuria persisted and worsened after the initiation of treatment with furosemide and benazepril. Thus, it was verified the presence of cardiorenal syndrome that should be monitored in order to adapt the treatment to minimize early renal lesions.

Keywords: cardiac function, renal function, serum markers, endocardiosis, canine.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xvi
INTRODUÇÃO.....	19
REFERÊNCIAS.....	24
CAPÍTULO I: Avaliação das concentrações de NT-proBNP e aldosterona durante o tratamento de cães com doença de valva mitral.....	28
Abstract.....	29
Resumo.....	31
Introdução.....	32
Material e métodos.....	33
Resultados e discussão.....	36
Conclusão.....	41
Referências.....	41
CAPÍTULO II: Taxa de filtração glomerular, excreção fracionada de eletrólitos e Cistatina C de cães com doença de valva mitral tratados com inibidores da ECA e furosemida.....	53
Resumo.....	55
Abstract.....	56
Introdução.....	57
Material e Métodos.....	58
Resultados e discussão.....	60
Conclusão.....	66
Referências.....	67
CAPÍTULO III: Repercussão sobre a função renal do tratamento com furosemida, benazepril e pimobendan em cão com doença da valva mitral.....	71
Resumo.....	72
Abstract.....	73
Introdução.....	74

	Pág.
Relato de caso.....	74
Referências.....	79
CONCLUSÕES.....	82
APÊNDICES.....	83
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
CAPÍTULO I	
Avaliação das concentrações de NT-proBNP e aldosterona durante o tratamento de cães com doença de valva mitral	
Figura 1. Gráfico de caixa das concentrações séricas de aldosterona nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle. A altura das barras representam mediana dos valores dos tempos e grupos e as linhas verticais o intervalo interquartil.....	50
Figura 2. Combinação barras e linhas – Barras representam as médias das concentrações séricas de aldosterona (valores a esquerda) e a linha contínua vermelha as médias das concentrações séricas de sódio (valores a direita) nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle.....	51
Figura 3. Combinação barras e linhas – Barras representam as médias das concentrações séricas de NT-proBNP (valores a esquerda) e a linha contínua as médias das concentrações séricas de aldosterona (valores a direita) nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle. Linhas tracejadas representam as tendências: (azul) NT-proBNP e (vermelho) aldosterona.....	51
Figura 4. Combinação barras e linhas – Barras representam as médias das concentrações séricas de NT-proBNP (valores a esquerda) e a linha contínua vermelha as médias das concentrações séricas de sódio (valores a direita) nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle.....	52
Figura 5. Gráfico de caixa das concentrações séricas de NT-proBNP nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle. A altura das barras representam o valor médio dos valores dos tempos e grupos e as linhas verticais o desvio padrão.....	52

LISTA DE TABELAS

Pág.

CAPÍTULO I

Avaliação das concentrações de NT-proBNP e aldosterona durante o tratamento de cães com doença de valva mitral

Tabela a.	Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] das frequências cardíaca (FC), pressões sistólica (PAS) e pressões média (PAM), pressões diastólica (PAD) obtidas em cães com doença de valva mitral antes (T0), durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) do GDVMA, GDVMT e em animais hígidos (GRUPO CONTROLE).....	46
Tabela b.	Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] da concentração do NT-proBNP sérico (S NT-proBNP), sódio sérico (S Na ⁺), potássio sérico (S K ⁺), cálcio iônico sérico (S iCa ⁺²) e aldosterona sérica (S ALDO) obtidas em cães com doença de valva mitral antes (T0), durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) do GDVMA, GDVMT e em animais hígidos (GRUPO CONTROLE).....	47
Tabela c.	Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] das variáveis ecocardiográficas da função sistólica e radiográfica de cães hígidos (GRUPO CONTROLE), do T0 - GDVMA, e GDMVT.....	48
Tabela d.	Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] das variáveis ecocardiográficas da função sistólica e radiográfica de cães hígidos (GRUPO CONTROLE) e com DVM em diferentes estágios (B2 e C)	49

CAPÍTULO II

Taxa de filtração glomerular, excreção fracionada de eletrólitos e Cistatina C de cães com doença de valva mitral tratados com inibidores da ECA e furosemida

Tabela 1. Médias \pm desvios-padrão relativos à pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e aldosterona sérica (ALDO) obtidas de cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).....	61
Tabela 2. Médias \pm desvios-padrão relativos à parâmetros urinários (clearance de creatinina (CCR), razão proteína-creatinina (P/C U) e densidade) e séricos (uréia (S Uréia), creatinina (S Cre) e cistatina C (S CIST. C) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).....	62
Tabela 3. Médias \pm desvios-padrão relativos a concentração sérica de sódio (S Na ⁺), potássio (S K ⁺) e cloro (S Cl ⁻) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).....	64
Tabela 4. Médias \pm desvios-padrão relativos à excreção fracionada de fósforo (EF P), potássio (EF K ⁺), sódio (EF Na ⁺), cálcio iônico (EF Ca ⁺²ⁱ), cloro (EF Cl ⁻) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).....	65
Tabela 5. Médias \pm desvios-padrão relativos a concentração sérica de cálcio ionizado (S Ca ⁺²ⁱ), cálcio total (S Ca ^{+2t}), fósforo (S P), razão de cálcio ionizado ou cálcio total e fósforo (S Ca ⁺²ⁱ /P e S Ca ^{+2t} /P) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).....	66

CAPÍTULO III**Repercussão Sobre a Função Renal do Tratamento com Furosemida,
Benazepril e Pimobendan em Cão com Endocardiose**

Tabela 1.	Resultados dos exames bioquímicos séricos de um cão com endocardiose de mitral antes e durante tratamento com furosemida, benazepril pimobendan.....	76
Tabela 2.	Resultados da taxa de filtração glomerular (TFG); excreção fracionada (EF) de K ⁺ , Na ⁺ , Ca ⁺² e P; razão proteína-creatinina urinária (P/C U), gama-glutamyl-transferase urinária (GGT U) e densidade de um cão com endocardiose de mitral antes e durante tratamento com furosemida, benazepril e pimobendan.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
ADH	Hormônio antidiurético ou vasopressina
AE/Ao	Razão diâmetro átrio esquerdo/aorta
ALDO	Aldosterona
ALT	Alanina aminotransferase
ANP	Peptídeo natriurético atrial
BID	Duas vezes por dia
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
Ca²⁺i	Cálcio ionizado
Ca²⁺i/P	Razão cálcio iônico – fósforo
Ca²⁺t	Cálcio total
Ca²⁺t/P	Razão cálcio total- fósforo
CCr	<i>Clearance</i> de creatinina
Cl⁻	Cloro
cTn I	Troponina I
CV_A	Coeficiente de variação analítica
CV_G	Coeficiente de variação entre indivíduos
CV_I	Coeficiente de variação intra-individual
CvRD	Desordem cardiovascular-renal
DC	Débito cardíaco
DRC	Doença Renal Crônica
DVC	Doença valvular crônica
DVM	Doença de valva mitral
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiografia
EF	Excreção fracionada
EVM	Endocardiose de valva mitral
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção

FF	Fração de filtração glomerular
FR	Frequência respiratória
FS	Fração de encurtamento
FSR	Fluxo sanguíneo renal
GGT U	Gama glutamil aminotransferase urinária
GDVMA	Grupo de animais com doença da valva mitral acompanhados
GDVMT	Grupo de animais com doença da valva mitral tratados
GDVM	Grupo de animais com doença da valva mitral
H⁺	Íon hidrogênio
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
iECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
K⁺	Íon potássio
LVIDd	Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole
LVIDs	Diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole
Na⁺	Íon sódio
NT-proANP	N- terminal pro peptídeo natriurético atrial
NT-proBNP	N- terminal pro peptídeo natriurético cerebral
P	Fósforo
P/C U	Razão proteína/creatinina urinária
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PT	Proteína total
RCV	Reference Change Value
RFG	Ritmo de filtração glomerular
r-IoI/ r-II	Índice de individualidade recíproco
S Ca⁺²ⁱ	Cálcio iônico sérico
S Ca^{+2t}	Cálcio total sérico
S Cist. C	Cistatina C sérica
S Cl⁻	Cloro sérico

S Cre	Creatinina sérica
S K⁺	Potássio sérico
S Na⁺	Sódio sérico
S P	Fósforo sérico
S Uréia	Uréia sérica
SID	Uma vez por dia
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SCR	Síndrome Cardiorrenal
TFG	Taxa de filtração glomerular
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TR	Temperatura retal
VE	Ventrículo esquerdo
VHS/ SVC	Vertebral Heart Scale System/ Escala Cardíaca Vertebral
VO	Por via oral

INTRODUÇÃO

A doença da valva mitral (DVM) é uma enfermidade adquirida, de degeneração mixomatosa da valva mitral, caracterizada por deformidade nodular dos folíolos valvulares, espessamento das extremidades da valva e fibrose valvular (apesar de não ser uma característica predominante), que acarreta em insuficiência cardíaca (TILLEY e GOODWIN, 2002). É comum em cães, mas sua prevalência ocorre na população de cães geriátricos. Pode acometer qualquer raça de cão, no entanto as consequências clínicas são mais frequentemente observadas em raças de pequeno porte (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Os sinais clínicos se manifestam a medida que o volume regurgitado pela válvula mitral ao átrio esquerdo aumenta, o que diminui o débito cardíaco (DC) e ativa os mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na tentativa de manter a homeostase cardiovascular e do organismo (FRANCO, 2009).

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica na qual o bombeamento prejudicado diminui a ejeção ventricular e impede ou dificulta o retorno venoso. Durante a IC, o coração não pode bombear o sangue em uma taxa adequada para manter as demandas metabólicas dos tecidos ou pode realizá-lo apenas com elevadas pressões de enchimento. Desta forma, a DVM torna-se uma das várias causas da insuficiência circulatória, ou seja, da diminuição do DC (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Em contrapartida, a resposta hemodinâmica renal ao coração insuficiente é caracterizada pelo baixo fluxo sanguíneo renal, com preservação relativa do ritmo de filtração glomerular (RFG) através do aumento compensatório da fração de filtração glomerular (FF). Esta característica fisiológica é mantida devido a vasoconstrição da arteríola eferente glomerular e pela consequente elevação da pressão hidrostática no capilar glomerular. Ocorre também ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento da reabsorção tubular de sódio pela angiotensina II (AII) nos túbulos proximais e indiretamente pela aldosterona nos ductos coletores corticais e medulares, ativação do sistema nervoso simpático e secreção do ADH (LEVY, 1972; DZAU, 1987; AWAZU e ICHIKAWRE, 1994; REECE, 2012).

Estes mecanismos neuro-hormonais geram retenção renal de sódio e água, vasoconstrição arteriolar e venosa, aumento da contratilidade miocárdica e elevação

do índice cardíaco. Como consequência, pode ocorrer agravamento da isquemia miocárdica e geração de arritmias complexas. Além disso, o aumento da pós-carga causado pela vasoconstrição periférica promove a redução adicional da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Finalmente, o aumento das concentrações plasmáticas da AII e das catecolaminas age como estímulo arritmogênico, prejudicando ainda mais a função ventricular (TILLEY e GODWING, 2002). Considerando-se que os rins, em condições fisiológicas, recebem 25 % do DC, os mecanismos compensatórios são de fundamental importância para o entendimento do estado crônico de baixo débito ao qual os rins do paciente portador de IC são submetidos, ou seja, os rins na IC grave são cronicamente isquêmicos (DZAU et al., 1981, BELLANO e RONCO, 1998). Portanto, comprometimento progressivo do DC agrava a isquemia renal e induz insuficiência renal (NELSON e COUTO, 2006).

A doença renal crônica (DRC), decorrente de baixo débito renal em cães com IC resultará, conseqüentemente, em hipertensão arterial sistêmica, cuja incidência, segundo Ettinger e Feldman (2004), varia de 50% a 93%. A patogênese da hipertensão na DRC ainda não está completamente esclarecida. Diversos fatores estão envolvidos, e a combinação ou interação entre os mesmos parece ser a responsável pelo aumento da pressão. Como descrito em parágrafos anteriores cita-se a ativação do SRAA, a retenção de sódio, expansão de volume do fluido extracelular, intensificação da resposta vascular ao aumento das concentrações de norepinefrina e AII, diminuição da atividade de substâncias vasodilatadoras, aumento do DC, aumento da resistência vascular periférica total e o hiperparatireoidismo renal secundário (BARTGES *et al.*, 1996).

Essa complexa interação entre os sistemas cardiovascular e renal existe em ambos sistemas saudáveis ou doentes dos animais. Avanços na terapia médica para doença cardíaca crônica tem resultado em maior expectativa de vida (HAGGSTROM *et al.*, 2008), desta forma aumenta a probabilidade de desenvolver doença renal primária ao longo do tempo, bem como se expor cronicamente a drogas potencialmente nefrotóxicas como diuréticos e inibidores de enzimas conversoras de angiotensina (iECAs) (POUCHELON *et al.*, 2015).

Em humanos, essa interação patológica entre esses dois sistemas orgânicos foi denominada de Síndrome Cardiorrenal (SCR) definida como uma desordem do coração ou rim por uma disfunção aguda ou crônica em um órgão que pode induzir a uma disfunção aguda ou crônica do outro (RONCO e RONCO, 2012). Em 2015,

Pouchelon *et al.* (2015) determinaram um consenso veterinário e sua classificação, apresentando-se como “desordem cardiovascular-renal” em cães e gatos (CvRD).

Dentre as diversas provas realizadas para avaliação da função renal (urinálise, bioquímica sérica e urinária de creatinina, uréia, sódio, potássio, cálcio, fosfato, excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio, fósforo) menciona-se o uso mais recente dos marcadores renais. Os biomarcadores são enzimas urinárias e proteínas de baixo peso molecular, que com sua utilização, torna-se viável a detecção precoce da lesão renal, a identificação de lesões subclínicas e dos segmentos mais afetados, a avaliação da resposta para determinados tratamentos, a classificação dos pacientes de risco para lesão renal e o fornecimento de informação prognóstica do curso da doença (MAGRO e VATTIMO, 2007).

Entre os marcadores renais encontram-se a cistatina C, uma proteína de baixo peso molecular (13kDa) (BOKENKAMP *et al.*, 1999; WEHNER *et al.*, 2008), considerada o inibidor das proteases endógenas da cisteína (ABRAHAMSON *et al.*, 1990). É produzida por todas as células nucleadas em nível constante (RANDERS *et al.* 1998) e liberada durante o processo de fagocitose celular e inflamação. Possui a função de controlar a inflamação através da inibição de proteases lisossomais, regulando o catabolismo intra e extracelular de proteínas ou peptídeos (WARFEL *et al.*, 1987; HALL *et al.*, 1995). Em função renal normal, a cistatina C é filtrada livremente pelo glomérulo, reabsorvida e catabolizada, mas não secretada pelos túbulos (GLEADHILL e MICHELL, 1996; BOKENKAMP *et al.*, 1999). A reabsorção tubular e o catabolismo dela é quase completo e somente detectada em pequenas quantidades na urina (BOKENKAMP *et al.*, 1999). A concentração sérica e urinária de cistatina C não é alterada por doenças tubulares, processos inflamatórios e neoplasias (WEHNER *et al.* 2008) e mesmo em cães com depleção de volume pode-se encontrar suas concentrações dentro da faixa de referência (ALMY *et al.* 2002).

Para a avaliação cardíaca, os peptídeos natriuréticos tem sido validados como teste diagnóstico de uso auxiliar nos diagnósticos e manejo da doença cardíaca crônica (TARNOW *et al.*, 2009). O principal estímulo para a liberação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) pelo coração é um aumento da pressão hidrostática intracardíaca. O peptídeo é liberado dentro da circulação como uma molécula precursora que é rapidamente clivada por proteases séricas em dois fragmentos: C-terminal BNP e N-terminal proBNP (OYAMA *et al.*, 2008). As concentrações de BNP e NT-proBNP correlacionam-se com a severidade da doença degenerativa valvular em cães, mas suas

utilidades como indicadores prognósticos ou para guiar a terapia ainda não foi completamente investigada (TARNOW *et al.*, 2009, COLLINS *et al.*, 2010).

Entre os medicamentos empregados na terapia da IC cita-se, principalmente, os iECA que foram desenvolvidos para controle da hipertensão, além provada atuação na disfunção sistólica ventricular esquerda causada pela doença valvar que inclui redução da pós-carga, aumento do débito e volume sistólico, evitar o crescimento dos miócitos e atenuar a fibrose cardíaca induzida pela angiotensina II e aldosterona (Brunton *et al.*, 2012). Em diversos estudos com roedores nefropatas, a terapia com iECA demonstrou importância na redução da hipertensão glomerular e consequente diminuição da progressão da glomerulosclerose. A redução da pressão glomerular, por esta classe de fármaco, ocorre pela diminuição da pressão arterial sistêmica e por evitar a ação vasoconstritora da AII na arteríola eferente renal, reduzindo, desta forma, a proteinúria (GONIN-JMAA e SENIOR, 1995).

Inicialmente, a redução da proteinúria, evidente no uso de iECA, está relacionada a vasodilatação arteriolar eferente induzida pela diminuição da degradação das bradicininas, e posteriormente, pela redução da deposição de matriz extracelular mesangial e glomerulosclerose, induzida pela AII, ambos eventos relacionados a diminuição da atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA) (TANAKA *et al.*, 1994). Em cães com DRC induzida, a terapia a longo prazo com enalapril alterou a hemodinâmica glomerular e a pressão arterial, reduzindo a proteinúria e a hipertensão glomerular, entretanto não teve influência evidente sobre a hipertrofia glomerular (BROWN *et al.*, 2003).

Na inibição crônica do SRAA com iECA, pode ocorrer “fenômeno de escape da ECA”, no qual as concentrações séricas de AII e aldosterona podem aumentar, atingindo valores próximos ao do pré-tratamento (BROWN e VAUGHAN, 1998). Além disso, alguns pacientes podem apresentar respostas insuficientes, por não ocorrer bloqueio completo do SRAA na terapia com iECA, pois ocorre formação de AII por vias independentes da ECA (MACFADYEN *et al.*, 1997). Ressalt-se que os rins recebem AII de origem sistêmica, que chega da circulação geral, principalmente da região pulmonar e de origem local, formada pela conversão renal da angiotensina I (AI) sistêmica. Bem como, a secreção de AII do túbulo renal para o lúmen, tornando a concentração intraluminal maior que a circulação sistêmica (AIRES, 2008)

Considerando que os diuréticos são usados cronicamente, por vezes durante toda a vida, é importante assinalar as reações adversas suscetíveis de ocorrer nessa

circunstância, sobretudo eletrolíticas e metabólicas. Os diuréticos, como da alça de Henle e os tiazídicos, que agem antes da porção final do túbulo contorcido distal, promovem aumento da excreção de potássio. A perda urinária desse íon é maior com os tiazídicos, devido à sua ação mais prolongada (BATLOUNI, 2009).

A furosemida, diurético amplamente utilizado na Medicina Veterinária, possui ação na alça de Henle dos rins, inibindo o co-transporte ativo e aumentando a excreção de Cl^- , K^+ , Na^+ . Também são perdidos na urina Ca^{+2} e o Mg^{+2} . Seu pico de ação ocorre em 30 minutos e dura aproximadamente 2 horas (NELSON e COUTO, 2006).

A DVM e a IC em cães, progressivamente tendem a lesionar o parênquima renal através dos mecanismos compensatórios e na tentativa de promover estabilização do paciente, vários medicamentos são utilizados, o que também, muitas vezes, regride ou estaciona os sinais renais. Dessa forma, objetivou-se assim, com a realização deste estudo, avaliar as repercussões cardiovascular e renal de cães com DVM.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSON, M., OLAFSSON, I., PALSDOTTIR, A., ULVSBACK, M., LUNDWALL, A., JENSSON, O. AND GRUBB, A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem. J.*, v. 268, p. 287–294, 1990.
- AIRES, M.M. FISILOGIA. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 748 - 767, 2008.
- ALMY, F.S.; CHRISTOPHER, M.M.; KING, D.P.; BROWN, S.A. Evaluation of Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.16, p.45–51, 2002.
- AWAZU, M.; ICHIKAWRE, I. Alterations in renal function in experimental congestive heart failure. *Seminars in Nephrology*, v. 14, p. 401-11, 1994.
- BARTGES, J. W. et al. Hypertension and renal disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 26, n. 6, p.1331-1345, 1996.
- BATLOUNI, M. Diuretics. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v.16, n. 4, p. 211-214, 2009.
- BELLANO, R.; RONCO C. The kidney in heart failure. *Kidney International*, v. 53, Suppl. 66, p. 558-61, 1998.
- BOKENKAMP, A; DOMANETZKI, M.; ZINCK, R.; SCHUMANN, G.; BYRD, D.; BRODEHL, J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Clin. Chem.*, v. 45, p. 1866-1868, 1999.
- BROWN, N. J.; VAUGHAN, D. E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*, v. 97, p. 1411-1420, 1998.
- BROWN, S. A.; FINCO, D. R.; BROWN, C. A.; CROWELL, W. A.; ALVA, R.; ERICSSON, G.; COOPER, T. Evaluation of the effects in inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, v. 64, n. 3, p. 321-327, 2003.
- BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2080p.
- COLLINS, S.A.; PATTESON, M.W.; CONNOLLY, D.J.; BRODBELT, D.C.; TORRANCE, A.G.; HARRIS, J.D. Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 12, p. 41-48, 2010.
- DZAU, V. J. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney International*, v. 31, p. 1402-15, 1987.

DZAU, V.J.; COLUCCI, W.S.; HOLLEMBERG, N.K.; WILLIAMS, G.H. Relation of renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*, v. 63, p. 645-51, 1981.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do Cão e do Gato. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, p. 1038, 2004.

FRANCO, R.P. Avaliação clínica da utilização da furosemida, maleato de enalapril, espironolactona e suas associações, em cães com endocardiose de válvula mitral. 115f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Jaboticabal, SP, 2009.

GLEADHILL, A.; MICHELL, A.R. Evaluation of iohexol as a marker for the clinical measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Res. Vet. Sci.*, v. 60, p. 117–121, 1996.

GONIN-JMAA, D.; SENIOR, D. F. The hyperfiltration theory: Progression of chronic renal failure and the effects of diet in dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*, v. 207, n. 11, p. 1411-1415, 1995.

HAGGSTROM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J.-G.; PATTESON, M.; ABLAD, B.; BUSSADORI, C.M.; GLAUS, T.; KOVACEVIC, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R.A.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M.C.; DEINERT, M.; LITTLE, C.J.L.; KVART, C.; FRENCH, A.; ROENN-LANDBO, M.; WESS, G.; EGGERTSDOTTIR, A.V.; O'SULLIVAN, M.L.; SCHNEIDER, M.; LOMBARD, C.W.; DUKES-MCEWAN, J.; WILLIS, R.; LOUVET, A.; DiFRUSCIA, R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 1124-1135, 2008.

HALL, A.; HAKANSSON, K.; MASON, R.W.; GRUBB, A.; ABRAHAMSON, M. Structural basis for the biological specificity of cystatin C: Identification of leucine 9 in the N terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *J. Biol. Chem.*, v. 270, p.5115-5121, 1995.

LEVY, M. Effects of acute volume expansion and altered hemodynamics on renal tubular function in chronic caval dogs. *The Journal of Clinical Investigation*. v. 51, p. 922-38, 1972.

LIMA, J. R. O. Perfil da cistatina C, interleucina 2, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa em receptores de transplante renal. Tese (doutorado), Universidade de Brasília. Brasília, 114f., 2011.

MACFADYEN, R. J.; BARR, C.S.; STRUTHERS, A.D. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovascular Research*, v. 35, n. 1, p. 30-34, 1997.

MAGRO, M. C. S.; VATTIMO, M. F. F. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. v. 19, n. 2, p. 182-185, 2007.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1323p., 2006.

OYAMA, M.A.; FOX, P.R.; RUSH, J.E.; ROZANSKI, E.A.; LESSER, M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal American of Veterinary Medical Association*, v. 232, n.10, p. 1496 -1503, 2008.

POUCHELON, J. L.; ATKINS, C. E.; BUSSADORI, C.; OYAMA, S.L.V.; BONAGURA, J.D.; CHETBOUL, V.; COWGILL, L.D.; ELLIOT, J.; FRANCEY, T.; GRAUER, G.F.; FUENTES, V.L.; SIDNEY MOISE, N.; POLZIN, D.J.; VAN DONGEN, A.M.; VAN ISRAEL, N. Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *Journal of Small Animal Practice*, v. 56, p. 537-552, 2015.

RANDERS, E.; KRISTENSEN, J.H.; ERLANDSEN, E.J.; DANIELSEN, H. Serum cystatin C as a marker of renal function. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, v. 58, p. 585-592, 1998.

RONCO, C.; RONCO, F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Failure Review*, v.17, p. 151–160, 2012.

REECE, W.O. Dukes, fisiologia dos animais domésticos. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 67 – 96, 2012.

TANAKA, R.; KON, V.; YOSHIOKA, T.; ICHIKAWA, I.; FOGO, A. Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms. *Kidney International*, v. 45, p. 537-543, 1994.

TARNOW, I.; OLSEN, E.H.; KVART, C.; HOGLUND, K.; MOESGAARD, S.G.; KAMSTRUP, T.S.; PEDERSEN, H.D.; HÄGGSTRÖM, J. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal*, v.180, p. 195-201, 2009.

TILLEY, P.; GOODWIN, J.K. Manual de cardiologia para cães e gatos. 3 ed. São Paulo: Roca, p. 323-347, 2002.

