

**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL**

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS  
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO-FUNDAP

FABRÍCIO ANDRADE MARINHO

**ESTUDO DA FUNÇÃO CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL  
SISTÊMICA EM CÃES DIABÉTICOS**

Monografia apresentada ao programa de  
aprimoramento profissional / CRH / SES-SP e  
FUNDAP, elaborada no **Hospital Veterinário  
da Faculdade de Ciências Agrárias e  
Veterinárias - UNESP – Jaboticabal.**

**Jaboticabal - SP  
2011**

“Quando a criatura humana desperta para um grande sonho e sobre ele lança toda a força de sua alma, todo universo conspira a seu favor”

Johann Goethe

Dedico esta obra aos meus pais, Baltazar e Eulália, meus verdadeiros exemplos de vida.

## AGRADECIMENTO

Primeiramente a Deus, pois sem este nada disso seria possível.

Aos meus pais, Baltazar e Eulália, por me fornecer um suporte familiar, dando-os força pra sempre seguir em frente.

Aos meus irmãos, Fábio, Baltinho e Carolina por sempre confiarem em mim.

A minha sobrinha Mell e ao meu cunhado Kleber pelos conselhos.

A minha R2 ( Mari ) pela amizade, paciência e todo o repasso do aprendizado durante um ano de residência.

Ao meu parceiro e companheiro de residência ( Marcelo = Pará ), pela amizade, companheirismo e cumplicidade durante os 2 anos juntos. Parceiro, sem você os dias não teriam sido os mesmos.

Aos residentes Reinaldo ( Super ) e Carolzinha ( Vietnamita ) pela confiança e parceria durante um ano de residência.

Aos outros residentes do hospital pela amizade e confiança durante estes anos.

Ao meu orientador Prof. Camacho, pelas lições que fizeram parte do meu crescimento, espero continuar aprendendo. Professor, além de orientador, um grande amigo que só tenho a agradecer, e que no qual espero levar essa amizade pelo resto da vida.

À Tia Fátima, pelo carinho maternal de sempre.

Aos meus irmãozinhos postiços, Marcelão e Ana Lúcia ( Patricinha ), pela amizade e apoio em todos os momentos.

Ao Tiagão e Alê, pela amizade sincera.

Ao Dr. Luciano e à Tia Carmen, por se tornarem minha segunda família aqui em Jaboticabal, me dando todo o apoio necessário.

A todos os pós-graduando do Hospital, em especial aos meus *Cardiobrothers* (João Paulo, Daniel, Tati, Ferruge, Edna, Pedrito, Chileno, Rafael, Evandro e Fernando) e Ivan ( Oftalmolega) pelos ensinamentos repassados e amizades adquiridas durante esses anos.

A todos os funcionários do Hospital pela ajuda e apoio.

A todos os meus pacientes pela confiança e aprendizado

## SÚMARIO

	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	15
<b>3.2 Objetivo Específico</b> .....	15
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	16
<b>4.1 Local de realização da pesquisa</b> .....	16
<b>4.2 Seleção dos Animais</b> .....	16
<b>5. DESCRIÇÃO DE CASOS CLÍNICOS</b> .....	17
<b>5.1 Histórico Clínico</b> .....	17
<b>5.2 Exames Complementares</b> .....	17
<b>5.2.1 Pressão Arterial Sistêmica</b> .....	17
<b>5.2.2 Ecodopplercardiografia</b> .....	17
<b>6. RESULTADOS</b> .....	19
<b>6.1 Achados da Pressão Arterial Sistêmica</b> .....	19
<b>6.2 Achados Ecodopplercardiográficos</b> .....	20
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	22
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	24
<b>9. REFERÊNCIAS</b> .....	25
<b>10. ANEXOS</b> .....	32

## **ESTUDO DA FUNÇÃO CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM CÃES DIABÉTICOS**

**RESUMO** - A diabetes mellitus é uma afecção endócrina, decorrente, na maioria das vezes, de produção reduzida ou alterada de insulina pelo pâncreas, ocasionando modificações no metabolismo de proteínas, gorduras, sais minerais, carboidratos e principalmente de glicose. Os sinais clínicos característicos desta afecção são poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento progressivo (no início, às vezes obesidade), glicosúria e catarata. A cardiomiopatia diabética em seres humanos é uma doença do músculo cardíaco não relacionada às patologias vascular, valvular ou à hipertensão arterial sistêmica. Observações experimentais e clínicas têm demonstrado a presença de hipertrofia, necrose, apoptose e aumento do tecido intersticial miocárdico. Acredita-se que a cardiomiopatia diabética seja decorrente de anormalidades metabólicas como hiperlipidemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia, e de alterações do metabolismo cardíaco, ao promover modificações morfológicas que comprometem a função cardíaca. Portanto, acreditando nas semelhanças das fisiopatogenias da diabetes mellitus de cães e seres humanos, objetivou-se avaliar a presença das alterações cardíacas por meio de exames físicos, laboratoriais, ecoDopplercardiográficos e determinação da pressão arterial sistêmica. Assim, foram avaliados 6 cães diabéticos machos ou fêmeas, de raça e pesos distintos, de forma pontual, atendidos no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” FCAV-Jaboticabal, e portadores de diabetes mellitus. Conclui-se que de acordo com os resultados obtidos neste estudo, que cães com diabetes mellitus apresentam comprometimento da função diastólica, leve a moderada hipertensão arterial sistêmica e função sistólica inalterada.