WARFEL, A.H.; ZUCKER-FRANKLIN, D.; FRANGIONE, B.; GHISO, J. Constitutive secretion of cystatin C (gamma-trace) by monocytes and macrophages and its downregulation after stimulation. *J. Exp. Med.*, v. 166, p.1912-1917, 1987.

WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Utility of sérum Cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *Journal American Animal Hospital Association*, v. 44, p. 131 – 138, 2008.

CAPÍTULO I

Avaliação das concentrações de NT-proBNP e aldosterona durante o tratamento de cães com doença de valva mitral

*“Evaluation of NT-proBNP and aldosterone concentrations during treatment
of dogs with mitral valve disease”*

Manuscrito submetido à Revista Pesquisa
Veterinária Brasileira/ UFRRJ – Seropédica
– ISSN 1678-5150 – Qualis A2. Manuscrito
em inglês.

Avaliação das concentrações de NT-proBNP e aldosterona durante o tratamento de cães com doença de valva mitral

Vanessa L. de Santana^{2*}, Atticus Tanikawa², Rodrigo de S. Mendes², Olívia M. M. Borges², Rosangela M.N. da Silva³, Antônio F. M. Vaz³, Felisbina L.P.G. Queiroga⁴,
Almir P. de Souza³

ABSTRACT - Santana V.L., Tanikawa A., Mendes R.S., Borges O.M.M., Silva R.M.N., Vaz A.F.M., Queiroga F.L.P.G. & Souza A.P. 2016. [Evaluation of NT-proBNP and aldosterone concentrations during treatment of dogs with mitral valve disease] Avaliação das concentrações de NT-proBNP e aldosterona durante o tratamento de cães com doença de valva mitral. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Av. Universitária, s/n., Bairro Sta. Cecília, Cx. P. 61, Patos, PB 58.708-110, Brazil. E-mail: vanessaliras@yahoo.com.br

This study correlated the concentrations of cardiac biomarker N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and hormone aldosterone in dogs with mitral valve disease (MVD) to the findings of echocardiograms, x-rays and serum biochemical tests. It also estimated the components of biological variability of NT-proBNP. Twelve dogs (7 females and 5 males), regardless of breed, diagnosed with MVD and five animals for control, were selected. The stage of MVD was determined according to the Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine. Among the 12 MVD animals of the study, four and eight animals were classified in B2 and C classes, respectively. The animals were divided in two groups as follows, MVD accompanied group, (GMVDA) consisting of six dogs periodically examined before and during treatment; MVD in treatment group (GMVDT) with six animals that were treated

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos. Av. Universitária s/n, Santa Cecília, Cx. P. 61, Patos, PB 58708-110, Brasil.

*Autor para correspondência: vanessaliras@yahoo.com.br

³ Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG, Campus de Patos. Av. Universitária s/n, Santa Cecília, Cx. P. 61, Patos, PB 58708-110, Brasil.

⁴ Centro de Investigação e Tecnologias Agroambientais e Biológicas (CITAB), Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD), Rua Comendador Antonio Feliciano Leão, n° 27, Vila Real 5000-714, Portugal.

over a year. In addition, was selected five healthy dogs to composition of the control group (CG). After data collection, at baseline (T0), all dogs of GMVDA received conventional therapy, which included enalapril or benazepril and furosemide, according to the stage of the disease. At time T0, the animals with MVD were submitted to physical evaluation, determination the blood pressure (BP), heart rate (HR), radiographic examination, determination the echocardiographic variables and serum biochemical tests (urea, creatinine, sodium (Na⁺), calcium (Ca²⁺), potassium (K⁺), NT-proBNP and aldosterone). Four other evaluations, with the exception of imaging tests, were performed 07, 22, 52 and 112 days after T0 (T7, T22, T52 and T112, respectively). The biological variability index was calculated, determining the reciprocal individuality index (r-II) and the *reference change value* (RCV) of NT-proBNP. The mean aldosterone values reduced significantly between times and groups; the serum Na⁺ concentrations were within the reference ranges, but increased in T112 of GMVDA and significantly reduced when compared with CG. There was a small positive correlation between serum aldosterone and Na⁺ in GMVDA ($r=0.7336$, IC = -0.1928 to 0.9686, $p=0.0485$) and a negative correlation of NT-proBNP with serum Na⁺ in GMVDT. The average serum concentrations of NT-proBNP of MVD groups were above the average CG, but not significantly different; the amounts resulting from r-II were 2.66 and RCV 47.3%. The echocardiographic variables for the T0 of GMVDA and GMVDT groups showed that the aortic-left atrial diameter ratio (LA/Ao) increased significantly while the left ventricular diameter at the end of systole and diastole (LVIDd and LVIDs) in GMVDT had small reduction in relation to the CG and the reference values. The animals when staged in B2 and C classes had their values reduced. The cardiac output (CO) in GMVDT was significantly different compared to the CG. The animals of B2 and C classes displayed mean fractional shortening (FS) and ejection fraction (EF) in T0 of GMVDA and GMVDT above the CG. Thus, it can be concluded that the treatment to treat dogs with MVD stabilized the NT-proBNP values even one year after treatment, and the ACE inhibitors reduced the aldosterone concentrations, with consequent reduction of blood pressure and heart congestion. Furthermore, the serum aldosterone and Na⁺ together with the echocardiographic variables, such as LA/Ao ratio, EF and CO, can used as a diagnostic indicator of the cardiac disease and prognosis indicator of developments in the treatment of mitral valve disease.

INDEX TERMS: natriuretic peptide, canine, endocardiosis, mineralocorticoid, doppler echocardiographic variables.

RESUMO - Objetivou-se com este estudo correlacionar as concentrações do biomarcador cardíaco peptídeo N-terminal pro-hormônio natriurético tipo B (NT-proBNP) e da aldosterona durante o tratamento de cães com doença de valva mitral (DVM) aos achados dos exames ecocardiográficos, radiográficos e bioquímicos séricos. Incluiu-se também estimar os componentes da variabilidade biológica do NT-proBNP. Foram selecionados 12 cães (7 fêmeas e 5 machos), independente da raça, diagnosticados com DVM e cinco animais hígidos. Dentre os 12 animais com DVM incluídos no estudo, quatro animais foram estadiados na classe B2 e oito animais na classe C. Os animais foram distribuídos em três grupos denominados Grupo com DVM acompanhado (GDVMA) que consistiu de seis cães examinados periodicamente antes e durante o tratamento; Grupo com DVM em tratamento (GDVMT) com seis animais que estavam em tratamento havia mais de um ano. Selecionou-se cinco cães hígidos para a composição do Grupo Controle (GC). Todos os cães do GDVMA receberam, no tempo basal (T0), terapia convencional, que incluiu enalapril ou benazepril e furosemida, de acordo com o estágio da doença. Os animais com DVM foram submetidos no T0, à avaliação física, verificação da pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), exame radiográfico, determinação de variáveis ecocardiográficas e exames bioquímicos séricos (ureia, creatinina, sódio (Na⁺), cálcio (Ca⁺²), potássio (K⁺), NT-proBNP e aldosterona). Outras quatro avaliações, com exceção dos exames de imagem, foram realizadas após 07, 22, 52 e 112 dias do T0 (T7, T22, T52 e T112, respectivamente). Foi calculado o índice de variabilidade biológica, determinando o índice de individualidade recíproco (r-II) e o *reference change value* (RCV) do NT-proBNP. Houve redução dos valores médios de aldosterona com diferenças significativas entre tempos e entre grupos; as concentrações do Na⁺ sérico também estiveram normais quanto aos valores referenciais, mas reduzidos significativamente quando comparado ao GC. Houve uma pequena correlação positiva da aldosterona com Na⁺ sérico no GDVMA (r=0,7336, p=0,0485), correlação negativa de NT-proBNP com Na⁺ sérico no GDVMT; as concentrações médias séricas de NT-proBNP dos grupos DMV estiveram acima das médias do GC, mas não houve diferença significativa; os valores decorrentes de r-IoI foi de 2,66 e um RCV de 47,3%. Nas variáveis ecodopplercardiográficas do T0 do GDVMA e no GDVMT, a relação do diâmetro átrio esquerdo – aorta (AE/Ao) apresentaram-se aumentadas e significativas. O DC do GDVMT teve diferença significativa quando comparado ao GC; os animais da classe B2 e C, quando distribuídos pelo tempo de tratamento, tiveram os valores da fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (FE) do T0-GDVMA e do GDVMT acima do

GC. Desta forma, pode-se concluir que a concentração sérica de aldosterona associada aos achados ecocardiográficos AE/Ao, FE e a determinação do DC podem ser consideradas um indicador diagnóstico da doença cardíaca e prognóstico da evolução do tratamento da DVM. Ademais, o NT-proBNP sérico deve ser realizado em protocolos seriados individuais devido seu alto índice de individualidade.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: peptídeo natriurético, canino, endocardiose, mineralocorticoide, variáveis ecodopplercardiográficas.

INTRODUÇÃO

A doença de valva mitral (DVM) é uma enfermidade cardíaca comum em cães, com uma taxa de progressão variável (Chetboul et al., 2009), sendo apontadas também uma causa comum de insuficiência cardíaca. Afeta cães de meia-idade e idosos das raças de pequeno e médio porte, e, mais de 30% desses cães com idade superior a 10 anos. O diagnóstico é baseado no exame físico e testes com ênfase na avaliação cardíaca e na habilidade para identificar cães com alto risco de progressão dessa enfermidade precocemente promovendo benefício clínico, tanto para prognóstico como para alvo terapêutico em cães com a doença progressiva, visto que a mesma resulta da ativação crônica e excessiva de diversos mecanismos neuro-humorais “compensatórios” (Borgarelli et al., 2008, Couto & Nelson, 2006). Uma ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), provoca uma vasoconstrição sistêmica e uma estimulação do sistema nervoso simpático (SNS), resultando cronicamente em uma hipertrofia vascular e cardíaca (Tilley & Godwing. 2002). No entanto, perceber a extensão da remodelagem ventricular esquerda pode auxiliar no prognóstico da insuficiência cardíaca, sendo que, quanto maior a remodelagem, pior o prognóstico (Cohn et al., 2000). Estudos demonstram que o biomarcador peptídeo natriurético brain N-terminal (NT-proBNP) auxilia no diagnóstico e é preditivo independente de sobrevivência (Moonarmart et al., 2010). O peptídeo natriurético atrial (ANP) e tipo-B (BNP) são sintetizados como precursores de alto peso molecular (pro-hormônios) e clivados em dois segmentos; um peptídeo biologicamente ativo na região C-terminal descrito como ANP ou BNP, e um biologicamente inativo segmento N-terminal descrito como NT-proANP ou NT-proBNP (Yasue et al., 1994, Sjöstrand et al., 2014). Todos os segmentos podem ser analisados, mas o segmento N-terminal tem uma meia-vida mais longa, portanto, melhor ferramenta diagnóstica (Hägström et al., 2000).

Além do peptídeo natriurético ser importante como um marcador de doença cardíaca, ele pode também ser de importância funcional em limitar a atividade do SRAA em falha cardíaca congestiva descompensada (Hägström et al., 1997). Ainda assim, em pacientes com tratamento adequado, as concentrações de aldosterona poderão apresentar-se aumentadas, por um fenômeno designado de “escape da aldosterona” (MacFadyen et al., 1999), uma vez que o organismo encontra outros mecanismos de produção de angiotensina II a partir de angiotensina I na ausência da enzima conversora de angiotensina (ECA) (Roig et al., 2000). Desta forma, objetivou-se com este estudo correlacionar as concentrações do biomarcador cardíaco NT-proBNP e do hormônio aldosterona durante o tratamento de cães com DVM aos achados dos exames ecocardiográficos, radiográficos e bioquímicos séricos. Objetiva-se também estimar os componentes da variabilidade biológica do NT-proBNP.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras. Foram selecionados 17 cães (10 fêmeas e 7 machos), independente da raça, provenientes do atendimento ambulatorial do Hospital Veterinário no setor de Clínica Médica de Pequenos Animais da Universidade Federal de Campina Grande, campus de Patos-PB. Dos 17 cães, 12 foram diagnosticados com doença de valva mitral (DVM) sem sinais clínicos de outras doenças sistêmica. O diagnóstico de DVM foi determinado pelos exames físicos, clínicos, radiográfico, ecodopplercardiograma e classificados de acordo com o Consenso de Estadiamento do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Atkins et al. 2009). Desta forma, quatro animais foram incluídos na classe B2 (cães com DVM sem sinais clínicos e com remodelamento cardíaco), e oito animais na classe C (cães com DVM, remodelamento cardíaco e sinais de ICC).

Todos os cães foram submetidos a exame clínico, radiografia, ecodopplercardiografia e a coleta de sangue. Os animais foram distribuídos em três grupos denominados Grupo com DVM acompanhado (GDVMA) que consistiu de seis cães examinados periodicamente antes e durante o tratamento; Grupo com DVM em tratamento (GDVMT) consistindo de seis animais que estavam em tratamento havia mais de um ano, avaliados uma única vez com o objetivo de estimar o efeito do tratamento a longo prazo e Grupo controle (GC) consistindo de cinco cães hígidos, com uma única avaliação.

Posteriormente aos exames no T0, todos os cães do GDVMA receberam terapia convencional, que incluiu inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) (benazepril ou enalapril) e furosemida, de acordo com o estágio da doença. Todos os animais do grupo DVMT tinham recebido o mesmo tratamento.

Parâmetros fisiológicos. As pressões sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram obtidas pelo método não invasivo oscilométrico (Monitor multiparamétrico CONTEC® CMS 6000) cujo manguito foi posicionado logo abaixo da região úmero-radio-ulnar, obtendo pelo menos cinco aferições, excluindo a maior e a menor e realizando a média das restantes (Nunes, 2002). A frequência cardíaca (FC) foi determinada pela ausculta cardíaca durante o exame físico em batimentos por minuto (bpm ou bat./min).

Coleta de sangue. Os cães foram submetidos a uma avaliação basal (T0), na admissão para o estudo, e o grupo GDVMA a mais quatro avaliações realizadas após 07, 22, 52 e 112 dias do T0 (T7, T22, T52 e T112, respectivamente). Em cada tempo, foram coletados 6mL de sangue por venopunção da jugular externa em decúbito lateral, sendo acondicionada em tubo de ensaio. Esta alíquota ficou em repouso por 10 minutos em temperatura ambiente e logo após foi centrifugada a 1500 rpm durante 5 minutos. O soro então foi separado em alíquotas em tubos de eppendorfs e armazenados a -20°C até o momento da análise. As concentrações séricas de sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cálcio (Ca⁺²) iônico foram determinadas através do eletrodo íon-seletivo (Max Ion, Baigong, China). As dosagens de creatinina sérica foram realizadas através da reação de Jaffé modificada - picrato alcalino (Creatinina K Vet, Ref. 1010, Labtest®), em leitura cinética de dois pontos e a de ureia sérica pelo método enzimático-colorimétrico (Ureia CE Ref. 27, Labtest ®).

Ecodopplercardiografia e radiografia. Através do ecodopplercardiografia (Chison Q6 VET – modo B e M) foram determinados, no tempo basal (T0), a razão do diâmetro do átrio esquerdo com a aorta (AE/Ao) usado como índice do tamanho do átrio esquerdo, a fração de encurtamento (FS), diâmetro ventricular esquerdo ao fim da sístole e diástole (LVIDs e LVIDd) e débito cardíaco (DC) de acordo com Cornell et al. (2004), Chetboul, Bussadori & Madron (2016) e Haskins et al. (2005). O exame radiográfico torácico foi realizada nas projeções ventro-dorsal e latero-lateral de acordo com Buchanan & Bücheler (1995).

Variabilidade biológica. Os cálculos dos componentes da variação biológica foram desenvolvidos segundo Fraser & Harris (1989), Ricós et al. (2004) e Ruaux et al.

(2015) para determinação do índice de individualidade recíproco (r-II) e do valor de referência populacional, também chamado de *Reference Change Value* (RCV). A análise de variância nested foi realizado para o analito NT-proBNP do GDVMA. Foi calculado o coeficiente de variação analítico (CV_A), intra-individual (CV_I) e variação entre indivíduos ou intra-grupos (CV_G) para posterior determinação do r-II, como $CV_G/(CV_A+CV_I)$. O valor crítico para utilidade do RCV é determinado quando $CV_G/CV_A+CV_I < 0,7$ e quando $CV_G/CV_A+CV_I > 1,7$ os valores de referência populacional tornam-se limitados, indicando o uso do r-II. O RCV é calculado como $1,96 (2[CV_A^2+CV_I^2])^{1/2}$.

Ensaio para NT-proBNP e aldosterona sérica. As concentrações séricas de NT-proBNP foram determinadas em lote através de kit comercial (Canine NT-proBNP ELISA, Neo Scientific, Cambridge, Massachusetts, USA) com placas revestidas com anticorpos contra NT-proBNP canino e adotando as recomendações do fabricante. O limite da detecção foi de 0,12 pmol/L (ou 1 pg/mL). A quantificação sérica de aldosterona foi através de radioimunoensaio (DiaSorin, REF P2714, ALDO CTK-2, Stillwater, MN 55082, USA) validada para uso em cães (Kataria et al. 2015) cuja sensibilidade analítica do teste é de 10 pg/mL (ou 0,0275 nmol/L). Nos dois testes, as amostras foram ensaiadas em duplicata.

Análise estatística. Os dados obtidos tiveram a distribuição analisadas pelo teste de normalidade Shapiro Wilk verificando a presença de distribuição Gaussiana ou não Gaussiana. As variáveis paramétricas foram submetidas a análise de variância, One-way ANOVA, seguida pelo pós-teste de Bonferroni e as não paramétricas a análise de Kruskal Wallis seguida de pós-teste de Dunn. O método de Pearson foi utilizado para testar as correlações entre NT-proBNP e sódio sérico, cálcio sérico, relação AE/Ao e fração de ejeção. Pelo método de Spearman foi testada a correlação entre a aldosterona sérica e NT-proBNP e sódio sérico. Em todos os testes foi utilizado um nível de significância de 0,05% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas por meio do programa Graphpad Prism version 5.0 for Windows (Graphpad Software, San Diego, Califórnia, USA).

Comitê de Ética

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande – CEP/UFCEG-PB, Brasil, número do protocolo 182/2014.

Conflito de interesse

Nenhum dos autores deste artigo tem uma relação financeira ou pessoal com outras pessoas ou organizações que possa influenciar inapropriadamente o conteúdo do artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A idade e peso corporal, respectivamente dos animais de cada grupo segue: $9,8 \pm 6,6$ anos e $12,0 \pm 1,6$ Kg (GDVMA); $6,8 \pm 2,5$ anos e $12,3 \pm 2,6$ kg (GDVMT); $1,5 \pm 0,5$ anos e $15,5 \pm 11,8$ kg (GC).

Todos os cães, em todos os tempos do grupo GDVMA e do grupo GDVMT não apresentaram alteração de função renal como demonstra as médias de concentrações de uréia e creatinina dentro dos valores de referência e semelhantes ao GC como observado nos estudos de Moesgaard et al. (2005) e Hezzell et al. (2012).

A frequência cardíaca (FC) apresentou-se normal antes do tratamento no T0-GDVMA, bem como após início do tratamento, e no GDVMT quando associado ao intervalo de referência e ao GC. O mesmo foi observado no estudo de Moesgaard et al. (2005) avaliando cães com DVM antes e após tratamento com o iECA enalapril em intervalo de 7 dias e em 67% dos cães no estudo de Borgarelli et al. (2008), os quais associaram a $FC > 140$ bpm com redução no tempo de sobrevivência (Quadro a.).

Não foram observadas diferenças significativas quanto as médias da pressão arterial (PAS, PAD e PAM) corroborando o demonstrado por Pereira et al. (2005) em pacientes com endocardiose e cardiomiopatia dilatada tratados com benazepril e observados por 56 dias. Os animais do GC não apresentaram-se de acordo com os valores de normalidade citado por Tilley e Goodwin (2002), podendo o aumento da PA estar relacionada a resposta autonômica simpática transitória ao estresse na clínica (síndrome do jaleco branco) (Kallet et al., 1997), apesar de ter sido aguardado aproximadamente uma hora, com fins de redução de estresse, antes de realizar a mensuração da PA. Com base na classificação de Tilley e Goodwin (2002), os animais do GDVMA durante o tratamento e do GDVMT estiveram com as pressões sistólica discretamente elevadas, diastólicas moderadamente elevadas e médias normais a discretamente elevadas. O aumento clínico dessas pressões arteriais é indicativo da ativação do mecanismo compensatório SRAA e SNS, intensificando a vasoconstrição (Nelson & Couto, 2006), visto que segundo Cabral et al. (2010), a pressão sanguínea normalmente se aumentam em algumas doenças específicas como cardiopatias e nefropatias. Em contrapartida, nos animais tratados há mais de um ano, tal elevação é indicativo de um agravamento da DVM e consequentemente dos mecanismos compensatórios que não estariam sendo inibidos pela

terapia em curso, como pode ser observado nas variáveis ecocardiográficas e nos valores do DC apresentadas no Quadro c. Ainda é importante ressaltar, segundo os valores de normalidade de Bodey e Michell, (1996) e Brown *et al.* (2007) as PAS e PAM apresentaram-se normais nos animais nos tempos do GDVMA, no GDVMT e no GC deste estudo. Ademais, fatores como idade e raça tem maiores influência nas PAS, PAD e PAM que tendem a aumentar com a idade (Bodey e Michell, 1996; Dukes, 1992).

No entanto, pode se observar uma tendência a redução da PA durante os tempos (T7 a T112) do GDVMA, mas com discreto aumento nos animais tratados há mais de um ano (GDVMT). Isso pode estar relacionado a redução dos valores médios de aldosterona com diferenças significativas entre os tempos do GDVMA (T0 com T112) e entre grupos (GDVMT com T0 do GDVMA, T0 e T7 do GDVMA com o GC) (Quadro b. e Fig. 1). Então, justifica-se o efeito farmacológico sobre o SRAA, o qual em condições normais age como um mecanismo regulador neuro-hormonal no controle da normalidade da PA e está fundamentalmente envolvido no desenvolvimento de condições clínicas, como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva (Samavat & Ahmadpoor, 2011). Outrossim, desempenha um papel fundamental no conteúdo corporal de sódio e água, e no equilíbrio de potássio. Assim, este sistema de retroação contribui para o controle da PA por regulação do equilíbrio hídrico extracelular (Samavat & Ahmadpoor, 2011), colaborando, então, para a regulação do volume plasmático.

A redução significativa da aldosterona sérica neste estudo reforçam os resultados das pesquisas em cães com ou sem raças definida acometidos de DVM assintomáticos (Franco *et al.*, 2011 e Moesgaard *et al.*, 2005) que observaram redução de aldosterona sem diferença estatística. Corrobora também o estudo de Lantis *et al.* (2014) em cães saudáveis sob tratamento de benazepril e furosemida no qual foi observado aumento significativo de aldosterona urinária.

Apesar da redução observada do mineralocorticoide, e do uso do iECA, os valores médios séricos do K^+ encontraram-se dentro dos valores referenciais ou discretamente reduzidos e sem diferença estatística entre tempos no GDVMA e entre os grupos. Semelhante ao constatado por Pereira *et al.* (2005), o uso concomitante de diuréticos com iECA, provavelmente contrabalanceou a tendência destes de reter K^+ , isto é, reduzem a concentração de aldosterona e minimizam a caliurese. Ainda assim, não se pode descartar a importância do monitoramento do K^+ , principalmente em pacientes com função renal comprometida que podem desenvolver hipercalemia (Quadro b.)

As concentrações do Na⁺ sérico também estiveram normais quanto aos valores referenciais, mas significativamente reduzidas quando comparado ao GC. Entretanto, as alterações estatísticas observadas para esse eletrólito não se revertem em importância clínica, visto que as concentrações do GC podem ser decorrentes de variações fisiológicas decorrentes da dieta e reduzida ingestão de água, haja vista não apresentarem comprometido clínico. O uso da furosemida exacerba a liberação de Na⁺ no néfron distal, provocando aumento na taxa total de troca de sódio-potássio (DiBartola, 2007). Importante ressaltar que, apesar da tendência de redução da aldosterona e de sua pequena correlação positiva com o Na⁺ sérico (T0 Na⁺ *versus* T0 ALDO) do GDVMA ($r=0,7336$, IC = -0,1928 a 0,9686, $p=0,0485$) (Fig. 2), deve-se destacar o papel dos peptídeos natriuréticos os quais causam diurese, natriurese e vasodilatação periférica; e os pacientes, nas fases iniciais de descompensação da DVM tem uma diminuição das concentrações plasmáticas de angiotensina II e de aldosterona, possivelmente devido ao aumento do peptídeo natriurético atrial (Hägström et al., 1997, Nelson & Couto, 2006) (Fig. 3), apesar de não ter havido correlação estatística entre o NT-proBNP e aldosterona sérica. Corroborando o fato, observar que neste estudo também houve uma correlação negativa de NT-proBNP e Na⁺ sérico no GDVMT ($r = -0,7915$, IC= -0,9761 a 0,056334, $p=0,0303$) (Fig. 4).

O Ca⁺² iônico sérico apresentou-se com as médias normais tanto diante dos valores referenciais quanto em relação ao GC em ambos grupos. Houve diferença significativa nos tempos T0, T7, T22 e T52 do GDVMA com o GC e entre o GDVMT e o GC ($p = 0,0002$). Mas, não se revertem em importância clínica, visto que encontraram-se dentro dos padrões normalidade como dito anteriormente. Não houve correlação estatística do Ca⁺² iônico sérico com o NT-proBNP sérico.

As concentrações médias séricas de NT-proBNP (Quadro b) dos grupos DMV estiveram relativamente acima das médias do GC. Após o início de tratamento, as concentrações foram estáveis no GDVMA, observando uma discreta queda após mais de um ano de tratamento (GDVMT). Como neste estudo, Tarnow et al. (2009) também observaram que no primeiro exame realizado não houve diferença estatística entre os animais DVM e hípidos, apenas cerca de três a quatro anos após o tratamento houve uma diferença significativa entre os grupos (Fig. 5).

O comportamento dos dados da análise do NT-proBNP deste estudo agregado aos valores decorrentes do cálculo de r-IoI igual a 2,66 reforça tanto os resultados da pesquisa de Ruaux et al. (2015), o qual demonstrou a variabilidade biológica pelo alto índice de

individualidade desse biomarcador quanto os diversos estudos com diferentes variações nos intervalos referenciais (Tarnow et al., 2009, Hezzell et al., 2012, Sjöstrand et al., 2014, Collins et al., 2010), Isso torna mais seguro avaliar o mesmo paciente em determinações seriadas ou periódicas. Assim, o RCV determina que um aumento na concentração de NT-proBNP a partir de 47,3% indica uma alta probabilidade de mudança no estado clínico do paciente quando utilizado o acompanhamento do mesmo com exames seriados, reafirmado pelos resultados de Ruaux et al. (2015). É importante ressaltar que mesmo utilizando a forma original descrito por Fraser & Harris (1989) do índice de individualidade (II), o resultado seria o mesmo, ou seja, mais indicado é o controle seriado do analito no mesmo paciente.

Nas variáveis ecodopplercardiográficas (Quadro c) no T0 do GDVMA e no GDVMT, a relação AE/Ao apresentaram-se aumentadas significativamente ($p = 0,004$) em comparação tanto ao GC deste estudo como aos valores referenciais segundo Chetboul, Bussadori & Madron (2016), similar aos resultados também observado por Serres et al. (2008) em cães de diversas raças com DVM. Importante ser observado que nos animais antes do tratamento (T0 do GDVMA) apresentavam a relação AE/Ao mais elevados que nos animais tratados há mais de um ano (GDVMT). Este alargamento atrial reflete o grau de severidade e de regurgitação crônica da valva mitral, sendo portanto, dependente do volume e pressão atrial. Consequentemente, é considerado como indicador de sobrecarga de volume e aumento de pressão atrial esquerdo e seu aumento acima de 1,7 tem grande potencial preditivo para maus prognósticos (Borgarelli et al., 2008, Suzuki et al., 2013a), visto que há uma correlação positiva na relação AE/Ao e o fluxo de regurgitação (Serres et al., 2008). Assim como constatado neste estudo, Häggström et al. (2000) também observaram que a relação AE/Ao aumenta com a severidade da DVM (Quadro d). Verificaram também uma correlação positiva do NT-proBNP e a relação AE/Ao, isto é, o aumento do tamanho do átrio esquerdo influencia no aumento da concentração de NT-proBNP. Neste estudo não foi observado tal correlação estatística, apesar de se observar o aumento em ambas variáveis.

Dos três animais com valores da relação AE/Ao acima de 1,7, dois deles vieram à óbito. Importante ressaltar que no T0 do GDVMA estes animais não estavam ainda sob tratamento com furosemida. Desta forma, justifica-se que os animais no GDVMT apresentassem redução do átrio esquerdo devido a função diurética de diminuir a pressão e o volume e portanto a pré-carga. No entanto, a ação do diurético contribuem para a

ativação do SRAA (Tilley & Goodwin, 2002) e consequentemente aumento da relação AE/Ao, verificando-se assim a necessidade do uso de um iECA associado.

Na avaliação radiográfica, não foi verificada alteração significativa no tamanho do coração pela SVC entre os grupos, no entanto, quando observado os animais por classe B2 e C, constatou-se uma SVC maior com a severidade da DVM, corroborando Franco et al. (2011).

O LVIDd e LVIDs apresentaram-se normais antes do tratamento, entretanto, mesmo após um ano de tratamento, os animais no GDVMT apresentaram uma pequena redução em seus diâmetros ventriculares em relação ao GC e valores de referência segundo Cornell et al., 2004. Quando em distribuição por estadiamento, os animais das classes B2 e C tiveram seus valores reduzidos. Isso é relevante, pois a redução no diâmetro do ventrículo esquerdo (VE) pode ser induzido pelo aumento do estresse em sua parede, o que justifica o aumento do NT-proBNP (Daniels & Maisel, 2007). Este mecanismo, em cães assintomáticos com DVM compensada mantém o volume sistólico apesar da sobrecarga de volume (Suzuki et al., 2013a), como os animais da classe B2 deste estudo. No entanto, os animais da classe C, apresentaram uma hipertrofia que levou a uma redução do diâmetro do VE, induzindo um aumento no volume de regurgitação e também na redução do volume sistólico, correlacionando desta forma com aumento do átrio esquerdo (AE/Ao) (Borgarelli et al., 2007).

Os cães de ambas classes, B2 e C tiveram o DC abaixo do GC, mas os da classe B2 apresentaram melhor mecanismo de compensação que os cães da classe C, contatado pelo melhor DC (Quadro d.). De forma semelhante ocorreu ao T0 do GDVMA e ao GDVMT. No entanto, o GDVMT teve diferença significativa ($p=0,007$) quando comparado ao GC.

Os valores de FS e FE encontrados nos animais no GC estiveram dentro da faixa de normalidade observado também por Suzuki et al. (2013a), Suzuki et al. (2013b) e Freitas (2014). Tanto os animais distribuídos por classe B2 e C, quanto os distribuídos pelo tempo de tratamento, tiveram os valores de FE e FS no T0 do GDVMA e no GDVMT acima do GC. Entretanto, o T0 do GDVMA apresentou esses valores significativos. Normalmente, a FS aumenta com a progressão da doença cardíaca, mas, da mesma forma que observado por Häggström et al. (2000), foi notado ser mais baixo em cães da classe C da DVM que nos casos da classe B2. De acordo com Freitas (2014) e Serres et al. (2008), a FS e FE estão aumentadas quando deveriam estar diminuídas na presença de disfunção miocárdica em pacientes com DVM devido ao efeito hiperdinâmico desenvolvido pelo VE ao longo da progressão da doença valvar, caracterizado pela sobrecarga de volume (aumento da

pré-carga), redução da pós-carga e aumento do tônus simpático. Não houve correlação do NT-proBNP sérico com a FE.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a concentração sérica de aldosterona associada aos resultados ecocardiográficos AE/Ao, FE e a determinação do DC podem ser consideradas indicadores diagnósticos e prognóstico da evolução do tratamento da doença da valva mitral.

Há correlação positiva da aldosterona sérica e correlação negativa do NT-proBNP sérico com o eletrólito sérico Na⁺.

A concentração sérica de NT-proBNP é relevante no acompanhamento da eficiência do tratamento em animais com DVM, devendo ser realizados em protocolos seriados por paciente devido um importante grau de individualidade do NT-proBNP.

Agradecimentos- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro (processo no. 88881.068412/2014-01) e concessão da bolsa de estudos, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Brasil, através do programa Ciências Sem Fronteiras e à direção do CITAB da Universidade Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal.

REFERÊNCIAS

- Atkins C., Bonagura J., Ettinger S., Fox P., Gordon S., Haggstrom J., Hamlin R., Keene B., Luis-Fuentes V. & Stepien R. 2009. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 23: 1142-1150.
- Bodey A.R. & Michell A.R. 1996. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, v.37, p.116-125.
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R. & Haggstrom J. 2007. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *J. Vet. Intern. Med.* 21(1): 61-67
- Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli R.A., Chiavegato D., Poggi M., Bellino C., La Rosa G., Zanatta R., Haggstrom J. & Tarducci A. 2008. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 22(1):120–128.
- Brown S., Atkins C., Bagley R., Carr A., Cowgill L., Davidson M., Egner B., Elliott J., Henik R., Labato M., Littman M., Polzin D., Ross L., Snyder P. & Stepien R. 2007.

- Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 21, p. 542-558.
- Buchanan J.W. & Bücheler J. 1995. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206(2):194-199.
- Cabral R.R., Ciasca B.D., Oliveira V.M.C., Vaz-Curado A.P. & Larsson M.H.M.A. 2010. Valores da pressão arterial em cães pelos métodos oscilométrico e Doppler vascular. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 62(1): 64-71.
- Chetboul V., Bussadori C. & Madron E. 2016. *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. 1ed. Elsevier, St. Louis, Missouri. 348 p.
- Chetboul V., Serres F., Tissier R., Lefebvre, H.P., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Poujol, L., Hawa, G. & Pouchelon, J.-L. 2009. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 23:984–994.
- Cohn, J.N., Ferrari, R. & Sharpe, N. 2000. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35(3): 569-582.
- Collins S.A., Patteson M.W., Connolly D.J., Brodbelt D.C., Torrance A.G. & Harris J.D. 2010. Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease. *J. Vet. Cardiol.* 12: 41-48.
- Cornell C.C., Kittleson M.D., Della Torre P., Häggström J., Lombard C.W., Pedersen H.D., Vollmar A. & Wey A. 2004. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 18(3):311-21.
- Daniels L.B. & Maisel A.S. 2007. Natriuretic peptides. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50:2357–2368.
- DiBartola S.P. 2007. *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais* 3.ed. Roca, São Paulo. 664p.
- Dukes, J. 1992. Hypertension: a review of the mechanisms, manifestations and management. *J. Small Anim. Pract.*, v.33, n.3, p.119-129,
- Freitas, M.V. 2014. Função sistólica em cães com doença mixomatosa da valva mitral: avaliação ecocardiográfica comparativa pelos métodos Simpson, Modo-M e

- speckle tracking. Dissertação de mestrado. Disponível em <http://repositorio.ufla.br/bitstream/1/3838/1/>> Acesso em 04 jan. 2016.
- Franco R.P., Pereira G.T. & Camacho A.A. 2011. Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib. *Pesq. Vet. Bras.* 31(9):791-797.
- Fraser, G.G. & Harris, E.K. 1989. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 27(5): 409-437.
- Hägström, J., Hansson, K. Kvarn, C., Karlberg, B.E., Vuolteenaho, O. & Olsson, K. 1997. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 58(1): 77-82.
- Hägström J., Hansson K., Kvarn C., Pedersen H.D., Vuolteenaho O. & Olsson K. 2000. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. *J. Vet. Cardiol.* 2(1):7-16.
- Haskins, S., Pascoe, P.J., Ilkiw, J.E., Fudge, J., Hopper, K. & Aldrich, J. 2005. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comp. Med.* 55(2):156-161.
- Hezzell M.J., Boswood A., Chang Y.M., Moonarmart W., Souttar K. & Elliott J. 2012. The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 26: 302-311.
- Javadi S., Galac S., Boer P., Robben J.H., Teske E. & Kooistra H.S. 2006. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 20:556–561.
- Kallet A.J., Cowgill L.D. & Kass P.H. 1997. Comparison of blood pressure measurements obtained in dogs by use of indirect oscillometry in a veterinary clinic versus at home. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210:651–654.
- Kaneko J., Harvey J.W. & Bruss M.L. 1997. Appendixes. In:_____. *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5.ed. San Diego, Academic Pressp. p. 885-905.
- Kataria A., Joshi A., Kataria A. & Kataria N. 2015. Aldosterone as an oxidative stress marker in dog. *Int. J. Pharmacol. Res.* 5(1):35-39.
- Lantis, A.C., Ames, M.K., Atkins, C.E., DeFrancesco, T.C., Keene, B.W. & Werre, S.R. 2014. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide activated renin-

- angiotensin-aldosterone system in normal dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 38:65–73.
- MacFadyen R. J., Barr C.S. & Struthers A.D. 1997. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc. Res.* 35(1): 30-34.
- Moesgaard S.G., Pedersen L.G., Teerlink T., Häggström J. & Pedersen H.D. 2005. Neurohormonal and circulatory effects of short-term treatment with enalapril and quinapril in dogs with asymptomatic mitral regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 19:712-719.
- Moonarmart W., Boswood A., Fuentes V.L., Brodbelt D., Souttar K. & Elliott J. 2010. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *J. Small Anim. Pract.* 51(2):84–96.
- Nelson, R. & Couto, G. 2006. Doenças Valvar e Endocárdica Adquiridas, p. 135-146. In: Nelson, R. & Couto, G., *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2ed., Elsevier, Rio de Janeiro.
- Nunes N. 2002. Monitoração da anestesia, cap. 6, p. 64 – 81. In: Fantoni, D.T. & Cortopassi, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. 1. ed., Roca, São Paulo.
- Pereira P.M., Camacho A.A. & Morais H.A. 2005. Tratamento de insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoo.* 57(supl. 2):141-148.
- Oyama M.A., Fox P.R., Rush J.E., Rozanski E.A. & Lesser M. 2008. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *JAVMA.* 232(10): 1496 - 1503.
- Ricós C., Cava F., García-Lario J. V., Hernández A., Iglesias N., Jiménez C. V., Minchinela J., Perich C., Simón M., Domenech M. V. & Álvarez V. 2004. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 64: 175 – 184.
- Ruaux C., Scollan K., Suchodolski J.S., Steiner J.M. & Sisson D.D. 2015. Biologic variability in NT-proBNP and cardiac troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. *Vet. Clin. Pathol.* 44(3): 420-430.

- Roig, E., Perez-Villa, F., Morales, M., Jiménez, W., Orús, J., Heras, M. & Sanz, G. 2000. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 21(1): 53-57.
- Samavat S. & Ahmadpoor P. 2011. Aldosterone, hypertension, and beyond. *Iran. J. Kidney Dis.* 5(2): 71-76.
- Serres F., Chetboul V., Tissier R., Poujol L., Gouni V., Sampedrano C. & Pouchelon J.-L. 2008. Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 22: 566-577.
- Sjöstrand K., Wess G., Ljungvall I., Häggström J., Merveille A-C., Wiberg M., Gouni V., Lundgren Willesen J., Hanas S., Lequarrè A-S., Mejer Sørensen L., Wolf J., Tired L., Kierczak M., Forsberg S., McEntee K., Battaille G., Seppälä E., Lindblad-Toh K., Georges M., Hannes Lohi, Chetboul V., Fredholm M. & Höglund K. 2014. Breed Differences in Natriuretic Peptides in Healthy Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 28: 451-457.
- Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Mochizuki Y. & Koyama H. 2013a. Left ventricular geometrical differences in dogs with various stages of myxomatous mitral valve disease. *J. Small Anim. Pract.* 54: 234-239.
- Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T. & Koyama H. 2013b. Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J. Vet. Cardiol.* 15:41-49.
- Tarnow I., Olsen E.H., Kvarn C., Höglund K., Moesgaard S.G., Kamstrup T.S., Pedersen H.D. & Häggström. 2009. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Vet. J.* 180: 195-201.
- Tilley L.P. & Goodwin J-K. 2002. *Manual de cardiologia de cães e gatos.* 3 ed. Roca, São Paulo, 489p.
- Yasue H., Yoshimura M., Sumida H, Kikuta K., Kugiyama K., Jougasaki M., Ogawa H., Okumura K., Mukoyama M. & Nakao M. 1994. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circul.* 90:195-203.

Lista de Quadros

Quadro a. Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] das frequências cardíaca (FC), pressões sistólica (PAS) e pressões média (PAM), pressões diastólica (PAD) obtidas em cães com doença de valva mitral antes (T0), durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) do GDVMA, GDVMT e em animais hígidos (GRUPO CONTROLE).

Variável		PRÉ-TRATAMENTO		TRATAMENTO			GDVMT	GRUPO CONTROLE	Valor de <i>p</i>	Valor de referência
		T0 – GDVMA	T7	T22	T52	T112				
FC (bpm)	Média \pm DP	124,5 \pm 26,8	132 \pm 32,4	140 \pm 30,4	132,5 \pm 25,8	132 \pm 27,1	111,7 \pm 27,0	142,2 \pm 19,5	0,5766	70-160*
PAS (mmHg)	Mediana [IQ]	151,0 [139,0 - 162,0]	142,5 [137,0 - 152,0]	137,5 [132,0 - 145,0]	136,0 [131,0 - 154,0]	129,5 [124,0 - 136,0]	145,5 [132,0 - 177,0]	133,0 [130,0 - 146,0]	0,7163	110 - 120
PAD (mmHg)	Mediana [IQ]	110,0 [101,8 - 129,5]	112,0 [100,5 - 123,5]	102,5 [100,2 - 104,7]	109,5 [100,2 - 121,0]	94,0 [91,5 - 98,8]	108,5 [90,5 - 119,7]	114,0 [94,0 - 121,0]	0,7565	70 - 80
PAM (mmHg)	Mediana [IQ]	94,5 [87,8 - 109,5]	94,5 [83,5 - 109,2]	88,0 [88,0 - 89,5]	94,5 [86,0 - 106,0]	80,5 [76,0 - 85,8]	87,5 [73,5 - 94,0]	105,0 [82,0 - 106,0]	0,7902	83 – 93

-*Valores referenciais de acordo com Tilley & Goodwin (2002).

Letras minúsculas diferentes (a, b, c) representam diferença estatística entre os momentos no GDVMA ($p < 0,05\%$); símbolos # para as diferenças com o GDVMT e § representando as diferenças estatísticas com o GC.

Quadro b. Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] da concentração do NT-proBNP sérico (S NT-proBNP), sódio sérico (S Na⁺), potássio sérico (S K⁺), cálcio iônico sérico (S iCa⁺²) e aldosterona sérica (S ALDO) obtidas em cães com doença de valva mitral antes (T0), durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) do GDVMA, GDVMT e em animais hígidos (GRUPO CONTROLE).

Variável		PRÉ-TRATAMENTO					TRATAMENTO – GDVMA		GRUPO CONTROLE	Valor de Referência
		T0 – GDVMA	T7	T22	T52	T112	GDVMT			
S Na ⁺ (mmol/L)	Média \pm DP	143,1 \pm 3,3abc	142,2 \pm 5,1abc	142,6 \pm 3,8abc	143,5 \pm 3,1abc	153,4 \pm 11,3a	143,1 \pm 1,9	156,2 \pm 7,4	141–152*	
	#	#	#	#	#	#	#	#		
S K ⁺ (mmol/L)	Média \pm DP	4,3 \pm 0,3	4,3 \pm 0,4	4,1 \pm 0,4	4,1 \pm 0,3	4,3 \pm 0,2	4,2 \pm 0,3	4,2 \pm 0,1	4,37–5,35*	
	#	#	#	#	#	#	#	#		
S iCa ⁺² (mmol/L)	Média \pm DP	1,2 \pm 0,03a	1,2 \pm 0,05a	1,2 \pm 0,03a	1,2 \pm 0,07a	1,3 \pm 0,07a	1,2 \pm 0,04	1,4 \pm 0,03	1,2 - 1,5**	
	#	#	#	#	#	#	#	#		
S Ureia (mg/dL)	Média \pm DP	40,7 \pm 13,9	39,6 \pm 7,5	41,0 \pm 9,6	54,3 \pm 30,4	46,2 \pm 18,0	46,6 \pm 19,7	44,5 \pm 8,5	21,4 - 59,9*	
	#	#	#	#	#	#	#	#		
S Creatinina (mg/dL)	Mediana	0,7	0,75	0,65	0,9	0,75	0,7	0,6	0,5 - 1,5*	
	[IQ]	0,6 \pm 0,8	0,6 \pm 0,8	0,6 \pm 0,8	0,6 \pm 1,0	0,6 \pm 0,8	0,6 \pm 0,7	0,5 \pm 0,8		
S NT-proBNP (pmol/L)	Média \pm DP	2218 \pm 1413	2260 \pm 1410	2081 \pm 1194	2151 \pm 1176	2008 \pm 1241	1910 \pm 956	386 \pm 98	224 – 600***	
S ALDO (pg/mL)	Mediana	97,7a§#	70,7ab#	56,1ab	41,36ab	41,5b	33,9b	34,1	14 – 58****	
	[IQ]	[74,0 - 113,3]	[57,9 - 81,4]	[47,5 - 60,9]	[41,0 - 41,5]	[40,0 - 44,2]	[30,6 - 43,4]	[29,8 - 35,7]		

-Valores referenciais: * Kaneko J., Harvey J.W. & Bruss M.L., 1997; ** DiBartola, 2007, ***Tarnow et al., 2009; ****Javadi S. et al., 2006. Letras minúsculas diferentes (a, b, c) representam diferença estatística entre os momentos no GDVMA (p < 0,05%); símbolos # para as diferenças com o GDVMT e § representando as diferenças estatísticas com o GC.

Quadro c. Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] das variáveis ecocardiográficas da função sistólica e radiográfica de cães hígidos (GRUPO CONTROLE), do T0 - GDVMA, e GDMVT.

Variável		T0 - GDVMA	GDMVT	GRUPO CONTROLE	Valor de referência
LVIDs(cm)	Média \pm DP	1,7 \pm 0,2	1,4 \pm 0,4	1,8 \pm 0,7	2.0 (1.5–2.7)
LVIDd(cm)	Média \pm DP	3,1 \pm 0,3	2,5 \pm 0,5	2,7 \pm 1,1	3.1 (2.6–3.7)
AE/Ao	Média \pm DP	1,7 \pm 0,3a	1,5 \pm 0,2a	1,2 \pm 0,1b	1.0 (0.7–1.2)
FE %	Média \pm DP	82,8 \pm 4,9a	80,8 \pm 9,2ac	71,6 \pm 3,0bc	53,6 - 70,2
SVC	Média \pm DP	10,6 \pm 1,0	10,3 \pm 0,8	10,0 \pm 0,5	< 10,5
DC (ml/min)	Média \pm DP	1,9 \pm 0,6ac	1,2 \pm 0,5a	3,0 \pm 1,2bc	2,0-4,7
FS %	Mediana [IQ]	42,0 [41,3 - 48,8]	43,0 [35,0 - 52,5]	36,0 [34,0 - 37,0]	26,2 - 38,6

-Médias e medianas seguidas por letras diferentes, minúsculas na linhas representam diferenças entre os grupos ($p < 0,05$). Grupo DVMA (T0), animais antes do tratamento; Grupo DVMT, Grupo Controle; LVIDs, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; LVIDd, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; AE/Ao, relação átrio esquerdo – aorta; FS, fração de encurtamento; FE, fração de ejeção; SVC, escala vertebral cardíaca; DC, débito cardíaco.

Quadro d. Médias \pm desvios-padrão e mediana [intervalo interquartil] das variáveis ecocardiográficas da função sistólica e radiográfica de cães hígdos (CONTROLE) e com DVM em diferentes estágios (B2 e C).

Variável	CONTROLE	B2	C	Referências
LVIDs(cm)	1,8 \pm 0,73	1,4 \pm 0,4	1,6 \pm 0,28	2,0 (1,5–2,7)
LVIDd(cm)	2,4 \pm 1,09	2,6 \pm 0,6	2,9 \pm 0,48	3,1 (2,6–3,7)
AE/Ao	1,2 \pm 0,1	1,5 \pm 0,13	1,7 \pm 0,24	1,0 (0,7–1,2)
FE %	72 \pm 3,0	85 \pm 5,7	80 \pm 7,7	53,6 - 70,2
SVC	10 \pm 0,48	10 \pm 1,0	11 \pm 0,63	< 10,5
DC (ml/min)	3 \pm 1,2	1,9 \pm 0,7	1,3 \pm 0,5	2,0-4,7
FS %	36 [34-37]	47 [42-52]	41[37-51]	26,2 - 38,6

-Grupo B2, cães com DVM sem sinais clínicos e com remodelamento cardíaco, Grupo C, cães com DVM, remodelamento cardíaco e sinais de ICC; LVIDs, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; LVIDd, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; AE/Ao, relação átrio esquerdo – aorta; FE, fração de ejeção; SVC, escala vertebral cardíaca; DC, débito cardíaco; FS, fração de encurtamento.

Lista de Figuras

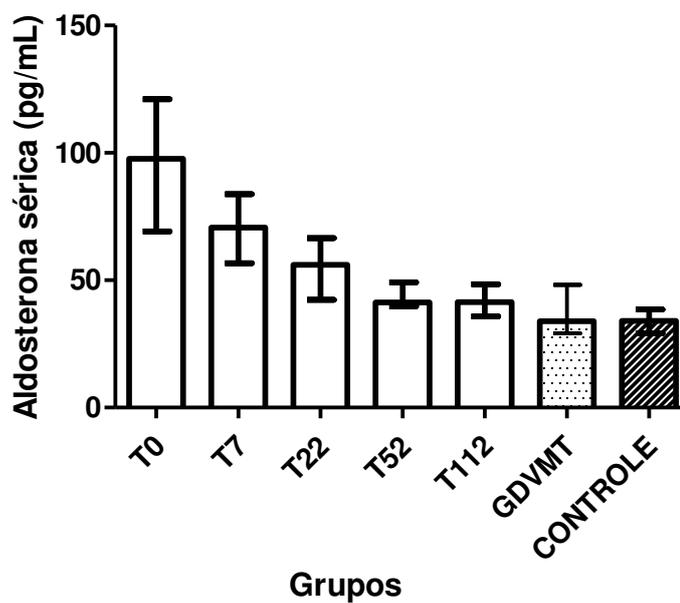


Figura 1. Bar plots das concentrações séricas de aldosterona nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle. A altura das barras representam mediana dos valores dos tempos e grupos e as linhas verticais o intervalo interquartil.

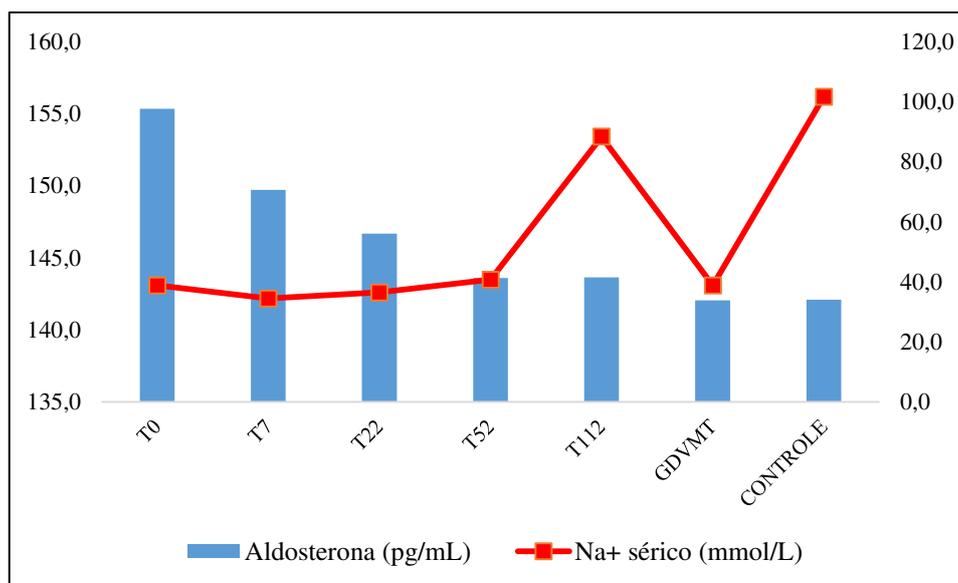


Figura 2. Combinação barras e linhas – Barras representam as médias das concentrações séricas de aldosterona (valores a esquerda) e a linha contínua vermelha as médias das concentrações séricas de sódio (valores a direita) nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle.

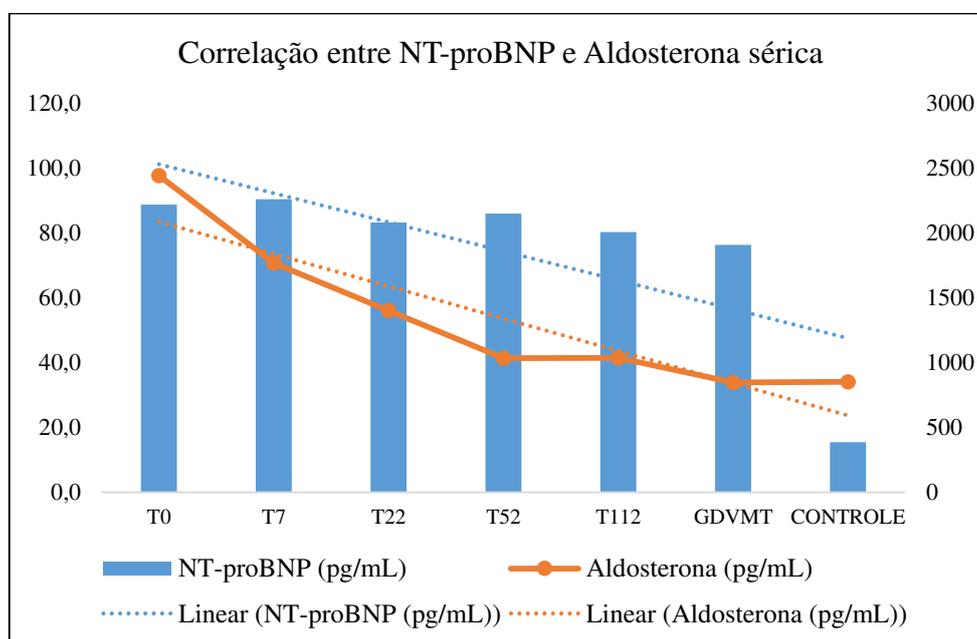


Figura 3. Combinação barras e linhas – Barras representam as médias das concentrações séricas de NT-proBNP (valores a esquerda) e a linha contínua as médias das concentrações séricas de aldosterona (valores a direita) nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle. Linhas tracejadas representam as tendências: (azul) NT-proBNP e (vermelho) aldosterona.

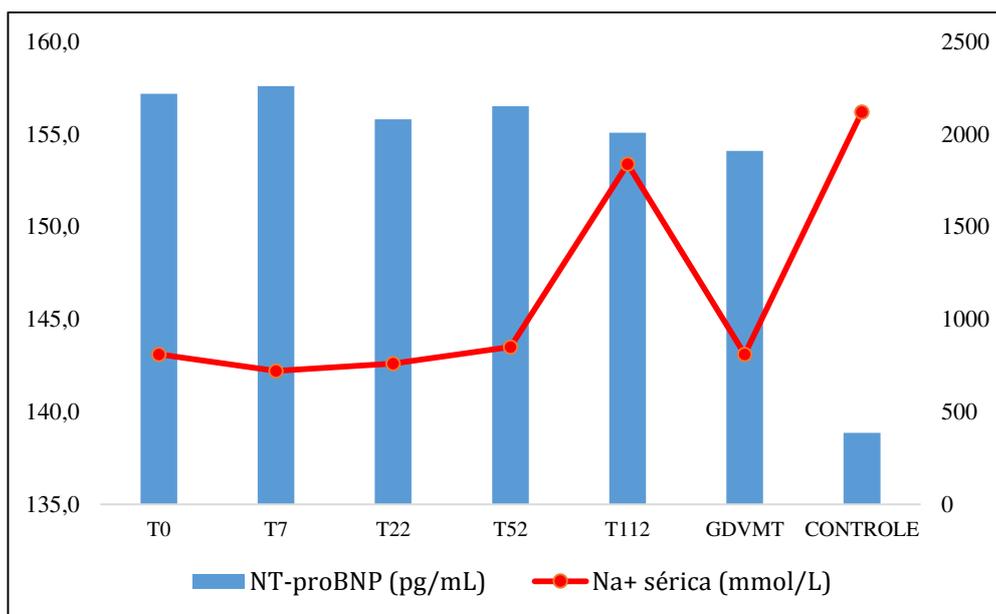


Figura 4. Combinação barras e linhas – Barras representam as médias das concentrações séricas de NT-proBNP (valores a esquerda) e a linha contínua vermelha as médias das concentrações séricas de sódio (valores a direita) nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle.

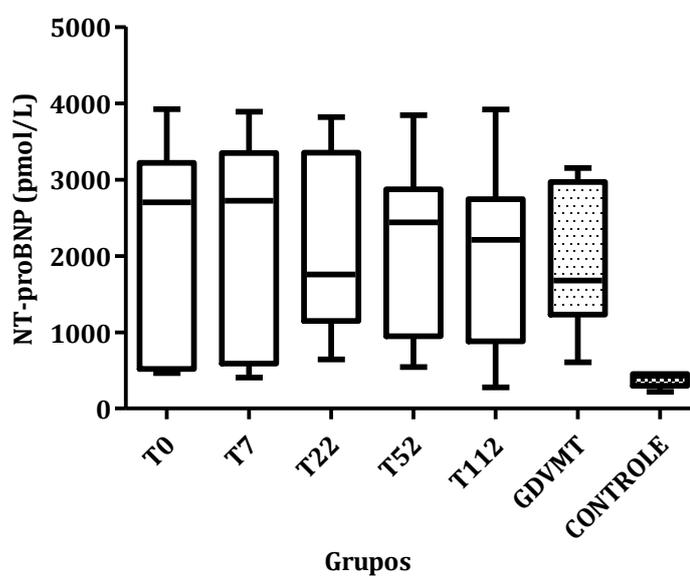


Figura 5. Box plots de concentrações séricas de NT-proBNP nos tempos T0 a T112 do grupo DVMA, no grupo DVMT e Controle. A altura das barras representam o valor médio dos valores dos tempos e grupos e as linhas verticais o desvio padrão.

CAPÍTULO II

Taxa de filtração glomerular, excreção fracionada de eletrólitos e Cistatina C de cães com doença de valva mitral tratados com inibidores da ECA e furosemida

Manuscrito submetido à Revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia/ UFMG – Belo Horizonte – ISSN 1678-4162 – Qualis A2.



Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Saúde e Tecnologia Rural
Comissão de Ética em Pesquisa
Av Sta Cecília, s/n, Bairro Jatobá, Rodovia Patos,
CEP- 58700-970, Cx postal 64, Tel. (83) 3511-3045



Ao: Sr. Prof. Dr. Almir Pereira de Souza (Coordenador)

Protocolo CEP nº182-2014

CERTIDÃO

ASSUNTO: Solicitação de aprovação do projeto de pesquisa intitulado "Efeitos de diferentes protocolos terapêuticos sobre a função renal de cães com insuficiência cardíaca".

Certificamos a V.Sa. que seu projeto teve parecer consubstanciado orientado pelo regulamento interno deste comitê e foi Aprovado, em reunião Ordinária nº 02/2014, em 16 de Julho de 2014, estando à luz das normas e regulamentos vigentes no país atendidas as especificações para a pesquisa científica.

Patos, 18 de Março de 2015.

Maria de Fátima de Araujo Lucena

Coordenadora do CEP

Taxa de filtração glomerular, excreção fracionada de eletrólitos e Cistatina C de cães com doença de valva mitral tratados com inibidores da ECA e furosemida

[Glomerular filtration rate, fractional excretion of electrolytes and Cystatin C in dogs with mitral valve disease treated with ACE inhibitors and furosemide]

V.L. Santana^{1*}, A. Tanikawa¹, M.E.M. Benvenuti², L.D.V. Filho³, R.M.N. Silva⁴,
A.F.M. Vaz⁴, F.L.P.G. Queiroga⁵, A.P. Souza¹

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária – Centro de Saúde e Tecnologia Rural - Universidade Federal de Campina Grande – CSTR/UFCG – Patos, PB. *Autor para correspondência: vanessaliras@yahoo.com.br

²Programa de Residência Multidisciplinar - CSTR/UFCG – Patos, PB.

³Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Centro de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Pernambuco – CCB/UFPE.

⁴Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária - CSTR/UFCG – Patos, PB.

⁵Centro de Investigação e Tecnologias Agroambientais e Biológicas - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro – CITAB/UTAD - Vila Real, Portugal.

RESUMO

Propôs-se com este estudo avaliar a taxa de filtração glomerular (TFG), excreção fracionada de eletrólitos e o biomarcador renal, Cistatina C, de cães com doença de valva mitral (DVM) antes e durante o tratamento com iECA (enalapril e benazepril) associado a furosemida. Foram selecionados 11 cães distribuídos em dois grupos: seis foram diagnosticados com doença de valva mitral (DVM) da classe B2 e C (GDVM) e cinco animais sadios que compuseram o grupo controle (GC). Os animais GDVM foram examinados antes de iniciar o tratamento (T0) e 7, 22, 52, 112 dias após o T0 (T7, T22, T52, T112) respectivamente. Os animais do GC foram avaliados uma única vez. Foi realizado exame físico, ensaios bioquímicos séricos e urinários, *clearance* de creatinina (Ccr) urinária, determinação da TFG e da razão proteína e creatinina urinária (P/C U) e excreção fracionada (EF) de eletrólitos. Houve uma redução significativa de aldosterona sérica entre os tempos do GDVM e os grupos; a P/C U, creatinina, ureia, Cistatina C apresentaram-se normais antes e sem alteração após o tratamento; a TFG manteve-se

normal, mas com redução ao longo do tratamento; o Na^+ sérico esteve dentro dos valores referenciais com alterações estatísticas sem relevância clínica. Observou-se aumento das médias das EF de Na^+ , K^+ e Cl^- tanto em relação ao valor de referência quanto ao GC, indicando lesão tubular. Verificou-se redução do Ca^{+2t} e do Ca^{+2i} séricos entre os grupos, apesar de estarem dentro dos valores de normalidade. O P sérico e suas relações com o Ca^{+2i} e Ca^{+2t} foram normais e sem alterações significativas. No entanto, EF Ca^{+2i} e EF P estiveram aumentadas, indicando redução na reabsorção tubular tanto antes quanto durante o tratamento. Houve aumento significativo na EF P apenas entre o T52 do GDVM ($108,9 \pm 107,2$) e GC ($16,3 \pm 4,9$). Diante dos resultados pode-se concluir que a DVM causou redução da TFG e lesão tubular, mas a ação diurética da furosemida na reabsorção tubular não comprometeu a homeostase dos eletrólitos.

Palavras-chave: *clearance* de creatinina, eletrólitos séricos e urinários, biomarcador renal, endocardiose, canino.

ABSTRACT

It is proposed in this study to evaluate the glomerular filtration rate (GFR), fractional excretion of electrolytes and renal biomarker, Cystatin C of dogs with mitral valva disease (MVD) before and during treatment with ACE inhibitors (enalapril and benazepril) associated with furosemide. We selected 11 dogs distributed into two groups: six were diagnosed with mitral valve disease (MVD) Class B2 and C (GDVM) and five healthy rabbits in the control group (CG). The GDVM animals were examined prior to beginning the treatment (T0) and 7, 22, 52 112 days after T0 (T7, T22, T52, T112) respectively. The animals were evaluated once. It conducted physical examination, serum and urine biochemical tests, creatinine *clearance* (Ccr) urine, determination of GFR and of protein and urinary creatinine ratio (P/C U) and fractional excretion (FE) electrolyte. There was a significant reduction of serum aldosterone between the times of GDVM and groups; P/C U, creatinine, urea, Cystatin C were normal before and no change after treatment; the GFR remained normal, but with a reduction during treatment and the Na^+ serum were within reference values with statistical changes without clinical relevance. There was an increase of mean EF Na^+ , K^+ and Cl^- both in relation to the reference value on the GC indicating tubular injury. It was verified reduction of Ca^{+2t} and Ca^{+2i} serum between the groups, although they are within normal values. Serum P and its relations with the Ca^{+2i}

and Ca^{2+}_t were normal and no significant changes. However, EF Ca^{2+}_i and EF P been increased, indicating a reduction in tubular reabsorption both before and during treatment. There was a significant increase in EF P only between the T52 GDVM (108.9 ± 107.2) and GC (16.3 ± 4.9). Given the results can be concluded that the DVM caused reduction in GFR and tubular damage, but the diuretic action of furosemide in tubular reabsorption did not compromise the homeostasis of electrolytes.

Keywords: renal *clearance*, serum and urinary electrolytes, renal biomarker, endocardiosis, canine.

INTRODUÇÃO

As alterações na função renal são importantes indicadores diagnóstico e prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Na doença cardíaca, essa alteração é causada por razões hemodinâmicas (redução do débito cardíaco, aumento da pressão venosa) e pela ativação do sistema neuro-hormonal (sistema nervoso autônomo simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e hormônio antidiurético (ADH)) (Swedberg *et al.* 1990; Francis *et al.*, 1990; Matana *et al.*, 2014).

Aproximadamente 50% dos pacientes humanos com doença cardíaca crônica desenvolve doença renal crônica (DRC) e esta está associada com alta mortalidade em pacientes com doença cardíaca (Ronco e Ronco, 2012). Em cães, a disfunção renal é também frequentemente mencionada como uma potencial consequência de doença cardíaca (Pouchelon *et al.*, 2015). Dentre as doenças cardíacas crônicas, a doença da valva mitral (DVM) é uma das causas mais comum, no entanto, com poucas informações do seu comprometimento na função renal (Nicolle *et al.*, 2007). Nesta patologia, o tratamento da doença cardíaca secundária a DVM tipicamente consiste de diuréticos de alça (furosemida) associados a agentes adicionais, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) que significativamente prolongam a sobrevida e promovem qualidade de vida (Kittleson, 1998; Francis *et al.*, 1990).

Essa interação patológica entre esses dois sistemas orgânicos foi denominada de “desordem cardiovascular-renal” em cães e gatos (CvRD) e para os humanos de síndrome cardiorrenal (SCR). São definidas como uma desordem do coração ou rim por uma disfunção aguda ou crônica em um órgão que pode induzir a uma disfunção aguda ou crônica do outro (Pouchelon *et al.*, 2015; Ronco e Ronco, 2012).

Assim, na ausência de insuficiência renal pré-existente à endocardiose e ICC, a função renal pode aparentemente permanecer normal ou próximo do normal até a fase avançada da doença cardíaca crônica (Kogika *et al.*, 2006). Motivo este pelo qual a função renal em cães geralmente é avaliada na rotina clínica através do uso de marcadores indiretos plasmáticos e na urina. Mas, métodos de determinações diretas, como a avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG), excreção fracionada (EF), dosagens de biomarcadores de lesão precoce e de hormônios são pouco utilizados na prática clínica (Lefebvre *et al.*, 2008; Matana *et al.*, 2014). Portanto, propôs-se com este estudo avaliar a taxa de filtração glomerular, excreção fracionada de eletrólitos e o biomarcador renal, Cistatina C de cães com DVM antes e durante o tratamento com iECA (enalapril ou benazepril) associado a furosemida.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 11 cães (7 fêmeas e 4 machos), independente da raça, provenientes do atendimento ambulatorial do Hospital Veterinário, do setor de Clínica Médica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos-PB. Dos 11 cães, seis foram diagnosticados com doença de valva mitral (DVM) sem sinais clínicos de outras doenças sistêmicas que compuseram o grupo denominado GDVM. Os cinco animais restantes eram hígidos e compuseram o grupo denominado controle (GC). Esses animais tinham a idade e o peso corporal, respectivamente em cada grupo de: $9,8 \pm 6,6$ e $12,0 \pm 1,6$ (GDVM) e $1,5 \pm 0,5$ e $15,5 \pm 11,8$ (GC).

Todos os cães foram submetidos a exame clínico, radiográfico, ecodopplercardiografia, coleta de sangue e de urina. Os animais do GDVM foram examinados periodicamente antes e durante o tratamento e os do GC com uma única avaliação.

O diagnóstico de DVM foi determinado pelos exames físicos, clínicos, radiográfico e ecodopplercardiograma e foram classificados nos estágios B2 e C de acordo com o Consenso de Estadiamento do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Atkins *et al.* 2009). Os animais com DVM receberam após a coleta de dados, terapia convencional, que incluiu inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) (benazepril ou enalapril) e furosemida, nas doses de 0,5 mg/Kg, via oral, BID e 2 mg/kg, via oral, BID, respectivamente.

Foi realizado as aferições das pressões arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) através do método não invasivo oscilométrico (Monitor multiparamétrico CONTEC® CMS 6000), cujo manguito foi posicionado logo abaixo da região umeral-radio-ulnar, obtendo pelo menos cinco aferições, excluindo a maior e a menor e realizando a média das restantes (Nunes, 2002).

Os cães de ambos os grupos foram submetidos a uma avaliação basal (T0), na admissão para o estudo, e o grupo GDVM a mais quatro avaliações realizadas após 07, 22, 52 e 112 dias do T0 (T7, T22, T52 e T112, respectivamente). Em cada momento, foram coletados 6 mL de sangue por venopunção da veia jugular externa em decúbito lateral, sendo a amostra acondicionada em tubo de ensaio. Esta alíquota ficou em repouso por 10min em temperatura ambiente e logo após foi centrifugada a 1500 rpm durante 5 minutos para a obtenção do soro. O soro então foi separado em alíquotas em tubos de eppendorfs e armazenados a -20°C até o momento da análise. As coletas de sangue foram realizadas como parte do procedimento do *clearance* de creatinina (Ccr) urinária de 20 minutos para determinação da TFG e EF de sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cálcio iônico (Ca⁺²ⁱ), fósforo (P) e cloro (Cl⁻) desenvolvidas de acordo com Finco e Brown (1995) e Carneiro, 2006.

As concentrações séricas e urinárias de Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺²ⁱ foram determinadas através do eletrodo íon-seletivo (Max Ion, Baigong, China). A dosagem da concentração de cálcio total (Ca^{+2t}), das amostras de soro e urina, foi feita por reação cromogênica com cresolftaleína complexona (Cálcio liquiform®, Ref. 90, Labtest Diagnóstica S.A). A dosagem de P inorgânico sérico e urinário foram feitas pelo método fosfomolibdato (Fósforo®, Ref. 42, Labtest Diagnóstica S.A), em reação de ponto final. As dosagens de creatinina sérica foram realizadas através da reação de Jaffé modificada - picrato alcalino (Creatinina K Vet®, Ref. 1010, Labtest Diagnóstica S.A), em leitura cinética de dois pontos, a de ureia sérica pelo método enzimático-colorimétrico (Ureia CE®, Ref. 27, Labtest Diagnóstica S.A); a concentração urinária de proteína foi determinada pelo método do vermelho pirogalol (Sensiprot®, Labtest Diagnóstica S.A), com reação de ponto final. A perda de proteína na urina foi estimada pelo cálculo da razão da proteína pela creatinina urinária (P/C U).

As concentrações séricas de Cistatina C foram determinadas em lote pelo método de imunensaio enzimático sanduíche através do kit comercial (Canine Cystatin C

ELISA® (BioVendor, República Tcheca) de acordo com as instruções do fabricante. O limite máximo de detecção foi de 10 ng/mL (ou 0,001 mg/L).

A quantificação sérica de aldosterona foi feita pelo método de radioimunoensaio utilizando o kit comercial (DiaSorin, REF P2714, ALDO CTK-2, Stillwater, MN 55082, USA) validada para uso em cães (Kataria et al. 2015) cuja sensibilidade analítica do teste é de 10 pg/mL (ou 0,0275 nmol/L). Nos dois testes, as amostras foram ensaiadas em duplicata.

Os dados obtidos tiveram a distribuição analisadas pelo teste de normalidade Shapiro Wilk verificando tanto distribuição Gaussiana quanto não Gaussiana. Por não ter havido similaridade de distribuição entre os grupos, os dados de bioquímica sérica e de pressão arterial foram, então, submetidos a transformação logarítmica (logaritmo natural base e) e, em seguida à análise de variância (One-way ANOVA), seguida pelo pós-teste de Bonferroni. As variáveis urinárias foram submetidas à análise de variância (ANOVA) e pós-teste Tukey. Em todos os testes foi utilizado um nível de significância de 0,05% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas por meio do programa Graphpad Prism version 5.0 for Windows (Graphpad Software, San Diego, Califórnia, USA).

O protocolo deste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande – CEP/UFCG-PB, Brasil, número do protocolo 182/2014.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação da PAS, PAD e PAM não foi observado diferença significativa entre os tempos do GDVM e entre os grupos. Esses achados são reforçado por estudos anteriores em pacientes com endocardiose e cardiomiopatia dilatada tratados com benazepril e observados por 56 dias (Pereira *et al.*, 2005) e em cães com doença valvar crônica (DVC) independentes do grau de severidade (Nicolle *et al.*, 2007). As médias das pressões nos animais do GC não apresentaram-se de acordo com os valores de normalidade citado por Tilley e Goodwin (2002), podendo o aumento da PA estar relacionada ao “efeito do avental branco”, como consequência da excitação ou ansiedade durante a mensuração da PA. Tal evento resultaram em impulsos para o sistema de regulação cardiovascular com ativação do SNS com consequente taquicardia, aumento do volume sistólico e vasoconstricção periférica (Reece, 2012), apesar de ter sido

aguardado aproximadamente uma hora, com fins de redução de estresse, antes de realizar a mensuração da PA.

De acordo com Brown *et al.* (2007), as pressões apresentaram-se normais nos animais dos dois grupos. No entanto, pode se observar uma tendência a redução da PA durante os momentos (T7 a T112) do GDVM. Tal redução pode estar relacionado a redução dos valores médios de aldosterona ao longo dos tempos, voltando a faixa de normalidade para esse hormônio com 22 dias após o início do tratamento (Tab. 1). Sabe-se que a inibição da secreção da aldosterona está relacionado com a redução da retenção de Na⁺ e da expansão de volume plasmático que conseqüentemente pode levar a redução da pressão arterial (Samavat e Ahmadpoor, 2011). Importante ressaltar que fatores como idade e raça tem maiores influência nas PAS, PAD e PAM que tendem a aumentar com a idade (Bodey e Michell, 1996; Dukes, 1992).

Tabela 1. Médias \pm desvios-padrão relativos à pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e aldosterona sérica (ALDO) obtidas de cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).

		Variáveis			
Referência		PAS (mmHg)*	PAD (mmHg)*	PAM (mmHg)*	ALDO (pg/mL)**
		110 – 120	70 – 80	83 – 93	14 – 58
T0 - GDVM	Média \pm DP	150,2 \pm 21,7	113,3 \pm 19,2	97,7 \pm 17,5	97,9 \pm 29,0aB
T7	Média \pm DP	145,7 \pm 18,5	110,0 \pm 20,0	92,5 \pm 20,3	71,0 \pm 15,2bB
T22	Média \pm DP	146,0 \pm 26,0	107,3 \pm 14,3	91,3 \pm 17,0	55,6 \pm 15,6acA
T52	Média \pm DP	144,8 \pm 23,2	107,5 \pm 17,0	92,5 \pm 19,9	44,7 \pm 9,5aA
T112	Média \pm DP	133,8 \pm 18,2	97,8 \pm 13,8	83,8 \pm 13,5	41,7 \pm 11,7abA
GC	Média \pm DP	140,6 \pm 21,5	110,8 \pm 16,5	96,2 \pm 14,4	33,9 \pm 5,1B

*Valores referenciais: * TILLEY e GOODWIN, 2002; ** JAVADI *et al.*, 2006.

Letras minúsculas diferentes (a, b, c) representam diferença estatística entre os momentos no GDVMA (p < 0,05%) e letras maiúsculas diferentes representam diferenças estatísticas entre os grupos com o GC.

Houve diferenças significativas de aldosterona sérica entre os momentos do GDVM (T0 com T22, T52 e T112; T7 com T112) e entre grupos (T0 e T7 – GDVM com o GC), justificando o efeito farmacológico dos iECA sobre o SRAA, no qual em condições normais age como um mecanismo regulador neuro-hormonal no controle da normalidade da pressão arterial (Samavat e Ahmadpoor, 2011). Esses resultados são reforçados pelos

estudos de Franco *et al.*, (2011) em cães com DVM tratados com enalapril por 56 dias, que também observaram redução da aldosterona durante o tratamento.

Os animais com endocardiose não apresentaram proteinúria tanto antes quanto durante o tratamento e os seus valores médios não representaram diferenças estatísticas. No entanto, o tratamento com iECA proporcionou além de sua atuação na disfunção cardiovascular (Brunton *et al.*, 2012), promoveu também efeito renoprotetor. Como observado por Grauer *et al.* (2000), o iECA reduz a proteinúria e preserva a função renal por vários mecanismos, dentre eles, reduzindo a resistência vascular renal, aumentando o fluxo sanguíneo renal (FSR) e reduzindo o tamanho dos poros das células endoteliais dos capilares glomerulares, aumentando a seletividade da filtração (Tab. 2).

Tabela 2. Médias \pm desvios-padrão relativos à parâmetros urinários (taxa de filtração glomerular (TFG), razão proteína-creatinina (P/C U) e densidade) e séricos (ureia (S Ureia), creatinina (S Cre) e cistatina C (S CIST. C)) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).

Referência	Variáveis					
	TFG (mL/Kg/min)	P/C U	Densidade	S Ureia (mg/dL)	S Cre (mg/dL)	S CIST. C (mg/L)
	2 – 5 ⁽¹⁾	< 0,5 ⁽¹⁾	> 1030 – 1040 ⁽¹⁾	21,4 - 59,9 ⁽²⁾	0,5 - 1,5 ⁽²⁾	1,09 – 3,3 ⁽³⁾
T0 – DVM	4,9 \pm 2,67	0,52 \pm 0,43	1036,3 \pm 15,8aB	40,7 \pm 13,9	0,7 \pm 0,16	1,3 \pm 0,2
T7	3,41 \pm 1,93	0,48 \pm 0,43	1031,6 \pm 18,9a	39,6 \pm 7,5	0,7 \pm 0,15	1,4 \pm 0,2
T22	3,24 \pm 1,47	0,5 \pm 0,38	1030,5 \pm 17,2a	41,0 \pm 9,6	0,7 \pm 0,2	1,4 \pm 0,3
T52	2,65 \pm 1,61	0,32 \pm 0,23	1024,3 \pm 14,5a	54,3 \pm 30,4	0,9 \pm 0,34	1,3 \pm 0,3
T112	2,93 \pm 1,38	0,45 \pm 0,39	1027,5 \pm 17,5a	46,2 \pm 18,0	0,8 \pm 0,28	1,4 \pm 0,3
GC	3,1 \pm 0,56	0,28 \pm 0,07	1062,4 \pm 5,37B	44,5 \pm 8,5	0,7 \pm 0,28	1,1 \pm 0,3

*Valores referenciais: (1) DIBARTOLA e SCHENCK, 2011; (2) KANEKO *et al.*, 1997; (3) DIDEM *et al.*, 2015.

Letras minúsculas diferentes (a, b, c) representam diferença estatística entre os momentos no GDVMA (p < 0,05%) e letras maiúsculas diferentes representam diferenças estatísticas entre os grupos com o GC.

Na avaliação das concentrações séricas de ureia e creatinina e na TFG, estas apresentaram-se normais e sem diferença estatística entre tempos e grupos. Isso indica que o tratamento para o GDVM não comprometeu a função renal, mas observou-se uma redução dos valores médios da TFG durante o tratamento. De acordo com Atkins *et al.* (2002), a creatinina sérica não é afetada pela terapia com iECA a longo-termo em cães com DVC. No entanto, ao contrário do apresentado por Häggström *et al.* (1996), a terapia de enalapril e furosemida promovida nos pacientes deste estudo não aumentaram a

concentração de ureia sérica a valores azotêmicos. Para Nicolle *et al.* (2007), concentrações de ureia e creatinina em cães aumentaram significativamente mediante a severidade da DVC. Importante considerar que a ureia é livremente filtrada pelos glomérulos, mas reabsorvida pelos túbulos e sob a ação da furosemida, a taxa de reabsorção reduz com o aumento do fluxo de urina tubular e aumento da excreção, normalizando ou reduzindo a ureia sérica (Bartges e Polzin, 2011). Esse efeito diurético refletiu na redução gradativa e significativa da densidade ao longo do tratamento quando comparado ao GC.

Estudos demonstraram que a TFG reduz em estágios avançados da doença cardíaca congestiva (Nicolle *et al.*, 2007), assim, isso evidencia, que neste estudo, cães com DVM em estágio B2 e C tratados até 112 dias, apesar do remodelamento cardíaco e congestão, ainda não se detecta disfunção no processo de filtração renal mesmo sob efeito de diurético e do vasodilatador, visto que a redução da TFG ao longo do tempo ocorreu apesar do bloqueio da angiotensina (AII). Tal redução é consequência da estimulação nervosa simpática renal eferente que promove constrição na arteríola aferente renal reduzindo o FSR e consequentemente a TFG (Boswood e Murphy, 2006), podendo ser agravado pelo fato dos diuréticos de alça serem estimuladores da secreção de renina (Bruton *et al.*, 2012).

Não se pode observar uma associação da TFG com a creatinina e Cistatina C séricas. Isso confirma que a creatinina é um marcador pouco sensível na determinação da diminuição da TFG (Wehner *et al.*, 2008). Na avaliação pela Cistatina C, uma depleção de volume, neste caso devido à furosemida, pode resultar em uma concentração de Cistatina C dentro dos limites de referência apesar da leve redução na TFG e não excluindo a possibilidade do diurético ter interferido na cinética do biomarcador (Almy *et al.*, 2002).

As concentrações séricas de sódio no GDVM estiveram dentro dos limites de normalidade e sem diferença estatística entre os tempos de tratamento, mas até os 52 dias de tratamento diferiram significativamente com o GC (Tab. 3). Entretanto, as alterações estatísticas observadas para esse eletrólito não se revertem em importância clínica, visto que as concentrações do GC podem ser decorrentes de variações fisiológicas decorrentes da dieta e reduzida ingestão de água, haja vista não apresentarem comprometido clínico.

Os valores médios de K^+ e do Cl^- séricos mantiveram-se normais e sem diferenças significativas. Semelhante ao constatado por Pereira et al. (2005), os quais afirmaram que o uso concomitante de diuréticos com iECA, provavelmente contrabalanceou a tendência dos inibidores da ECA de reter K^+ , isto é, reduzem a concentração de aldosterona e minimizam a caliurese. Todavia, Boswood e Murphy (2006) observaram que o K^+ sérico foi influenciado significativamente pelo uso de diuréticos, levando a uma redução sérica independente da classe da doença cardíaca crônica. No entanto, os autores não consideraram a associação existente com outro medicamento, o qual não foi informado.

Tabela 3. Médias \pm desvios-padrão relativos a concentração sérica de sódio (S Na^+), potássio (S K^+) e cloro (S Cl^-) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).

		Variáveis		
		S Na^+ (mmol/L)	S K^+ (mmol/L)	S Cl^- (mmol/L)
	Referência	141–152	4,37–5,35	109 – 126
T0 - GDVM	Média \pm DP	143,1 \pm 3,3aA	4,3 \pm 0,3	117,4 \pm 3,3
T7	Média \pm DP	142,2 \pm 5,1aA	4,3 \pm 0,4	114,8 \pm 3,6
T22	Média \pm DP	142,6 \pm 3,8aA	4,1 \pm 0,4	114,4 \pm 3,7
T52	Média \pm DP	143,5 \pm 3,1aA	4,1 \pm 0,3	115,1 \pm 4,6
T112	Média \pm DP	153,4 \pm 11,3aB	4,3 \pm 0,2	112,0 \pm 4,5
GC	Média \pm DP	156,2 \pm 7,4B	4,2 \pm 0,1	117,4 \pm 4,2

*Valores referenciais: KANEKO *et al.*, 1997.

Letras minúsculas diferentes (a, b, c) representam diferença estatística entre os momentos no GDVMA ($p < 0,05\%$) e letras maiúsculas diferentes representam diferenças estatísticas entre os grupos com o GC.

Os resultados da EF de Na^+ , K^+ e Cl^- tiveram as médias aumentadas significativamente tanto em relação ao valor de referência quanto ao GC. Ademais, os valores médios basais (T0) do GDVM, antes de receberem medicação, estavam com seus valores aumentados indicando a existência de lesão tubular, visto que quanto mais alta a taxa de EF mais comprometido é o transporte das células dos túbulos renais (Finco e Brown, 1995) (Tab. 4).

O aumento da EF de Na^+ , K e Cl^- durante o tratamento pode ter sido agravada por influência do diurético, uma vez que alterações na tensão da parede tubular associada com o aumento da taxa do fluxo de fluido pode causar alteração estrutural, funcional e bioquímica (Finco e Brown, 1995). Outrossim, a redução do volume sanguíneo pelos

diuréticos de alça pioram a função renal, podendo ser um fator importante na potencialização da nefrotoxicidade induzida pelo iECA (Pouchelon *et al.*, 2015).

Tabela 4. Médias \pm desvios-padrão relativos à excreção fracionada de fósforo (EF P), potássio (EF K⁺), sódio (EF Na⁺), cálcio iônico (EF Ca⁺²ⁱ), cloro (EF Cl⁻) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígidos (GC).

Referência	Variáveis				
	EF P < 39%*	EF K ⁺ < 20 - 25%*	EF Na ⁺ < 1%*	EF Ca ⁺²ⁱ 0,66 - 1,76*	EF Cl ⁻ < 1%*
T0 – DVM	51,2 \pm 23,7aB	144,9 \pm 155aA	14,8 \pm 13,0aA	3,3 \pm 1,8	28,7 \pm 21,3aA
T7	49,5 \pm 30,4aB	174,3 \pm 191aA	28,1 \pm 31,0aA	4,7 \pm 4,6	39,2 \pm 35,1aA
T22	76,2 \pm 34,8aB	127,5 \pm 105aA	16,5 \pm 15,8aA	3,6 \pm 2,3	44,3 \pm 31,0aA
T52	108,9 \pm 88,5aA	255,7 \pm 280aA	30,4 \pm 40,5aA	6,1 \pm 4,7	67,7 \pm 49,7aA
T112	72,9 \pm 73,2aB	208,3 \pm 265aA	25,7 \pm 36,8aA	5,7 \pm 5,3	44,9 \pm 56,0aA
GC	16,3 \pm 4,9B	12,7 \pm 5,8B	0,2 \pm 0,08B	1,9 \pm 0,4	0,5 \pm 0,3B
Valor de p	0,0297	0,0001	< 0,0001	0,2884	< 0,0001

Valores referenciais: * KANEKO *et al.*, 1997; ** MARTINEZ e CARVALHO, 2010.

Letras minúsculas diferentes (a, b, c) representam diferença estatística entre os momentos no GDVMA (p < 0,05%) e letras maiúsculas diferentes representam diferenças estatísticas entre os grupos com o GC.

Ao mesmo tempo, a inibição da ação da angiotensina II aumenta a EF Na⁺ e Cl⁻ por reduzir a reabsorção tubular e aumenta a de K⁺ nos túbulos distais e coletores com a inibição da aldosterona (Lefebvre *et al.*, 2008, Brunton *et al.*, 2012). Mas, neste estudo o aumento da reabsorção de K⁺ foi menor que a ação diurética do K⁺.

As médias das concentrações séricas de Ca^{+2t} e Ca⁺²ⁱ apresentaram-se normais e constantes no GDVM e não diferiu significativamente entre os tempos. O fósforo sérico manteve-se dentro dos valores referenciais e sem diferença significativa entre os tempos no GDVM e grupos. A relação sérica de Ca⁺²ⁱ/P e de Ca^{+2t}/P apresentaram-se semelhante ao GC, mas na relação de Ca^{+2t}/P observa-se uma discreta redução ao longo do tratamento. Ambas as relações não foram significativas (Tab. 5).

Tabela 5. Médias \pm desvios-padrão relativos a concentração sérica de cálcio ionizado (S Ca⁺²i), cálcio total (S Ca⁺²t), fósforo (S P), razão de cálcio ionizado ou cálcio total e fósforo (S Ca⁺²i/P e S Ca⁺²t/P) obtidas em cães com doença de valva mitral (GDVM) antes (T0) e durante o tratamento (T7, T22, T52, T112) e em animais hígdos (GC).

Referência		Variáveis				
		S Ca ⁺² i* (mmol/L)	S Ca ⁺² t* (mmol/L)	S P** (mmol/L)	S Ca ⁺² i/P	S Ca ⁺² t/P
		1,2 - 1,5	2,2 - 3,8	0,84 - 2,0		
T0 – DVM	Média \pm DP	1,2 \pm 0,03aA	2,9 \pm 0,1aA	1,3 \pm 0,38	1,0 \pm 0,3	2,4 \pm 0,7
T7	Média \pm DP	1,2 \pm 0,05aA	2,9 \pm 0,1aA	1,3 \pm 0,27	1,0 \pm 0,2	2,3 \pm 0,5
T22	Média \pm DP	1,2 \pm 0,03aA	2,9 \pm 0,1aA	1,3 \pm 0,24	1,0 \pm 0,2	2,2 \pm 0,5
T52	Média \pm DP	1,2 \pm 0,07aA	2,9 \pm 0,2aB	1,4 \pm 0,29	1,0 \pm 0,3	2,2 \pm 0,6
T112	Média \pm DP	1,3 \pm 0,07aB	2,9 \pm 0,1aB	1,5 \pm 0,38	0,9 \pm 0,2	2,0 \pm 0,5
GC	Média \pm DP	1,4 \pm 0,03B	3,1 \pm 0,1B	1,4 \pm 0,52	1,06 \pm 0,42	2,5 \pm 1,0

Valores referenciais: * DIBARTOLA, 2007; ** KANEKO *et al.*, 1997.

Letras minúsculas diferentes (a, b, c) representam diferença estatística ($p < 0,05\%$) entre os momentos no GDVMA e letras maiúsculas diferentes representam diferenças estatísticas entre os grupos com o GC.

Apesar dos valores séricos normais, a EF Ca⁺²i e a EF P demonstraram-se aumentada, indicando redução na reabsorção tubular tanto antes quanto durante o tratamento. Porém, apenas houve aumento significativo na EF P entre o T52 do GDVM e GC. Isso sugere que tanto uma lesão tubular inicial observada quanto a ação do diurético tiveram participação no evento, pois a furosemida tem efeito calciurético, mas não a ponto de afetar seus valores séricos, visto que a calciurese é mais evidente quando esta é administrada em infusão contínua ou bolus, do que em administrações intermitentes e ainda em DRC em estágios avançados (DiBartola, 2007; Kogika *et al.*, 2006). Todavia, os diuréticos de alça tem pouco efeito sobre a excreção renal de fosfato diretamente, visto que o sítio de reabsorção fisiológica de cerca de 80% a 95% do fósforo filtrado ocorre no túbulo proximal (Reece, 2012). No entanto, a furosemida possui uma fraca atividade inibidora da anidrase carbônica, o que aumenta a excreção urinária de bicarbonato e fosfato, apesar de seu mecanismo para isso seja desconhecido (Brunton *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

A DVM da classe B2 e C em cães tratados com iECA e furosemida durante 112 dias promoveu alteração na TFG após o início do tratamento causado pelos efeitos da furosemida, sendo necessário um estudo com avaliação a longo prazo para traçar seu

comportamento. A enfermidade demonstrou causar lesão tubular, mas a ação diurética da furosemida na reabsorção tubular não comprometeu a homeostase dos eletrólitos.

Agradecimentos- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Cnpq – Brasil e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro (processo no. 88881.068412/2014-01) e concessão da bolsa de estudos.

REFERÊNCIAS

- ATKINS, C.E.; BROWN, W.A.; COATS, J.R. et al. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.221, n.5, p. 654–658, 2002.
- ALMY, F.S.; CHRISTOPHER, M.M.; KING, D.P.; BROWN, S.A. Evaluation of Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v.16, p.45–51, 2002.
- BARTGES, J.; POLZIN, D.J. Nephrology and Urology of Small Animals. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, 2011, 904p.
- BODEY, A.R.; MICHELL, A.R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, v.37, p.116-125, 1996.
- BOSWOOD, A.; MURPHY, A. The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. *J. Vet. Cardiol.*, v. 8, p. 1-9, 2006.
- BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 21, p. 542-558, 2007.
- BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2080p.
- BURANAKARL, C.; ANKANAPORN, K.; THAMMACHAROEN, S. et al. Relationships between degree of azotaemia and blood pressure, urinary protein:creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in dogs with renal azotaemia. *Vet. Res. Commun.*, v. 31, p. 245-257.
- CARNEIRO, R. S. Contribuição ao estudo do *clearance* de creatinina e da excreção fracionada de sódio, potássio e ureia e determinação de valores de referência de

indicadores de função renal em cães. 2002. 86f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

DiBARTOLA, S.P. Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais 3^a ed. São Paulo: Roca, 2007. 664p.

DIDEM, P.; KEREM, U.; NURAN, A.; MURAT, G.; GULAY, C. Assessment of renal function using canine cystatin-c levels in canine babesiosis and erlichiosis *Acta Vet.-Beograd*, v. 65, n.1, p.56-65, 2015.

DUKES, J. Hypertension: a review of the mechanisms, manifestations and management. *J. Small Anim. Pract.*, v.33, n.3, p.119-129, 1992.

FINCO, D.R.; BROWN, C.A. Evaluation of Renal Functions. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams e Wilkins, 1995. p. 386-391.

FRANCIS, G.S.; BENEDICT, C.; JOHNSTONE, D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation*, v.82, p. 1724–1729, 1990.

FRANCO, R.P.; PEREIRA, G.T.; CAMACHO, A.A. Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib. *Pesq. Vet. Bras.*, v. 31, n. 9, p.791-797, 2011.

GRAUER, G.F.; GRECO, D.S.; GETZY, D.M. et al. Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J. Vet. Intern. Med*, v.14, p. 526–533, 2000.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K. et al. Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *Am. J. Vet. Res.*, v. 57, n. 11, p.1645- 1652, 1996.

JAVADI S., GALAC S., BOER P., ROBBEN J.H., et al. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 20, p.556–561, 2006.

- KALLET, A.J.; COWGILL, L.D.; KASS, P.H. Comparison of blood pressure measurements obtained in dogs by use of indirect oscillometry in a veterinary clinic versus at home. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.210, p.651–654, 1997.
- KANEKO, J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Appendixes. In:_____. Clinical biochemistry of domestic animals. 5.ed. San Diego, Academic Pressp. p. 885-905, 1997.
- KATARIA, A.; JOSHI, A.; KATARIA, A.; KATARIA, N. Aldosterone as an oxidative stress marker in dog. *Int. J. Pharmacol. Res.*, v.5, n.1, p.35-39, 2015.
- KITTLESON, M.D.; KIENLE, R.D. Small Animal Cardiovascular Medicine. St. Louis, Missouri: Mosby, 1998.p.149–194.
- KOGIKA, M.M.; LUSTOZA, M.D.; NOTOMI, M.K. et al. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 35, n.4, p.441–445, 2006.
- LEFEBVRE, H.P.; DOSSIN, O.; TRUMEL, C.; BRAUN, J-P. Fractional excretion tests: a critical review of methods and applications in domestic animals. *Vet. Clin. Pathol*, v. 37, n. 1, p. 4-20, 2008.
- MARTINEZ, P.P.; CARVALHO, M.B. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães saudáveis e cães com doença renal crônica, *Pesq. Vet. Bras.*, v. 30, n. 10, p. 868-876, 2010.
- MATANA, A.; JURJEVIC, T.Z.; KASTELAN, Z.M. Can the difference in serum concentration of urea and cystatin C be used in diagnosis and prognosis of heart failure? *Med. Hypotheses*, v.83, p. 401–403, 2014.
- NICOLLE, A.P.; CHETBOUL, V.; ALLERHEILIGEN, T. et al. Azotemia and Glomerular Filtration Rate in Dogs with Chronic Valvular Disease. *J. Vet. Intern. Med.*,v.21, p.943–949, 2007.
- NUNES N. Monitoração da anestesia. 2002. In: Fantoni, D.T. & Cortopassi, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 1. ed., Roca, São Paulo, cap. 6, p. 64 – 81.
- PEREIRA, P.M.; CAMACHO, A.A.; MORAIS H.A. Tratamento de insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoo.*, v.57, suppl. 2, p.141-148, 2005.
- POUCHELON, J. L.; ATKINS, C. E.; BUSSADORI, C. et al. Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *J. Small Anim. Pract.*, v. 56, p. 537-552, 2015.

REECE, W.O. Dukes, fisiologia dos animais domésticos. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p.68-96.

RONCO, C.; RONCO, F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Fail. Rev.*, v.17, p. 151–160, 2012.

SAMAVAT, S.; AHMADPOOR, P. Aldosterone, hypertension, and beyond. *Iran J. Kidney Dis.*, v. 5(2), p. 71-76, 2011.

SWEDBERG, K.; ENEROTH, P.; KJEKSHUS, J.; WILHELMSSEN L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation*, v.82, p. 1730 – 1736, 1990.

TILLEY L.P.; GOODWIN, J-K. Manual de cardiologia de cães e gatos. 3 ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 489.

WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Utility of sérum Cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 44, p. 131 – 138, 2008.

CAPÍTULO III

Repercussão sobre a Função Renal ao Tratamento com Furosemida, Benazepril e Pimobendan em Cão com Doença da Valva Mitral

Manuscrito submetido à Revista Semina
Ciências Agrárias/UEL – Londrina – E-
ISSN 1679-0359 – Qualis B1.

RELATO DE CASO

Repercussão sobre a Função Renal ao Tratamento com Furosemida, Benazepril e Pimobendan em Cão com Doença da Valva Mitral

Repercussion About Renal Function Treatment with Furosemide, Benazepril and Pimobendan in Dog with Mitral Valve Disease

Vanessa Lira de Santana^{1*}; Atticus Tanikawa¹; Márcio Eduardo Melo Benvenuti²;
Olívia Maria Borges¹; Felisbina Luisa P.G. Queiroga³; Antônio Fernando de Melo Vaz⁴;
Almir Pereira de Souza⁵

RESUMO

Objetivo deste relato é descrever a repercussão renal em um cão com doença da valva mitral tratado com furosemida, benazepril e pimobendan. Um cão, macho, da raça Pinsher, com 11 anos de idade, foi atendido com queixas de tosse persistente. Ao exame clínico observou-se mucosas levemente cianóticas, frequência cardíaca, respiratória e temperaturas normais, estertores pulmonares e sopro sistólico grau IV à auscultação, dispneia, TPC > 4", reflexo traqueal positivo e cansaço. Através do exame radiográfico, eletrocardiografia computadorizada, ecocardiografia e aferição da pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS/PAM/PAD) foi diagnosticado doença da valva mitral grave (Estágio C) sendo prescrito furosemida (4mg/kg/VO/BID); benazepril (0,5mg/Kg/VO/SID) e pimobendan (0,3mg/Kg/VO/BID). Assim, optou-se em monitorar os parâmetros hematológicos, bioquímicos séricos (alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), uréia, creatinina, albumina, proteína total (PT), sódio (Na⁺),

¹ Discente do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos, Patos, PB, Brasil. E-mail: vanessaliras@yahoo.com.br*, atcsvet@hotmail.com, oliveterinaria@yahoo.com.br.

² Bolsista, Programa de Residência Multidisciplinar, Setor de Patologia Clínica Veterinária, UFCG, Campus de Patos, Patos, PB, Brasil. E-mail: dudubvenuti@hotmail.com

³ Prof^a Associada, Centro de Investigação e Tecnologias Agroambientais e Biológicas (CITAB), Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Rua Comendador Antonio Feliciano Leão, n° 27, Vila Real 5000-714, Portugal. E-mail: fqueirog@gmail.com

⁴ Prof. Adjunto, Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG, Campus de Patos, Patos, PB, Brasil. E-mail: antonio.melo@ufcg.edu.br

⁵ Prof. Associado, Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG, Campus de Patos, Patos, PB, Brasil. E-mail: almir@cstr.ufcg.edu.br

*Author for correspondence

potássio (K^+), cálcio iônico (Ca^{2+}_i), cálcio total (Ca^{2+}_t), fósforo (P) e aldosterona, cistatina C e troponina I (cTnI) e bioquímicos urinários para determinação da gama-glutamil-transferase (GGT), excreção fracionada (EF) de Na^+ , K^+ , Ca^{2+}_i , P, proteína/creatinina (P/C U) e taxa de filtração glomerular (TFG) e urinálise. A bioquímica sérica e urinária e a análise da urina foram repetidos nos retornos após início do tratamento com 7(D7), 22 (D22), 67 (D67) e 127 (D127) dias; a cistatina C, a aldosterona e a cTn I foram repetidos antes do tratamento (D0) e no D127. Desta forma pode se concluir que a DVM ocasionou lesão tubular e proteinúria, persistindo e se agravando após a instituição do tratamento com furosemida e benazepril. Assim, constatou-se a presença de síndrome cardiorrenal que deverá ser monitorada afim de adequar o tratamento para minimizar as lesões renais precocemente.

Palavras-chave: Canino. Endocardiose. Função renal. Biomarcador.

ABSTRACT

Objective of this report is to describe the renal impact on a dog with mitral valve disease treated with furosemide, pimobendan and benazepril. A male dog, of Pinscher race, 11 years old, was attended with persistent complaints of cough. On clinical examination revealed mucous slightly cyanotic, pulmonary crackles breathing and normal temperatures and heart rate, rales and systolic murmur grade IV auscultation, dyspnea, TPC>4", positive tracheal reflex and fatigue. Through radiographs, computed electrocardiography, echocardiography and measurement of systolic blood pressure, mean and diastolic blood pressure (SBP/ WFP/ DBP) was diagnosed of severe mitral valve disease (Stage C) being prescribed furosemide (4 mg/ kg/ VO/ BID); benazepril (0.5 mg/ kg/ VO/ SID) and pimobendan (0.3mg / kg / VO / BID). Thus, it was decided to monitor the hematological parameters, serum biochemical (ALT, FA, urea, creatinine, albumin, total protein, Na^+ , K^+ , Ca^{2+}_i , Ca^{2+}_t , P, pH and aldosterone, cystatin C and troponin I (cTnI)) and urinary biochemical to determine (gamma-glutamyl transferase (GGT), fractional excretion (FE) of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , P, protein/creatinine (P/C U) and glomerular filtration rate (GFR)) and urinalysis. Serum and urine biochemistry and urinalysis were repeated in returns after initiation of treatment with 7 (D7), 22 (D22), 67 (D67) and 127 (D127) days; cystatin C, aldosterone and CTN I were repeated before treatment (D0) and D127. Thus it can be concluded that the DVM caused tubular injury and proteinuria, persisted and worsened after the initiation of treatment with furosemide

and benazepril. Thus, it was found the presence of cardiorenal syndrome that should be monitored in order to adapt the treatment to minimize early renal lesions.

Keywords: Canine. Endocardiosis. Renal function. Biomarker.

INTRODUÇÃO

A doença da valva mitral (DVM) é uma doença caracterizada por uma degeneração progressiva, distrófica e não inflamatória com predisposição em cães geriátricos e em raças de pequeno porte (ETTINGER; FELDMAN, 2004). Os sinais clínicos se manifestam a medida que o volume regurgitado pela válvula mitral ao átrio esquerdo aumenta, o que diminui o débito cardíaco (DC) e ativa os mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na tentativa de manter a homeostase cardiovascular e do organismo (FRANCO et al., 2011). A distribuição seletiva do DC deprimido para os órgãos essenciais, incluindo rim, protege com sucesso este órgão de deterioração funcional. E na ausência de insuficiência renal pré-existente a endocardiose e ICC, a função renal pode aparentemente permanecer normal ou próximo do normal até a fase avançada da falha cardíaca crônica. Além disso, a avaliação imprecisa da função renal avaliada pela creatinina sérica pode contribuir para a aparente preservação da função renal conforme a síndrome da ICC progride (KOGIKA et al., 2006). Desta forma, o objetivo deste relato foi descrever o comportamento da função renal em um cão com doença da valva mitral após o tratamento com furosemida, benazepril e pimobendan.

RELATO DE CASO

Um cão, macho, da raça Pinscher, com 11 anos de idade e pesando 7Kg, foi atendido com queixas de tosse persistente a qualquer hora do dia. Ao exame clínico observou-se mucosas levemente cianóticas, FC=156bat./min, FR=48mov./min, TR=38,0°C, estertores pulmonares crepitantes e sopro sistólico grau IV a auscultação, dispneia, tempo de preenchimento da jugular > 4s, reflexo traqueal positivo à palpação e cansaço. Diante do quadro clínico o animal foi encaminhado para a realização de exame radiográfico torácico, eletrocardiografia (ECG) (TEB – mod. ECGPC veterinário software versão 2.27), ecocardiografia (Chison Q6 VET – modo B e M) e aferição da pressão arterial (PA) sistólica e diastólica (PAS/PAD) pelo método oscilométrico (Monitor multiparamétrico CONTEC® CMS 6000). A radiografia evidenciou silhueta

cardíaca de aspecto globoso com maior contato com o esterno, edema pulmonar, traqueia deslocada dorsalmente e cardiomegalia (*Vertebral Heart Size* –VHS = 15,3).

As aferições da PA apresentaram-se normais, antes e após o início do tratamento e os resultados do ECG apresentaram arritmia sinusal, sobrecarga atrial esquerda e aumento no tempo de despolarização ventricular, sugerindo sobrecarga ventricular esquerda (VE) e alteração na repolarização ventricular (Ps: 0,057; PmV: 0,27; PRs: 0,097; QRSs: 0,063; RmV: 1,45; QTs: 0,187). O exame ecocardiográfico constatou uma doença da valva mitral grave, com degeneração mixomatosa e regurgitação discreta sem prolapso. Desproporção significativa entre átrio esquerdo/aorta (AE/Ao = 3,5) sugerindo remodelamento do átrio esquerdo, função contrátil reduzida, remetendo a um déficit de contratilidade miocárdica, reforçada pelo aumento do diâmetro de VE em sístole (LVIDs = 30,1 mm) e diástole (LVIDd = 42,5 mm), volume sistólico final (27,29 mL), DC ($1,4 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$) reduzido, e hipertrofia ventricular esquerda excêntrica. Devido à gravidade do comprometimento cardíaco e o diagnóstico classificado como doença da valva mitral em estágio C (Consenso de Estadiamento da American College of Veterinary Internal Medicine, 2009) foi prescrito furosemida (4 mg Kg^{-1} , VO, BID) durante 7 dias e seguir usando a metade da dose; benazepril ($0,5 \text{ mg Kg}^{-1}$, VO, SID) e pimobendan ($0,3 \text{ mg Kg}^{-1}$, VO, BID). Em seguida, encaminhou o animal para a realização de outros exames laboratoriais: hemograma, bioquímica sérica (alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), uréia, creatinina, albumina, proteína total (PT), sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio iônico (Ca^{+2i}), cálcio total (Ca^{+2t}), fósforo (P) e aldosterona (ALD), cistatina C e troponina I (cTnI)) e bioquímica urinária para determinação da gama-glutamil-transferase (GGT), excreção fracionada (EF) de Na^+ , K^+ , Ca^{+2i} , P, proteína/creatinina (P/C U) e taxa de filtração glomerular (TFG) e urinálise). A bioquímica sérica e urinária e a análise da urina foram repetidos nos retornos após início do tratamento com 7(D7), 22 (D22), 67 (D67) e 127 (D127) dias; a cistatina C, a aldosterona e a cTn I foram repetidos antes do tratamento (D0) e no D127.

Observou-se com os resultados que não houve alteração nos marcadores de função hepática (ALT e FA) e no hemograma. Na urinálise houve proteinúria, sedimentos ativos significativos de cilindro granular, células tubulares renais; células da pelve renal, células epiteliais escamosas e transicionais.

Também foi constatado alterações principalmente nos valores séricos da albumina, proteína total, no fósforo, no cálcio Ca^{2i} e no pH, como detalhado na Tabela 1.

Houve também alteração em todos os parâmetros urinários pesquisados, apesar da redução do TFG ainda se manter dentro dos valores de normalidade e a EF P ocorrer um aumento no D127 (Tabela 2.).

Tabela 1. Resultados dos exames bioquímicos séricos de um cão com doença da valva mitral antes e durante tratamento com furosemida, benazepril e pimobendan.

EXAMES*	D0	D7	D22	D67	D127	REFERÊNCIAS
ALBUMINA	1.87	1.29	1.7	1.59	2.17	2.3-3.3 g dL ⁻¹
PROT. TOTAL	10.7	8.6	9.2	8.1	7.8	5.4 -7.1 g dL ⁻¹
URÉIA	45.03	62.82	56.25	40.95	49.69	21.4-59.9 mg dL ⁻¹
CREATININA	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.5 - 1.5 mg dL ⁻¹
CISTATINA C	2.3	-	-	-	3.5	< 3.0 mg L ⁻¹⁽¹⁾
ALDOSTERONA	21.0	-	-	-	36.0	1,5 - 34,4 ng dL ⁻¹⁽¹⁾
cTn I	0.06	-	-	-	0.07	< 0.07ng ml ⁻¹⁽¹⁾
P	1.74	1.55	0.49	0.43	0.47	0.84 - 2.0 mmol L ⁻¹
K ⁺	4.89	3.67	5.07	3.95	4.19	4.37 - 5.35 mmol L ⁻¹
Na ⁺	158.61	140.75	142.48	139.05	142.48	141 - 152 mmol L ⁻¹
Ca ²ⁱ	1.06	1.14	1.11	1.09	1.21	1.2 - 1.5 mmol L ⁻¹⁽²⁾
Ca ^{2t}	2.61	2.75	2.63	2.66	2.68	2.2 - 3.8 mmol L ⁻¹⁽²⁾
pH (37 °C)	7.40	7.90	7.86	7.93	7.66	7.31 – 7.42

Fonte das referências: (1) Laboratório VetLab, Petrópolis, RJ; (2) DiBARTOLA, 2007.

664p; demais analitos, KANEKO et al., 1997.

Os efeitos diretos esperados pelos diuréticos de alça e observados neste relato incluem a hiponatremia, a hipocalcemia e redução da densidade urinária entre outros, enquanto que os efeitos indiretos preveem o aumento de creatinina e P através da redução efetiva do volume sanguíneo e fluxo sanguíneo renal (PEDDLE et al., 2012). Porém, observou-se nesse caso redução do P o qual se deve a injúria tubular renal, negligenciando a reabsorção de 80% a 90% da carga filtrada renal. A alteração de P sérico foi diferente do observado por Lantis et al. (2011) onde a associação de furosemida e pimobendan não

* Determinação realizada: Cistatina C por nefelometria; Aldosterona por radioimunoensaio; Troponina I por quimioluminescência; eletrólitos no analisador de eletrólitos íon seletivos Max Ion (Baigong, China); creatinina, uréia, albumina e proteína total, em analisador bioquímico COBAS C111 (Roche, Basel, Suíça).

causou mudanças significativas em relação ao momento basal em cães saudáveis. Neste estudo, com a hipofosfatemia observada, esperava-se que houvesse um aumento na EF P, mas isso não ocorreu, fato que sugere a sugerir uma redução na absorção por deficiência de P na dieta (MOTTA, 2003), com exceção do último momento (D127).

Tabela 2. Resultados da taxa de filtração glomerular (TFG); excreção fracionada (EF) de K^+ , Na^+ , Ca^{+2} e P; razão proteína-creatinina urinária (P/C U), gama-glutamil-transferase urinária (GGT U) e densidade de um cão com doença da valva mitral antes e durante tratamento com furosemida, benazepril e pimobendan.

EXAMES*	D0	D7	D22	D67	D127	REFERÊNCIAS
TFG	5.2	3.9	6.0	5.3	2.5	2 - 5 mL min ⁻¹ kg ⁻¹ (1)
EF K^+	36.65	37.5	28.3	49.5	31.0	<20 - 25%(2)
EF Na^+	17.0	18.6	22.4	23.2	14.4	<1% (2)
EF Ca^{+2}	3.0	2.1	3.1	3.8	19.4	0,66 - 1,76(3)
EF P	1.7	2.9	0.7	13.1	66.5	< 39%(2)
P/C U	0.8	1.2	2.5	2.0	2.5	< 0,5 mg dL ⁻¹ (1)
GGT U	193.8	186.0	183.0	186.0	180.5	12-92 U L ⁻¹ (4)
DENSIDADE	1015	1018	1016	1014	1010	1030 – 1040(1)

Fonte das referências: (1) CHEW et al., 2011; (2) KANEKO et al., 1997; (3) MARTINEZ et al., 2010; (4) DE SCHEPPER et al., 1989.

A associação de furosemida e pimobedan reduziu inicialmente a concentração de K^+ sérico. O efeito calurético da furosemida é induzida pelo aumento do fluxo tubular renal e pela inibição da secreção de aldosterona, reduzindo o K^+ sérico evidenciada pelo aumento da EF K^+ (LANTIS et al., 2011). Ademais, o uso concomitante do diurético com o inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA), o benazepril, contrabalanceou a tendência desse de reter o K^+ (PEREIRA et al., 2005). Ainda, a alcalose metabólica, pelo uso da furosemida pode levar a hipocalemia pela excreção elevada de H^+ e K^+ (HESS, 2002). Além disso, houve aumento da aldosterona e hipocalemia no D127, mesmo com o uso do iECA, a depleção de volume causada pela furosemida que promoveu troca tubular de Na^+ e K^+ aumentando a EF K^+ (LANTIS et al., 2011).

A reação de Na^+ sérico no D0 reflete a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), reterdo água e sódio no processo compensatório de aumentar o volume sanguíneo. Após o início do tratamento, o bloqueio pelo benazepril da SRAA

*Ccr, P/C U, GGT U realizado em analisador bioquímico semi-automático Bioplus® (São Paulo, SP); densidade, por refratometria.

com a furosemida equilibrou a perda pela diurese de Na^+ , evidenciada pelo aumento da EF Na^+ , mas também não permitiu a reabsorção através do iECA, permitindo a redução e estabilização.

A discreta hipocalcemia observada em quase todas as avaliações pelo Ca^{+2i} , estiveram em concentrações normais quando avaliado pelo Ca^{+2t} . O mesmo ocorreu em estudos por Kojika et al. (2006) em animais com falha renal crônica comprovando a importância da determinação da fração do cálcio biologicamente ativo, até mesmo por não ter sido influenciada pela acidose metabólica. No entanto, a ligação de Ca^{+2} a albumina (cálcio ligado) é altamente dependente do pH e em situações de alcalemia como observado nesse paciente (Tab. 1) aumenta a ligação, o qual diminui o Ca^{+2i} , aumentando o Ca^{+2t} (MOTTA, 2003). Deve-se levar em consideração o aumento da EF Ca^{+2i} em resposta a furosemida, visto que esta inibe o co-transportador $1\text{Na}^+:1\text{K}^+:2\text{Cl}^-$, reduz a depuração transepitelial no ramo grosso ascendente, diminuindo a força motora para a reabsorção passiva, paracelular de Ca^{+2} , aumentando a excreção urinária de Ca^{+2} e Na^+ (AIRES, 2008).

A TFG esteve dentro dos valores de referência, observando seu valor mais baixo no D127. A uréia, creatinina e a cistatina C sérica também apresentaram-se normais, mas diferente da creatinina, o biomarcador renal acompanhou a redução do D127. Desta forma, os marcadores diretos e indiretos indicam que ainda há preservação da função glomerular, mas também que creatinina é um marcador pouco sensível na determinação da diminuição da TFG, visto que seu aumento ocorre apenas quando cerca de 75% da massa renal é comprometida (WEHNER *et al.*, 2008). Apesar da concentração de uréia ser influenciada por diversos fatores extrarrenais e de não ser um bom marcador da filtração glomerular, sua utilidade como dado coadjuvante à creatinina é importante (ETTINGER; FELDMAN, 2004). Já a cistatina C demonstrou sua sensibilidade na redução da TFG bem como Wehner *et al.* (2008). Contrariamente do descrito neste relato, Chetboul et al. (2007) observaram um grupo com doença da valva mitral leve tratado com benazepril, valores da TFG mais alta quando comparado ao grupo tratado com pimobendan, demonstrando que a associação dos dois não comprometem a função renal.

Como a TFG esteve relativamente normal, a proteinúria pode ter ocorrido pela falha de reabsorção tubular, pelo extravasamento de proteínas devido aos danos nas células tubulares indicada pelos valores anormais do GGT U, inflamação do parênquima renal constatado pela presença de células da pelve renal ou a combinação entre elas

(CHEW et al. 2011), ou seja, indicando uma lesão tubular leve, mas persistente. No entanto, a proteína total aumentada ocorre devido a redução do volume sanguíneo causado pela feito diurético da furosemida elevando a sua concentração. Ainda, a associação de pimobendan com diuréticos geralmente conduz a desidratação associada a proteinúria (HESS, 2002). Outrossim, a TFG no D0 apresentou normal, apesar do índice cardíaco reduzido, devendo-se isso aos mecanismos compensatórios que ativaram o SNS e SRAA aumentando a vasoconstrição arteriolar glomerular e assim contribuindo para a preservação da TFG apesar da redução no fluxo sanguíneo renal (LAPMAN et al., 2004).

O uso da dose recomendada de pimobendan associado a administração da furosemida não exacerba ou reduz a ativação do SRAA (LANTIS et al., 2004). Em outro estudo verificou-se aumento significativo de SRAA justificada à baixa pressão sanguínea renal causada pelos efeitos adicionais de hipovolemia e vasodilatação (SAYER et al., 2009), sendo necessário o uso do iECA para suprimir a aldosterona, como observado por Franco et al. (2011) com a associação de furosemida e enalapril. O iECA reduz o volume sanguíneo circulante e a pressão sanguínea por ação da vasodilatação e diminuição da secreção de aldosterona e hormônio antidiurético (ADH), além de melhorar e/ou atrasar o remodelamento por hipertrofia e fibrose dos cardiomiócitos e melhorar a função renal (ETTINGER; FELDMAN, 2004). No entanto, estudos em humanos constatou que a administração oral de diuréticos de alça por mais de um mês tem demonstrado aumento da atividade da renina e aldosterona plasmática na terapia de falha cardíaca crônica em detrimento da redução do fluxo sanguíneo renal e alteração de sua distribuição no parênquima renal (LAPMAN et al., 2004).

Desta forma pode se concluir que a DVM ocasionou lesão tubular e proteinúria, persistindo e se agravando após a instituição do tratamento com furosemida e benazepril. Assim, constatou-se a presença de síndrome cardiorrenal que deverá ser monitorada afim de adequar o tratamento para minimizar as lesões renais precocemente.

REFERÊNCIAS

- AIRES, M.M. Excreção renal de solutos. In: AIRES, M.M. Fisiologia. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 730 – 747.
- CHETBOUL, V.; LEFEBVRE, H.P.; SAMPEDRANO, C.C.; GOUNI, V.; SAPONARO, V.; SERRES, F.; CONCORDET, D.; NICOLLE, A.P.; POUCHELON, J. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild

degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded and randomized study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, p. 742 – 753, 2007.

CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P.; SCHENCK, P.A. Urinálise. In: *Urologia e nefrologia do cão e gato*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 1-21.

DiBARTOLA, S.P. Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais 3ª ed. São Paulo: Roca, 2007. 664p.

ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do Cão e do Gato. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, v.1, 2156p.

FRANCO, R.P.; PEREIRA, G.T.; CAMACHO, A.A. Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib1. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 31, n. 9, p. 791-797, 2011.

HESS, M.L. Doenças cardíacas. 1ed. São Paulo: Manole, 2002, 388p.

KANEKO, J.; HARVEY, J.W. *et al.* Clinical biochemistry of domestic animals. 5.ed. San Diego: Academic Press. 1997. p. 885-905.

KOGIKA, M.M.; LUSTOZA, M.D.; NOTOMI, M.K.; WIRTHL, V.A.B. F.; MIRANDOLA, R.M.S. HAGIWARA, M.K. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 35, n. 4, p. 441–445, 2006.

LAPMAN, P.G.; GOLDUBER, G.N.; LE JEMTEL, T.H. Heart failure treatment and renal function. *American Heart Journal*, v. 147, p. 193 – 194, 2004.

LANTIS, A. C.; ATKINS, C.E.; DEFRANCESCO, T.C., KEENE, B.W.; WERRE, S.R. Effects of furosemide and the combination of furosemide and the labeled dosage of pimobendan on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 72, n. 12, p. 1646 – 1651, 2011.

MARTINEZ, P.P.; CARVALHO, M.B. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães sadios e cães com doença renal crônica, *Pesq. Vet. Bras.*, v. 30, n. 10, p. 868-876, 2010.

MOTTA, V.T. Bioquímica clínica para o laboratório. 4ed. Porto Alegre: Editora Médica Missau, 2003, p. 159 – 184.

PEDDLE, G.D.; SINGLETARY, G.E.; REYNOLDS, C.A.; TRAFNY, D.J.; MACHEN, M.C.; OYAMA, M.A. Effects torsemide of and furosemide on clinical, laboratory,

radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*. 14: 253 – 259, 2012.

PEREIRA, P.M.; CAMACHO, A.A.; MORAIS H.A. Tratamento de insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.*, v. 57, suppl. 2, p. 141-148, 2005.

SAYER, M.B.; ATKINS, C.E.; FUJII, Y.; ADAMS, A.K.; DEFRANCESCO, T.C.; KEENE, B.W. Acute effect of pimobendan and furosemide on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, p. 1003 – 1006, 2009.

DE SCHEPPER, J.; DE COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary γ -glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. *Research in Veterinary Science*, v.46, p. 396-400,1989.

WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 44, p. 131-138, 2008.

CONCLUSÕES

O estudo em questão reafirma a presença de ativação de mecanismos compensatórios desencadeados por disfunção cardíaca ocorrida a partir de uma doença na valva mitral.

A concentração sérica de NT-proBNP é relevante no acompanhamento da eficiência do tratamento em animais com DVM realizados em protocolos seriados por paciente devido um importante grau de individualidade do NT-proBNP, advertindo que determinados aumentos nas suas dosagens podem indicar alteração clínica e reavaliação da terapia.

A DVM da classe B2 e C em cães tratados com iECA e furosemida durante 112 dias causou lesão tubular e promoveu alteração na TFG após o início do tratamento causado pelos efeitos da furosemida. Mas a ação diurética da furosemida na reabsorção tubular não comprometeu a homeostase dos eletrólitos.

APÊNDICES

DADOS EXPERIMENTAIS

POTÁSSIO SÉRICO							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	4,5	4,9	4,3	4,6	4,6	4,3	4,3
A2	4,2	4,5	4,5	4,4	4,5	3,8	4,4
A3	4,6	4,0	3,8	4,0	4,0	4,3	4,1
A4	3,8	4,1	3,6	3,9	4,3	4,6	4,1
A5	4,4	4,1	4,2	4,2	4,2	3,9	4,2
A6	4,4	4,3	4,5	3,8	4,2	4,2	

CÁLCIO IÔNICO SÉRICO							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	1,21	1,18	1,17	1,13	1,29	1,17	1,41
A2	1,21	1,23	1,23	1,29	1,19	1,18	1,34
A3	1,17	1,17	1,23	1,19	1,2	1,19	1,35
A4	1,27	1,27	1,25	1,24	1,37	1,25	1,32
A5	1,2	1,25	1,23	1,33	1,26	1,26	1,35
A6	1,23	1,14	1,22	1,29	1,29	1,18	

SÓDIO SÉRICO							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	139,5	144,2	143,4	141,2	166,8	139,9	167,0
A2	147,8	145,1	146,9	145,6	158,3	145,1	152,0
A3	142,1	135,3	140,3	143,4	140,3	142,5	148,0
A4	139,9	144,2	140,3	139,5	155,7	144,2	154,1
A5	146,0	147,8	146,9	148,3	160,4	144,2	159,7
A6	143,4	136,5	137,8	143,4	139,1	142,9	

ALDOSTERONA SÉRICA							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	70,1	60,2	54,6	41,2	42,8	28,1	36,2
A2	141,1	81,2	34,1	36,6	23,1	46,5	41,0
A3	114,4	90,8	62,0	41,6	40,0	33,6	28,5
A4	85,6	57,1	57,6	41,0	44,6	34,2	34,1
A5	109,9	81,5	80,0	63,4	59,7	53,6	29,8
A6	66,4	55,4	45,1	44,4	40,1	29,6	

FÓSFORO SÉRICO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	1,72	1,76	1,69	1,49	1,2	1,08
A2	1,18	1,02	1,24	0,88	1,3	1,8
A3	0,85	1,1	0,97	1,57	1,55	2,08
A4	0,95	1,2	1,22	1,17	1,19	1,38
A5	1,35	1,28	1,37	1,51	2,18	0,81
A6	1,75	1,42	1,41	1,63	1,68	

CÁLCIO TOTAL SÉRICO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	2,64	2,65	2,61	2,66	2,97	3,23
A2	2,97	2,89	2,87	2,95	2,95	3,11
A3	2,77	2,86	2,91	2,75	2,8	3,09
A4	2,94	2,96	2,91	2,97	3,03	3,01
A5	2,91	2,88	2,93	2,99	2,92	3,15
A6	2,95	2,88	2,96	3,04	2,95	

CLORETO SÉRICO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	113,7	111,0	109,0	109,7	106,0	122,8
A2	121,9	117,2	116,5	116,2	114,5	113,2
A3	116,2	112,0	113,0	111,0	113,0	116,5
A4	119,0	116,9	116,2	115,5	107,8	113,8
A5	119,7	119,7	119,4	122,7	118,5	120,6
A6	114,1	112,0	112,4	115,5	112,3	

CISTATINA C SÉRICA						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	1,14	1,46	1,9	1,39	1,46	0,79
A2	1,4	1,74	1,56	1,51	1,9	1,32
A3	1,21	1,32	1,26	1,72	1,4	0,78
A4	1,18	1,27	1,41	1,21	1,21	1,28
A5	1,39	1,22	1,27	1,01	1,33	1,31
A6	1,63	1,5	1,24	0,95	1,2	

NT-proBNP SÉRICO							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	2986,3	2702,1	1778,7	2445,4	2217,3	3153,9	219,9
A2	2938,7	2745,0	1736,4	2550,7	2200,7	607,2	425,3
A3	462,6	648,2	1314,2	1082,6	1080,1	1440,1	378,1
A4	535,9	407,4	642,6	545,1	278,6	1664,6	454,1
A5	3921,2	3890,9	3818,2	3842,4	3919,4	1686,4	452,8
A6	2466,0	3169,2	3194,8	2436,9	2350,2	2907,3	

CREATININA SÉRICA							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	0,70	0,80	0,60	1,00	0,80	0,60	0,50
A2	0,80	0,80	1,00	0,90	0,70	1,60	0,60
A3	0,70	0,70	0,70	1,40	1,30	0,70	0,40
A4	0,50	0,60	0,60	0,50	0,60	0,70	1,10
A5	0,90	0,90	0,80	0,90	0,80	0,70	0,80
A6	0,50	0,50	0,40	0,50	0,50	0,60	

URÉIA SÉRICA							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	38,97	46,07	47,93	77,33	36,03	40,80	44,86
A2	59,29	48,82	48,61	46,04	60,04	83,27	49,64
A3	29,14	34,47	33,23	100,57	51,03	52,26	30,54
A4	38,13	37,69	39,48	34,77	39,59	26,67	52,59
A5	54,68	42,08	50,23	51,05	70,31	39,18	44,71
A6	23,90	28,58	26,49	15,82	20,14	37,59	

DENSIDADE URINÁRIA						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	1056	1012	1010	1014	1012	1068
A2	1052	1050	1045	1048	1040	1068
A3	1016	1010	1018	1014	1014	1056
A4	1040	1056	1056	1032	1056	1060
A5	1030	1030	1024	1028	1028	1060
A6	1024	1032	1030	1010	1015	

RAZÃO PROTEÍNA - CREATININA URINÁRIA						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	0,27	0,15	0,19	0,3	0,18	0,36
A2	0,2	0,14	0,16	0,11	0,10	0,31
A3	0,62	0,61	0,5	0,63	0,68	0,19
A4	0,21	0,22	0,22	0,21	0,17	0,3
A5	0,5	0,47	0,99	0,16	0,43	0,23
A6	1,32	1,26	0,93	0,51	1,11	

TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	4,41	2,73	5,38	2,36	2,55	2,97
A2	4,35	4,39	2,52	1,86	4,53	3,78
A3	5,52	6,40	4,29	4,44	3,33	3,51
A4	9,50	3,59	3,27	4,62	3,84	2,37
A5	1,23	0,62	1,11	0,42	0,51	2,86
A6	4,40	2,71	2,90	2,21	2,79	

EXCREÇÃO FRACIONADA DE CLORETO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	21,04	48,28	31,59	87,31	11,78	0,93
A2	31,31	11,42	99,09	73,18	5,09	0,22
A3	67,42	62,98	44,38	93,58	99,68	0,41
A4	5,61	6,85	18,68	6,68	5,92	0,51
A5	31,33	93,48	56,8	134,03	131,99	0,25
A6	15,6	11,99	15,3	11,58	14,92	

EXCREÇÃO FRACIONADA DE FÓSFORO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	91,11	98,03	125,09	279,93	210,02	19,75
A2	27,47	26,73	66,22	49,09	18,29	8,34
A3	32,65	30,08	32,70	55,22	43,43	15,54
A4	59,10	20,12	45,66	73,86	9,20	17,15
A5	58,20	50,30	86,20	129,00	82,40	20,65
A6	38,79	71,73	101,42	66,46	73,76	

EXCREÇÃO FRACIONADA DE POTÁSSIO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	44,84	128,42	44,33	249,22	85,87	8,94
A2	149,02	166,94	128,24	117,13	118,9	12,96
A3	70,4	60,66	70,98	181,6	140,13	5,10
A4	54,04	98,72	143,61	102,22	95,3	19,24
A5	450,98	553,2	325,81	811,51	745,77	17,15
A6	99,95	37,75	51,86	72,58	63,98	

EXCREÇÃO FRACIONADA DE SÓDIO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	16,82	43,6	13,49	3,62	14,22	0,22
A2	2,95	14,57	2,56	33,63	11,6	0,12
A3	1,12	4,31	20,69	7,41	5,99	0,09
A4	7,97	5,57	8,82	7,32	5,43	0,29
A5	29,1	84,28	46,22	109,91	100,29	0,14
A6	31,08	16,05	7,1	20,37	16,86	

EXCREÇÃO FRACIONADA DE CÁLCIO IONIZADO						
Animal	GDVMA					GC
	T0	T7	T22	T52	T112	
A1	1,49	3,86	2,57	5,73	3,97	1,57
A2	3,84	3,61	5,46	4,35	3,38	1,59
A3	3,94	3,11	2,42	7,07	7,85	1,70
A4	1,1	1,42	2,12	1,98	1,29	2,49
A5	6,13	13,87	7,42	14,77	15,52	1,98
A6	3,41	2,09	1,72	2,6	2,19	

		PARÂMETROS CARDIOVASCULARES						
GRUPOS	ANIMAIS	ml/min		FS %	FE %	AE/Ao	cm	
		SVC	DC				LVIDs	LVIDd
GDVMA	A1	11,4	1,51	42	81	2,15	2,04	3,57
	A2	11,0	1,2	40	78	1,50	1,74	2,92
	A3	11,5	2,1	53	90	1,72	1,48	3,20
	A4	9,5	1,6	41	79	1,53	1,51	2,56
	A5	9,2	2,7	42	81	1,60	1,63	2,85
	A6	11,2	2,4	51	88	1,50	1,54	3,20
GDVMT	A7	9,8	0,92	48	86	1,5	1,77	3,42
	A8	9,1	1,1	56	91	1,3	0,77	1,79
	A9	11,0	2,05	33	71	1,4	1,62	2,45
	A10	9,9	0,72	38	76	1,5	1,37	2,21
	A11	11,0	0,98	34	71	1,7	1,78	2,70
	A12	11,0	1,24	54	90	1,79	1,16	2,57
CONTROLE	C1	10,2	2,83	32	68	1,06	1,57	2,31
	C2	10,4	3,0	34	72	1,3	0,98	1,51
	C3	9,2	1,12	37	75	1,3	1,31	2,09
	C4	10,2	4,5	39	69	1,2	2,32	3,09
	C5	9,8	3,4	36	74	1,18	2,75	4,33

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	137	138	127	123	116	198	130
A2	157	147	136	140	128	136	146
A3	118	123	139	130	123	184	133
A4	180	177	197	185	168	125	175
A5	164	153	147	159	137	131	119
A6	145	136	130	132	131	155	

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	86	85	88	59	71	131	79
A2	96	112	71	114	82	84	106
A3	75	60	88	86	75	91	109
A4	114	111	123	107	109	70	105
A5	122	104	90	103	79	68	82
A6	93	83	88	86	87	95	

PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	99	102	100	80	84	159	94
A2	110	122	98	122	95	101	121
A3	89	79	104	100	91	121	114
A4	136	133	136	124	124	87	131
A5	136	124	105	118	93	87	94
A6	110	100	101	101	100	116	

FREQUÊNCIA CARDÍACA							
Animal	GDVMA					GDVMT	GC
	T0	T7	T22	T52	T112		
A1	140	112	166	148	145	123	140
A2	153	180	158	144	159	160	112
A3	140	152	168	160	155	108	166
A4	132	140	136	142	133	89	148
A5	90	120	122	106	110	88	145
A6	92	88	90	95	90	102	



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

**CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL CAMPUS DE PATOS
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA VETERINÁRIA**

NORMA Nº 01/2013

Altera a NORMA Nº 01/11 de 03 de junho de 2011 e acrescenta novos critérios para a elaboração e defesa de Dissertação/Tese do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da UFCG.

O Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, no uso de suas atribuições, de conformidade com a legislação em vigor, e nos termos da Resolução Nº 13/02 do CONSEPE e do seu Regulamento.

RESOLVE:

Art. 1º Decide modificar a redação do § 1º do art. 2º da norma 01/2009 e estabelece que o aluno deve apresentar, antes da defesa, o comprovante de submissão dos trabalhos da Dissertação e Tese às revistas Qualis A1, A2, B1 e B2 da CAPES.

§ 1º - O corpo da Dissertação será constituído por capítulos, pelo menos dois, e poderão ser da seguinte forma:

I - uma revisão da literatura e um trabalho já enviado a uma revista científica Qualis citadas no Caput do artigo;

II - dois trabalhos enviados à revista Qualis citadas no Caput do artigo.

§ 2º - O corpo da Tese poderá ser constituído por:

I - três trabalhos submetidos a revistas científicas Qualis citadas no Caput do artigo;

II - dois trabalhos submetidos a revistas científicas Qualis citadas no Caput do artigo e uma revisão da literatura.

§ 3º Os demais itens relacionados com a elaboração da Dissertação/Tese deverão seguir as normas no Anexo 1.

Art. 2º A qualificação do doutorado deverá ser feita em um prazo de 30 (trinta) meses após o ingresso do doutorando no Programa.

Art. 3º A presente Norma entra em vigor a partir da data de sua publicação.

Patos, 09 de julho de 2013.

Prof. Dr. Sérgio Santos de Azevedo
Coordenador do PPGMV

Anexo 1

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DE DISSERTAÇÃO/TESE
<p>O corpo da Dissertação/Tese será constituído por capítulos, como segue:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dissertação: revisão da literatura (Capítulo 1); um trabalho (Capítulo 2) já submetido a uma revista científica Qualis A1, A2, B1 ou B2 da CAPES.- Tese: revisão da literatura (Capítulo 1); dois trabalhos (Capítulos 2 e 3) já submetidos a revistas científicas Qualis A1, A2, B1 ou B2 da CAPES.
<p>Ao invés da revisão de literatura, o aluno poderá apresentar outro artigo científico, na mesma linha de pesquisa. A Dissertação constará, dessa forma, de dois artigos científicos, e a Tese constará de três artigos científicos, um título que abranja os artigos, uma introdução e conclusões relacionadas aos dois artigos.</p>
<p>Os capítulos referentes aos artigos científicos serão redigidos seguindo as normas da(s) revista(s) para a(s) qual(is) será(ão) enviado(s).</p>
<p>Caso a revisão de literatura seja enviada para publicação, a mesma deverá ser redigida seguindo as normas da revista.</p>
<p>Em todos os casos, no final da Dissertação/Tese devem ser incluídas, como anexo, as normas da(s) revista(s) para as quais os trabalhos serão enviados.</p>
<p>Na versão final não deve constar o anexo da cópia do trabalho em inglês a ser publicado na revista.</p>
<p>A Dissertação/Tese deverá possuir um resumo e um <i>abstract</i> com as respectivas palavras-chave/<i>key words</i>, contemplando os capítulos.</p>
<p>Para a formação da Dissertação/Tese, será utilizada a folha A4, fonte Times New Roman, tamanho 12 e espaçamento entre linhas 1,5. Os artigos científicos devem seguir as normas das revistas para as quais foram enviados, com exceção do estilo e tamanho da fonte (Times New Roman; 12) e espaçamento entre linhas (1,5).</p>
<p>Tanto na apresentação quanto nos diferentes capítulos e conclusões, nos exemplares para a defesa da Dissertação/Tese deve ser incluída, à esquerda da folha, a numeração das linhas, exceto na versão final.</p>
<p>As páginas deverão ser numeradas a partir da Introdução, sendo consideradas, para efeito de numeração, as páginas anteriores, com exceção da Capa.</p>

A Dissertação/Tese deverá ser composta pelas seguintes partes:

- Capa
- Contracapa (com a ficha catalográfica no verso)
- Ficha de avaliação
- Dedicatória/agradecimentos (opcionais)
- Resumo e palavras-chave
- *Abstract e key words*
- Sumário
- Lista de tabelas e quadros
- Lista de figuras
- Lista de abreviaturas e siglas
- Introdução com referências
- Capítulos (dois para Dissertação; três para Tese)
- Conclusões
- Anexos

Um volume da Dissertação/Tese deverá ser entregue à coordenação 45 dias antes da defesa para ser encaminhado a um revisor para avaliação se o mesmo está apto à defesa.

Seis exemplares da Dissertação e 10 exemplares da Tese devem ser entregues à coordenação, no mínimo 30 dias antes da defesa, juntamente com o formulário de solicitação de banca examinadora e respectivos minicurrículos dos membros, bem como os comprovantes de submissão dos trabalhos.

Após a defesa deverá ser entregue na coordenação do programa 5 (cinco) exemplares da Dissertação e 7 (sete) exemplares da Tese, com pelo menos 2 (dois) em capa dura, no prazo máximo previsto no regimento (30 dias após a defesa). Obrigatoriamente deverá constar a ficha catalográfica.

Entregar uma cópia em CD da Dissertação/Tese em um único arquivo pdf e em um único arquivo do Word. Os arquivos deverão ser idênticos à versão impressa. Não será aceito a Dissertação/Tese que esteja fragmentada em vários arquivos separados.

Patos, 09 de julho de 2013.

Prof. Dr. Sérgio Santos de Azevedo
Coordenador do PPGMV

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Os artigos devem ser submetidos através do Sistema Scholar One, link <<https://mc04.manuscriptcentral.com/pvb-scielo>>, com os arquivos de texto na versão mais recente do Word e formatados de acordo com o modelo de apresentação disponíveis no ato de submissão e no site da revista (www.pvb.com.br). Devem constituir-se de resultados de pesquisa ainda não publicados e não considerados para publicação em outro periódico.

Apesar de não serem aceitas comunicações (Short communications) sob a forma de “Notas Científicas”, não há limite mínimo do número de páginas do artigo enviado.

Embora sejam de responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos artigos, o Conselho Editorial, com a assistência da Assessoria Científica, reserva-se o direito de sugerir ou solicitar modificações aconselháveis ou necessárias. Os artigos submetidos são aceitos através da aprovação pelos pares (peer review).

NOTE: Em complementação aos recursos para edição da revista é cobrada taxa de publicação (paper charge) no valor de R\$ 1.500,00 por artigo editorado, na ocasião do envio da prova final, ao autor para correspondência.

1. Os artigos devem ser organizados em Título, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES, Agradecimentos e REFERÊNCIAS:

a) o **Título** deve ser conciso e indicar o conteúdo do artigo; pormenores de identificação científica devem ser colocados em MATERIAL E MÉTODOS.

b) O(s) **Autor(es)** deve(m) **sistematicamente abreviar seus nomes quando compridos**, mas mantendo o primeiro nome e o último sobrenome por extenso, como por exemplo:

Paulo Fernando de Vargas Peixoto escreve Paulo V. Peixoto (inverso, Peixoto P.V.); Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa (inverso, Riet-Correa F.). **Os artigos devem ter no máximo 8 (oito) autores;**

c) o **ABSTRACT** deve ser uma versão do RESUMO em português, podendo ser mais explicativo, seguido de “INDEX TERMS” que incluem palavras do título;

d) o **RESUMO** deve conter o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões, seguido dos “TERMOS DE INDEXAÇÃO” que incluem palavras do título;

e) a **INTRODUÇÃO** deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal, e finalizar com a indicação do objetivo do artigo;

f) em **MATERIAL E MÉTODOS** devem ser reunidos os dados que permitam a repetição da experimentação por outros pesquisadores. Em experimentos com animais, deve constar a aprovação do projeto pela Comissão de Ética local;

g) em **RESULTADOS** deve ser feita a apresentação concisa dos dados obtidos. **Quadros** (em vez de Tabelas) devem ser preparados sem dados supérfluos, apresentando, sempre que indicado, médias de várias repetições. É conveniente expressar dados complexos, por gráficos (=Figuras), ao invés de apresentá-los em Quadros extensos;

h) na **DISCUSSÃO** devem ser discutidos os resultados diante da literatura. Não convém mencionar artigos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los;

i) as **CONCLUSÕES** devem basear-se somente nos resultados apresentados;

j) **Agradecimentos** devem ser sucintos e não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé;

k) a Lista de **REFERÊNCIAS**, que só incluirá a bibliografia citada no artigo e a que tenha servido como fonte para consulta indireta, deverá ser ordenada alfabética e cronologicamente, pelo sobrenome do primeiro autor, seguido dos demais autores (todos), em caixa alta e baixa, do ano, do título da publicação citada, e, abreviado (por extenso em casos de dúvida), o nome do periódico

ou obra, usando sempre como exemplo os últimos fascículos da revista (www.pvb.com.br).

2. Na elaboração do texto devem ser atendidas as seguintes normas:

a) A digitação deve ser na fonte **Cambria, corpo 10, entrelinha simples**; a **página** deve ser **no formato A4, com 2cm de margens** (superior, inferior, esquerda e direita), o texto deve ser corrido e não deve ser formatado em duas colunas, com as legendas das Figuras no final (logo após as REFERÊNCIAS). As Figuras e os Quadros devem ter seus arquivos fornecidos separados do texto. Os nomes científicos devem ser escritos por extenso no início de cada capítulo.

b) a redação dos artigos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal; no texto, os sinais de chamada para notas de rodapé serão números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o artigo; as notas deverão ser lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo número de chamada, **sem o uso do “Inserir nota de fim”, do Word**. Todos os Quadros e todas as Figuras têm que ser citados no texto. Estas citações serão feitas pelos respectivos números e, sempre que possível, em ordem crescente. ABSTRACT e RESUMO serão escritos corridamente em um só parágrafo e não devem conter citações bibliográficas.

c) **no rodapé da primeira página deverá constar endereço profissional completo de todos os autores (na língua do país dos autores), o e-mail do autor para correspondência e dos demais autores**. Em sua redação deve-se usar vírgulas em vez de traços horizontais;

d) siglas e abreviações dos nomes de instituições, ao aparecerem pela primeira vez no artigo, serão colocadas entre parênteses, após o nome da instituição por extenso;

e) citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”; artigos de até dois autores serão citados pelos nomes dos dois, e com mais de dois, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano; se dois artigos não se distinguirem por esses elementos, a diferenciação será feita através do acréscimo de letras minúsculas ao ano. **Artigos não consultados na íntegra pelo(s) autor(es), devem ser diferenciados, colocando-se no final da respectiva referência, “(Resumo)” ou “(Apud Fulano e o ano.)”**; **a referência do artigo que serviu de fonte, será incluída na lista uma só vez**. A menção de comunicação pessoal e de dados não publicados é feita no texto somente com citação de Nome e Ano, colocando-se na lista das Referências dados adicionais, como a Instituição de origem do(s) autor(es). Nas citações de artigos colocados cronologicamente entre parênteses, **não se usará vírgula entre o nome do autor e o ano, nem ponto-e-vírgula após cada ano**, como por exemplo: (Priester & Haves 1974, Lemos et al. 2004, Krametter-Froetcher et. al. 2007);

f) a Lista de **REFERÊNCIAS** deverá ser apresentada em **caixa alta e baixa**, com os nomes científicos em itálico (grifo), e **sempre em conformidade com o padrão adotado nos últimos fascículos da revista**, inclusive quanto à ordenação de seus vários elementos.

3. Os gráficos (=Figuras) devem ser produzidos em 2D, com colunas em branco, cinza e preto, sem fundo e sem linhas. A chave das convenções adotadas será incluída preferentemente, na área do gráfico (=Figura); evitar-se-á o uso de título ao alto do gráfico (=Figura).

4. **As legendas explicativas das Figuras devem conter informações suficientes para que estas sejam compreensíveis**, (até certo ponto autoexplicativas, independente do texto).

5. **Os Quadros devem ser explicativos por si mesmos**. Entre o título (em negrito) e as colunas deve vir o cabeçalho entre dois traços longos, um acima e outro abaixo. **Não há traços verticais, nem fundos cinzas**. Os sinais de chamada serão alfabéticos, recomeçando, se possível, com “a” em cada Quadro; as notas serão lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (*Brazilian Journal of Veterinary and Animal Sciences*)

Política Editorial

O periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* (*Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science*), ISSN 0102-0935 (impresso) e 1678-4162 (on-line), é editado pela FEPMVZ Editora, CNPJ: 16.629.388/0001-24, e destina-se à publicação de artigos científicos sobre temas de medicina veterinária, zootecnia, tecnologia e inspeção de produtos de origem animal, aquacultura e áreas afins.

Os artigos encaminhados para publicação são submetidos à aprovação do Corpo Editorial, com assessoria de especialistas da área (relatores). Os artigos cujos textos necessitarem de revisões ou correções serão devolvidos aos autores. Os aceitos para publicação tornam-se propriedade do Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (ABMVZ) citado como *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* Os autores são responsáveis pelos conceitos e informações neles contidos. São imprescindíveis originalidade, ineditismo e destinação exclusiva ao ABMVZ.

Reprodução de artigos publicados

A reprodução de qualquer artigo publicado é permitida desde que seja corretamente referenciado. Não é permitido o uso comercial dos resultados.

A submissão e tramitação dos artigos é feita exclusivamente on-line, no endereço eletrônico <www.abmvz.org.br>.

Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis nos endereços www.scielo.br/abmvz ou www.abmvz.org.br.

Orientação para tramitação de artigos

- Toda a tramitação dos artigos é feita exclusivamente pelo Sistema de publicação on-line do ABMVZ no endereço www.abmvz.org.br.
- Apenas o autor responsável pelo artigo deverá preencher a ficha de submissão, sendo necessário o cadastro do mesmo no Sistema.
- Toda comunicação entre os diversos atores do processo de avaliação e publicação (autores, revisores e editores) será feita exclusivamente de forma eletrônica pelo Sistema, sendo o autor responsável pelo artigo informado, automaticamente, por e-mail, sobre qualquer mudança de status do artigo.
- A submissão só se completa quando anexado o texto do artigo em Word e em pdf no campo apropriado.
- Fotografias, desenhos e gravuras devem ser inseridas no texto e também enviadas, em separado, em arquivo com extensão jpg em alta qualidade (mínimo 300dpi), zipado, inserido no campo próprio.

- Tabelas e gráficos não se enquadram no campo de arquivo zipado, devendo ser inseridas no corpo do artigo.
- É de exclusiva responsabilidade de quem submete o artigo certificar-se de que cada um dos autores tenha conhecimento e concorde com a inclusão de seu nome no mesmo submetido.
- O ABMVZ comunicará, via eletrônica, a cada autor, a sua participação no artigo. Caso pelo menos um dos autores não concorde com sua participação como autor, o artigo será considerado como desistência de um dos autores e sua tramitação encerrada.

Comitê de Ética

É indispensável anexar cópia do Certificado de aprovação do projeto da pesquisa que originou o artigo, expedido pelo CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais) de sua Instituição, em atendimento à Lei 11794/2008. Esclarecemos que o referido documento deve constar como sendo a primeira página do texto em Word (não incluir no texto em pdf), além da menção, em Material e Métodos, do número do Certificado de aprovação do projeto.

Tipos de artigos aceitos para publicação:

- **Artigo científico**

É o relato completo de um trabalho experimental. Baseia-se na premissa de que os resultados são posteriores ao planejamento da pesquisa.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Filiação, Resumo, Abstract, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão (ou Resultados e Discussão), Conclusões, Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 15, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 30.

- **Relato de caso**

Contempla principalmente as áreas médicas, em que o resultado é anterior ao interesse de sua divulgação ou a ocorrência dos resultados não é planejada.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Filiação, Resumo, Abstract, Introdução, Casuística, Discussão e Conclusões (quando pertinentes), Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 10, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

- **Comunicação**

É o relato sucinto de resultados parciais de um trabalho experimental, dignos de publicação, embora insuficientes ou inconsistentes para constituírem um artigo científico.

O texto, com título em português e em inglês, Autores e Filiação deve ser compacto, sem distinção das seções do texto especificadas para “Artigo científico”, embora seguindo aquela ordem. Quando a Comunicação for redigida em português deve conter um “Abstract” e quando redigida em inglês deve conter um “Resumo”.

O número de páginas não deve exceder a 8, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

Preparação dos textos para publicação

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, na forma impessoal. Para ortografia em inglês recomenda-se o *Webster's Third New International Dictionary*. Para ortografia em português adota-se o *Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa*, da Academia Brasileira de Letras.

Formatação do texto

- O texto **NÃO** deve conter subitens em qualquer das seções do artigo e deve ser apresentado em Microsoft Word, em formato A4, com margem 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), em fonte Times New Roman tamanho 12 e em espaçamento entrelinhas 1,5, em todas as páginas e seções do artigo (do título às referências), com linhas numeradas.
- Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

Seções de um artigo

- **Título.** Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 150 dígitos.
- **Autores e Filiação.** Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com identificação da instituição a que pertencem. O autor para correspondência e seu e-mail devem ser indicados com asterisco.

Nota:

1. o texto do artigo em Word deve conter o nome dos autores e filiação.
2. o texto do artigo em pdf **NÃO** deve conter o nome dos autores e filiação.

- **Resumo e Abstract.** Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 2000 dígitos incluindo os espaços, em um só parágrafo. Não repetir o título e não acrescentar revisão de literatura. Incluir os principais resultados numéricos, citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma informação. Atenção especial às conclusões.
- **Palavras-chave e Keywords.** No máximo cinco.
- **Introdução.** Explanação concisa, na qual são estabelecidos brevemente o problema, sua pertinência e relevância e os objetivos do trabalho. Deve conter poucas referências, suficientes para balizá-la.
- **Material e Métodos.** Citar o desenho experimental, o material envolvido, a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já publicados.

Nos trabalhos que envolvam animais e/ou organismos geneticamente modificados deverá constar, obrigatoriamente, o número do Certificado de aprovação do CEUA. (verificar o Item Comitê de Ética).

- **Resultados.** Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados.
 - ✓ **Tabela.** Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. O título da tabela recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Tabela 1.). No texto a tabela deve ser referida como Tab seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Tab. 1), mesmo quando se referir a várias tabelas (ex.: Tab. 1, 2 e 3). Pode ser apresentada em espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (o menor tamanho aceito é 8). A legenda da Tabela deve conter apenas o indispensável para o seu entendimento. As tabelas devem ser, obrigatoriamente, inseridas no corpo do texto preferencialmente após a sua primeira citação.
 - ✓ **Figura.** Compreende qualquer ilustração que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema, etc. A legenda recebe inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Figura 1.) e é referida no texto como Fig seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Fig.1), mesmo se referir a mais de uma figura (ex.: Fig. 1, 2 e 3). Além de inseridas no corpo do texto, fotografias e desenhos devem também ser enviadas no formato jpg com alta qualidade, em um arquivo zipado, anexado no campo próprio de submissão na tela de registro do artigo. As figuras devem ser, obrigatoriamente, inseridas no corpo do texto preferencialmente após a sua primeira citação.

Nota:

- ✓ Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.
- **Discussão.** Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer das partes e sem subitens).
- **Conclusões.** As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada e serem apresentadas de forma objetiva, **SEM** revisão de literatura, discussão, repetição de resultados e especulações.
- **Agradecimentos.** Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.
- **Referências.** As referências devem ser relacionadas em ordem alfabética, dando-se preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. Livros e teses devem ser referenciados o mínimo possível, portanto, somente quando indispensáveis. São adotadas as normas gerais ABNT, **adaptadas** para o ABMVZ conforme exemplos:

Como referenciar:

1. Citações no texto

- A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos:
 - ✓ autoria única: (Silva, 1971) ou Silva (1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88)
 - ✓ dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974)
 - ✓ mais de dois autores: (Ferguson *et al.*, 1979) ou Ferguson *et al.* (1979)
 - ✓ mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson *et al.* (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson *et al.*, 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.

- *Citação de citação.* Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão **citado por** e o sobrenome do autor e ano do documento consultado. Nas Referências, deve-se incluir apenas a fonte consultada.
- *Comunicação pessoal.* Não fazem parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

2. Periódicos (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.40, p.5-10, 1979.

HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al. Anestesia general del canino. *Not. Med. Vet.*, n.1, p.13-20, 1984.

3. Publicação avulsa (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. 981p.

LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).

MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.

NUTRIENT requirements of swine. 6.ed. Washington: National Academy of Sciences, 1968. 69p.

SOUZA, C.F.A. *Produtividade, qualidade e rendimentos de carcaça e de carne em bovinos de corte*. 1999. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

4. Documentos eletrônicos (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

QUALITY food from animals for a global market. Washington: Association of American Veterinary Medical College, 1995. Disponível em: <<http://www.org/critca16.htm>>. Acessado em: 27 abr. 2000.

JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative, organized. Miami Herald, 1994. Disponível em: <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerld-Summit-RelatedArticles/>>. Acessado em: 5 dez. 1994.

Nota:

- Artigos que não estejam rigorosamente dentro das normas acima não serão aceitos para avaliação.
- O Sistema reconhece, automaticamente, como “Desistência do Autor” artigos em diligência e/ou “Aguardando liberação do autor”, que não tenha sido respondido no prazo dado pelo Sistema.

Taxas de submissão e de publicação:

- **Taxa de submissão.** A taxa de submissão de R\$50,00 deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico de submissão de artigos. Ao solicitar o boleto bancário, o autor informará os dados para emissão da nota fiscal. Somente artigos com taxa paga de submissão serão avaliados.
Caso a taxa não seja quitada em até 30 dias será considerado como desistência do autor.
- **Taxa de publicação.** A taxa de publicação de R\$150,00, por página, por ocasião da prova final do artigo. A taxa de publicação deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico de submissão de artigos. Ao solicitar o boleto bancário, o autor informará os dados para emissão da nota fiscal.

Recursos e diligências:

- No caso de o autor encaminhar resposta a diligências solicitadas pelo ABMVZ, ou documento de recurso, o mesmo deverá constar como a(s) primeira(s) página(s) do texto do artigo somente na versão em Word.
- No caso de artigo não aceito, se o autor julgar pertinente encaminhar recurso, o mesmo deve ser feito pelo e-mail abmvz.artigo@abmvz.org.br.

Diretrizes para Autores

ATENÇÃO AUTORES:

RECOMENDAMOS QUE OS AUTORES CONSULTEM ATENTAMENTE AS DIRETRIZES, POIS NÃO SERÃO ACEITOS TRABALHOS QUE NÃO ESTEJAM RIGOROSAMENTE DE ACORDO COM AS NORMAS.

A partir de 19/02/2015, a Taxa de Submissão de novos artigos será de 100,00. Em caso de rejeição do artigo, esta taxa não será devolvida.

Artigos submetidos a partir de **19/02/2015** e aceitos para publicação terá o valor da Taxa de Publicação (trabalhos aprovados) reajustado de acordo com o número de páginas do manuscrito:

Até 10 páginas: **R\$ 300,00**

De 11 a 15 páginas: **R\$ 400,00**

De 16 a 20 páginas: **R\$ 500,00**

De 21 a 25 páginas: **R\$ 600,00**

Em caso de **aceite do artigo para publicação**, o valor pago de **R\$ 100,00** referente à taxa de submissão, **não será deduzido da taxa de publicação.**

O **comprovante de depósito** deverá ser digitalizado e anexado no sistema como documento suplementar

Depósito em nome do Instituto de Tecnologia e Desenvolvimento Econômico e Social (ITEDES), CNPJ: 00.413.717/0001-65, em uma das três contas abaixo:

Banco do Brasil (001)

Agência: 1212-2

Conta corrente: 43509-0 - Brasil

Caixa Econômica Federal (104)

Agência: 3076

Conta corrente: 0033-4

Operação: 003 - Brasil

Itaú (341)

Agência: 3893

Conta corrente: 29567-9 - Brasil

Normas editoriais para publicação na Semina: Ciências Agrárias, UEL.

Os artigos poderão ser submetidos em português ou inglês, mas somente serão publicados em inglês. Os artigos submetidos em português, após o aceite, deverão ser obrigatoriamente **traduzidos para o inglês.**

Os artigos enviados para a revista até dezembro/2013 que estão em tramitação poderão ser publicados em português, entretanto, se traduzidos para o inglês terão prioridade na publicação.

Todos os artigos, após o aceite deverão estar acompanhados (como documento suplementar) do comprovante de tradução ou correção de um dos seguintes tradutores:

[American Journal Experts](#)

[Editage](#)

[Elsevier](#)

<http://www.proof-reading-service.com>

<http://www.academic-editing-services.com/>

<http://www.publicase.com.br/formulario.asp>

O autor principal deverá anexar no sistema o **documento comprobatório** dessa correção na página de submissão em “**Docs. Sup.**”

OBSERVAÇÕES:

1) Os manuscritos originais submetidos à avaliação são inicialmente apreciados pelo Comitê Editorial da Semina: Ciências Agrárias. Nessa análise, são avaliados os requisitos de qualidade para publicação na revista, como: escopo; adequação às normas da revista; qualidade da redação; fundamentação teórica; atualização da revisão da literatura; coerência e precisão da metodologia; contribuição dos resultados; discussão dos dados observados; apresentação das tabelas e figuras; originalidade e consistência das conclusões. Se o número de trabalhos com manuscrito ultrapassar a capacidade de análise e de publicação da Semina: Ciências Agrárias, é feita uma comparação entre as submissões, e são encaminhados para assessoria Ad hoc, os trabalhos considerados com maior potencial de contribuição para o avanço do conhecimento científico. Os trabalhos não aprovados nesses critérios são arquivados e os demais são submetidos a análise de pelo menos dois assessores científicos, especialistas da área técnica do artigo, sem a identificação do(s) autor(es). Os autores cujos artigos forem arquivados, não terão direito à devolução da taxa de submissão.

2) Quando for o caso, deve ser informado que o projeto de pesquisa que originou o artigo foi executado obedecendo às normas técnicas de biosegurança e ética sob a aprovação da comissão de ética envolvendo seres humanos e/ou comissão de ética no uso de animais (nome da Comissão, Instituição e nº do Processo).

NÃO SERÃO ACEITOS MANUSCRITOS EM QUE:

- a) O arquivo do artigo anexado do trabalho contenha os nomes dos autores e respectiva afiliação;
- b) Não tenha sido realizado o **cadastro completo** de todos os autores nos metadados de submissão; **Exemplo:** Nome completo; Instituição/Afiliação; País; Resumo da Biografia/Titulação/função
- c) Não tenha sido incluído no campo COMENTÁRIOS PARA O EDITOR, um texto que aponte a relevância do trabalho (importância e diferencial em relação a trabalhos já existentes), em até 10 linhas;
- d) Não estejam acompanhados de documento comprobatório da taxa de submissão, em documento suplementar “**Docs. Sup.**” no ato da submissão;

e) Não estejam acompanhados dos seguintes documentos suplementares: gráficos, figuras, fotos e outros, EM VERSÃO ORIGINAL. (Formato JPEG; TIFF; EXCEL)

f) Não constem no artigo original: título, resumo e palavras-chave em português e inglês, tabelas e figuras.

RESTRICÇÃO POR ÁREA:

PARA A ÁREA DE AGRONOMIA NÃO SERÃO ACEITOS MANUSCRITOS EM QUE:

- a) Os experimentos com cultura in vitro sejam limitados ao melhoramento dos protocolos já padronizados ou que não forneçam novas informações na área;
- b) Os experimentos de campo não incluam dados de pelo menos dois anos ou de várias localidades dentro do mesmo ano;
- c) Os experimentos se refiram apenas a testes sobre a eficiência de produtos comerciais contra agentes bióticos, abióticos ou estresses fisiológicos;
- d) Envolvam apenas bioensaios (screening) de eficácia de métodos de controle de insetos, ácaros ou doenças de plantas, exceto se contiverem contribuição importante sobre mecanismos de ação numa perspectiva de fronteira do conhecimento;
- e) O objetivo seja limitado a registrar a ocorrência de espécies de pragas ou patógenos ou associações entre hospedeiros em novas localidades dentro de regiões geográficas onde eles já sejam conhecidos. Registros de espécies ou associações conhecidas só serão considerados em novas zonas ecológicas. Os registros de distribuição devem se basear em ecossistemas, e não em fronteiras políticas.

PARA A ÁREA DE VETERINÁRIA

a) A publicação de relatos de casos é restrita e somente serão selecionados para tramitação àqueles de grande relevância ou ineditismo, com real contribuição ao avanço do conhecimento para a área relacionada.

Categorias dos Trabalhos

- a) Artigos científicos: no máximo 20 páginas incluindo figuras, tabelas e referências bibliográficas;
- b) Comunicações científicas: no máximo 12 páginas, com referências bibliográficas limitadas a 16 citações e no máximo duas tabelas ou duas figuras ou uma tabela e uma figura;
- b) Relatos de casos: No máximo 10 páginas, com referências bibliográficas limitadas a 12 citações e no máximo duas tabelas ou duas figuras ou uma tabela e uma figura;
- c) Artigos de revisão: no máximo 25 páginas incluindo figuras, tabelas e referências bibliográficas.

Apresentação dos Trabalhos

Os originais completos dos artigos, comunicações, relatos de casos e revisões podem ser escritos em português ou inglês no editor de texto Word for Windows, em papel A4, com numeração de linhas por página, espaçamento 1,5, fonte Times New Roman, tamanho 11 normal, com margens esquerda e direita de 2 cm e superior e inferior de 2 cm, respeitando-se o número de páginas, devidamente numeradas no canto superior direito, de acordo com a categoria do trabalho.

Figuras (desenhos, gráficos e fotografias) e Tabelas serão numeradas em algarismos arábicos e devem ser incluídas no final do trabalho, imediatamente após as referências bibliográficas, com suas respectivas chamadas no texto. Além disso, as figuras devem apresentar boa qualidade e deverão ser anexadas nos seus formatos originais (JPEG, TIF, etc) em “Docs Supl.” na página de submissão. Não serão aceitas figuras e tabelas fora das seguintes especificações: Figuras e tabelas deverão ser apresentadas nas larguras de 8 ou 16 cm com altura máxima de 22 cm, lembrando que se houver a necessidade de dimensões maiores, no processo de editoração haverá redução para as referidas dimensões.

Observação: Para as tabelas e figuras em qualquer que seja a ilustração, o título deve figurar na parte superior da mesma, seguida de seu número de ordem de ocorrência em algarismo arábico, ponto e o respectivo título.

Indicar a fonte consultada abaixo da tabela ou figura (elemento obrigatório). Utilizar fonte menor (Times New Roman 10).

Citar a autoria da fonte somente quando as tabelas ou figuras não forem do autor.

Ex: **Fonte:** IBGE (2014), ou **Source:** IBGE (2014).

Preparação dos manuscritos

Artigo científico:

Deve relatar resultados de pesquisa original das áreas afins, com a seguinte organização dos tópicos: Título; Título em inglês; Resumo com Palavras-chave (no máximo seis palavras, em ordem alfabética); Abstract com Key words (no máximo seis palavras, em ordem alfabética); Introdução; Material e Métodos; Resultados e Discussão com as conclusões no final da discussão ou Resultados; Discussão e Conclusões separadamente; Agradecimentos; Fornecedores, quando houver e Referências Bibliográficas. Os tópicos devem ser destacados em negrito, sem numeração, quando houver a necessidade de subitens dentro dos tópicos, os mesmos devem ser destacados em itálico e se houver dentro do subitem mais divisões, essas devem receber números arábicos. (Ex. **Material e Métodos... Áreas de estudo...1. Área rural...2. Área urbana**).

O trabalho submetido não pode ter sido publicado em outra revista com o mesmo conteúdo, exceto na forma de resumo em Eventos Científicos, Nota Prévia ou Formato Reduzido.

A apresentação do trabalho deve obedecer à seguinte ordem:

1. Título do trabalho, acompanhado de sua tradução para o inglês.

2. Resumo e Palavras-chave: Deve ser incluído um resumo informativo com um mínimo de 200 e um máximo de 400 palavras, na mesma língua que o artigo foi escrito, acompanhado de sua tradução para o inglês (*Abstract e Key words*).

3. Introdução: Deverá ser concisa e conter revisão estritamente necessária à introdução do tema e suporte para a metodologia e discussão.

4. Material e Métodos: Poderá ser apresentado de forma descritiva contínua ou com subitens, de forma a permitir ao leitor a compreensão e reprodução da metodologia citada com auxílio ou não de citações bibliográficas.

5. Resultados e Discussão: Devem ser apresentados de forma clara, com auxílio de tabelas, gráficos e figuras, de modo a não deixar dúvidas ao leitor, quanto à autenticidade dos resultados e pontos de vistas discutidos.

6. Conclusões: Devem ser claras e de acordo com os objetivos propostos no trabalho.

7. Agradecimentos: As pessoas, instituições e empresas que contribuíram na realização do trabalho deverão ser mencionadas no final do texto, antes do item Referências Bibliográficas.

Observações:

Notas: Notas referentes ao corpo do artigo devem ser indicadas com um símbolo sobrescrito, imediatamente depois da frase a que diz respeito, como notas de rodapé no final da página.

Figuras: Quando indispensáveis figuras poderão ser aceitas e deverão ser assinaladas no texto pelo seu número de ordem em algarismos arábicos. Se as ilustrações enviadas já foram publicadas, mencionar a fonte e a permissão para reprodução.

Tabelas: As tabelas deverão ser acompanhadas de cabeçalho que permita compreender o significado dos dados reunidos, sem necessidade de referência ao texto.

Grandezas, unidades e símbolos:

a) Os manuscritos devem obedecer aos critérios estabelecidos nos Códigos Internacionais de cada área.

b) Utilizar o Sistema Internacional de Unidades em todo texto.

c) Utilizar o formato potência negativa para notar e inter-relacionar unidades, e.g.: kg ha⁻¹. Não inter-relacione unidades usando a barra vertical, e.g.: kg/ha.

d) Utilizar um espaço simples entre as unidades, g L⁻¹, e não g.L⁻¹ ou gL⁻¹.

e) Usar o sistema horário de 24 h, com quatro dígitos para horas e minutos: 09h00, 18h30.

8. Citações dos autores no texto

Deverá seguir o sistema de chamada alfabética seguidas do ano de publicação de acordo com os seguintes exemplos:

- a) Os resultados de Dubey (2001) confirmaram que
- b) De acordo com Santos et al. (1999), o efeito do nitrogênio.....
- c) Beloti et al. (1999b) avaliaram a qualidade microbiológica.....
- d) [...] e inibir o teste de formação de sincício (BRUCK et al., 1992).
- e) [...]comprometendo a qualidade de seus derivados (AFONSO; VIANNI, 1995).

Citações com dois autores

Citações onde são mencionados dois autores, separar por ponto e vírgula quando estiverem citados dentro dos parênteses.

Ex: (PINHEIRO; CAVALCANTI, 2000).

Quando os autores estiverem incluídos na sentença, utilizar o (e)

Ex: Pinheiro e Cavalcanti (2000).

Citações com mais de dois autores

Indicar o primeiro autor seguido da expressão et al.

Dentro do parêntese, separar por ponto e vírgula quando houver mais de uma referência.

Ex: (RUSSO et al., 2000) ou Russo et al. (2000); (RUSSO et al., 2000; FELIX et al., 2008).

Para citações de diversos documentos de um mesmo autor, publicados no mesmo ano, utilizar o acréscimo de letras minúsculas, ordenados alfabeticamente após a data e sem espaçamento.

Ex: (SILVA, 1999a, 1999b).

As citações indiretas de diversos documentos de um mesmo autor, publicados em anos diferentes, separar as datas por vírgula.

Ex: (ANDRADE, 1999, 2000, 2002).

Para citações indiretas de vários documentos de diversos autores, mencionados simultaneamente, devem figurar em ordem alfabética, separados por ponto e vírgula.

Ex: (BACARAT, 2008; RODRIGUES, 2003).

9. Referências: As referências, redigidas segundo a norma NBR 6023, ago. 2000, e reformulação número 14.724 de 2011 da ABNT, deverão ser listadas na ordem alfabética no final do artigo. **Todos os autores participantes dos trabalhos deverão ser relacionados, independentemente do número de participantes.** A exatidão e

adequação das referências a trabalhos que tenham sido consultados e mencionados no texto do artigo, bem como opiniões, conceitos e afirmações são da inteira responsabilidade dos autores.

Observação: Consultar os últimos fascículos publicados para mais detalhes de como fazer as referências do artigo.

As outras categorias de trabalhos (Comunicação científica, Relato de caso e Revisão) deverão seguir as mesmas normas acima citadas, porém, com as seguintes orientações adicionais para cada caso:

Comunicação científica

Uma forma concisa, mas com descrição completa de uma pesquisa pontual ou em andamento (nota prévia), com documentação bibliográfica e metodologias completas, como um artigo científico regular. Deverá conter os seguintes tópicos: Título (português e inglês); Resumo com Palavras-chave; Abstract com Key words; Corpo do trabalho sem divisão de tópicos, porém seguindo a sequência - introdução, metodologia, resultados e discussão (podem ser incluídas tabelas e figuras), conclusão e referências bibliográficas.

Relato de caso

Descrição sucinta de casos clínicos e patológicos, resultados inéditos, descrição de novas espécies e estudos de ocorrência ou incidência de pragas, microrganismos ou parasitas de interesse agrônomo, zootécnico ou veterinário. Deverá conter os seguintes tópicos: Título (português e inglês); Resumo com Palavras-chave; Abstract com Key words; Introdução com revisão da literatura; Relato do (s) caso (s), incluindo resultados, discussão e conclusão; Referências Bibliográficas.

Artigo de revisão bibliográfica

Deve envolver temas relevantes dentro do escopo da revista. O número de artigos de revisão por fascículo é limitado e os autores somente poderão apresentar artigos de interesse da revista mediante convite de membro(s) do comitê editorial da Revista. No caso de envio espontâneo do autor (es), é necessária a inclusão de resultados relevantes próprios ou do grupo envolvido no artigo, com referências bibliográficas, demonstrando experiência e conhecimento sobre o tema.

O artigo de revisão deverá conter os seguintes tópicos: Título (português e inglês); Resumo com Palavras-chave; Abstract com Key words; Desenvolvimento do tema proposto (com subdivisões em tópicos ou não); Conclusões ou Considerações Finais; Agradecimentos (se for o caso) e Referências Bibliográficas.

Outras informações importantes

1. A publicação dos trabalhos depende de pareceres favoráveis da assessoria científica "Ad hoc" e da aprovação do Comitê Editorial da Semina: Ciências Agrárias, UEL.
2. Não serão fornecidas separatas aos autores, uma vez que os fascículos estarão disponíveis no endereço eletrônico da revista (<http://www.uel.br/revistas/uel>).

4. Transferência de direitos autorais: Os autores concordam com a transferência dos direitos de publicação do referido artigo para a revista. A reprodução de artigos somente é permitida com a citação da fonte e é proibido o uso comercial das informações.

5. As questões e problemas não previstos na presente norma serão dirimidos pelo Comitê Editorial da área para a qual foi submetido o artigo para publicação.

6. *Número de autores*: Não há limitação para número de autores, mas deverão fazer parte como co-autores aquelas pessoas que efetivamente participaram do trabalho. Pessoas que tiveram uma pequena participação no artigo deverão ser citadas no tópico de Agradecimentos, bem como instituições que concederam bolsas e recursos financeiros.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores devem verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão rejeitadas e aos autores informados da decisão.

1. Os autores devem informar que a contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".
2. Devem informar ainda que o material está corretamente formatado e que os Documentos Suplementares estão anexados, **ESTANDO CIENTE que a formatação incorreta importará na SUSPENSÃO do processo de avaliação SEM AVALIAÇÃO DE MÉRITO.**
3. **Devem ser preenchidos dados de autoria de todos os autores no campo Metadados durante o processo de submissão.**

Utilize o botão "**incluir autor**"

1. **No passo seguinte preencher os metadados em inglês.**

Para incluí-los, após salvar os dados de submissão em português, clicar em "**editar metadados**" no topo da página - alterar o idioma para o inglês e inserir: título em inglês, abstract e key words. Salvar e ir para o passo seguinte.

1. A **identificação de autoria** do trabalho deve ser removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares (ex.: artigos), conforme instruções disponíveis em [Assegurando a Avaliação Cega por Pares](#).
2. Os arquivos para submissão devem estar em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB)

O texto deve estar em folha A4, com linhas numeradas, espaço 1,5; fonte Time New roman de tamanho 11;

1. Atestar que foram seguidas todas as normas éticas, em caso de pesquisa com seres vivos, estando de posse dos documentos comprobatórios de aprovação pela comissão de ética envolvendo seres humanos e/ou comissão de ética no uso de animais caso sejam solicitados.

2. Efetuar o pagamento da Taxa de Submissão de artigos e anexar o comprovante como documento suplementar "Docs. Sup."

Declaração de Direito Autoral

Os **Direitos Autorais** para artigos publicados nesta revista são de direito do autor. Em virtude de aparecerem nesta revista de acesso público, os artigos são de uso gratuito, com atribuições próprias, em aplicações educacionais e não-comerciais.

A revista se reserva o direito de efetuar, nos originais, alterações de ordem normativa, ortográfica e gramatical, com vistas a manter o padrão culto da língua e a credibilidade do veículo. Respeitará, no entanto, o estilo de escrever dos autores.

Alterações, correções ou sugestões de ordem conceitual serão encaminhadas aos autores, quando necessário.

As opiniões emitidas pelos autores dos artigos são de sua exclusiva responsabilidade.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

Semina: Ciências Agrárias

Londrina - PR

ISSN 1676-546X

E-ISSN 1679-0359

semina.agrarias@uel.br

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".
2. Informo que o material está corretamente formatado e que os Documentos Suplementares serão carregados, ESTANDO CIENTE que a **formatação incorreta importará na SUSPENSÃO do processo de avaliação SEM AVALIAÇÃO DO MÉRITO.**
3. **No passo seguinte preencher os metadados em inglês.**

Para incluí-los, após salvar os dados de submissão em português, clicar em "**editar metadados**" no topo da página - alterar o idioma para o inglês e inserir: título em inglês, abstract e key words. Salvar e ir para o passo seguinte.

4. **Devem ser preenchidos dados de autoria de todos os autores no processo de submissão.**

Utilize o botão "**incluir autor**"

5. A **identificação de autoria** do trabalho foi removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares (ex.: artigos), conforme instruções disponíveis em [Assegurando a Avaliação Cega por Pares](#).
6. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB).

O texto está em espaço 1,5; fonte Time New roman de tamanho 11; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL);

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na seção Sobre a Revista.

7. Atesto que foram seguidas todas as normas éticas, em caso de pesquisa com seres vivos, estando de posse dos documentos comprobatórios de aprovação por Comitê de Ética e Termo de Livre consentimento caso sejam solicitados. Tendo sido citado no texto a obediência aos preceitos éticos cabíveis.
8. Deve ser incluído no campo **COMENTÁRIOS PARA O EDITOR**, um texto que aponte a relevância do trabalho (importância e diferencial em relação a trabalhos já existentes), em até 10 linhas
9. [Taxa de Submissão de novos artigos](#)

Declaração de Direito Autoral

Os **Direitos Autorais** para artigos publicados são de direito da revista. Em virtude da aparecerem nesta revista de acesso público, os artigos são de uso gratuito, com atribuições próprias, em aplicações educacionais e não-comerciais.

A revista se reserva o direito de efetuar, nos originais, alterações de ordem normativa, ortográfica e gramatical, com vistas a manter o padrão culto da língua e a credibilidade do veículo. Respeitará, no entanto, o estilo de escrever dos autores.

Alterações, correções ou sugestões de ordem conceitual serão encaminhadas aos autores, quando necessário. Nesses casos, os artigos, depois de adequados, deverão ser submetidos a nova apreciação.

As opiniões emitidas pelos autores dos artigos são de sua exclusiva responsabilidade.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.