**Palavras-Chave:** diabetes mellitus, ecodopplercardiografia, animal.

## **STUDY OF CARDIAC FUNCTION AND SYSTEMIC BLOOD PRESSURE IN DIABETIC DOGS**

**SUMMARY** - Diabetes mellitus is a disease resulting mostly from reduced or altered insulin pancreatic production causing modifications in the metabolism of protein, lipids, minerals, carbohydrates and mainly, glucose. The characteristic clinical signs are polyuria, polydipsia, polyphagia, progressive weight loss (sometimes there's obesity as well), glycosuria and, in advanced cases, cataract. Diabetic cardiomyopathy is a heart muscle disease caused by diabetes mellitus and not related to vascular pathologies, valvular or hypertension. Experimental and clinical observations have demonstrated the presence of hypertrophy, necrosis, apoptosis and increased myocardial interstitial tissue. It is believed that diabetic cardiomyopathy is caused by metabolic abnormalities such as hyperlipidemia, hyperinsulinemia and hyperglycemia, and changes in cardiac metabolism, promoting morphological changes that compromises heart function. Therefore, believing in the likeness of the pathophysiology of diabetes mellitus in dogs and humans, the objective is to evaluate the cardiac abnormalities by analyzing physical examinations and laboratory techniques and the use of Doppler echocardiography and blood pressure. Thus, dogs are evaluated 6 male or female, race and different weights, in a timely manner, Veterinary Hospital "Governor Laudo Natel," FCAV-Jaboticabal. It follows that according to the results of this study, patients with diabetic cardiomyopathy presented diastolic dysfunction, but the systolic function remained unchanged, and mild to moderate systemic hypertension.

**Keywords:** diabetes mellitus, echodopplercardiography, animal.

## 1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus foi primeiramente descrita em cães em 1889, quando Minkowski relatou a enfermidade em cães pancreatomizados. Alguns anos antes (1869), Langerhans publicou sua tese de doutorado no qual demonstrava a presença no pâncreas, de grupos de células vascularizadas, independentes do pâncreas exócrino. Posteriormente, Laguesse (1893) chegou à conclusão de que dois grupos de células eram responsáveis pela secreção interna do pâncreas (pâncreas endócrino), denominando-as de ilhotas de Langerhans. Somente em 1954, Sanger descreveu a estrutura primária de insulina, hormônio pancreático.

Segundo Dickson, 1996, o pâncreas é um órgão em forma de V, situado ao longo do duodeno. Sendo uma glândula túbulo-alveolar composta, que apresenta porção endócrina e exócrina. A porção exócrina do pâncreas é composta primariamente de ácinos pancreáticos, os quais produzem bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) e enzimas digestivas, que passam através do ducto pancreático para serem liberadas no duodeno próximo ao ducto biliar (REPETTI, 2003).

Dispersas pelo pâncreas estão pequenas (cerca de 0,3mm de diâmetro) ilhotas de células que são estruturalmente diferentes daquelas dos ácinos. O tecido das ilhotas apresenta um arranjo celular de cordões irregulares ramificados entre um rico plexo capilar. Quatro principais tipos de células são encontrados nas ilhotas: células  $\alpha$  produtoras de glucagon, células  $\beta$  produtoras de insulina, células delta produtoras de somatostatina e células F, nas quais se encontra o polipeptídeo pancreático. A disfunção envolvendo qualquer destas linhagens celulares resulta, em última análise, num excesso ou numa deficiência do hormônio respectivo na circulação. No cão, o distúrbio mais comum do pâncreas endócrino é a diabetes mellitus, que resulta de deficiência absoluta ou relativa de secreção de insulina pelas células beta (ETTINGER & FELDMAN, 1997).

A diabetes mellitus é uma endocrinopatia comum em cães com uma incidência relatada de 1:200. Na maioria dos casos em cães adultos, a diabetes tem aparecimento espontâneo. Parece haver um aumento da incidência de diabetes mellitus em certas raças pequenas de cães, como Poodle miniatura,

Dachshund e Terrier, mas quase todas as raças de cães podem ser afetadas (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

Em seres humanos, a proporção epidêmica de pessoas com diabetes é alarmante, e estima-se que até o ano de 2025, 300 milhões vão ser afetados pela doença (SICREE et al., 2003). Entre a vasta gama de problemas secundários associados à diabetes, complicações cardiovasculares significativamente contribuem para o aumento da taxa de morbidade e mortalidade (GARCIA et al., 1974; SICREE et al., 2003).

Cerca de 80% das mortes associadas à diabetes, são de complicações cardíacas (*Consensus statement/American Diabetes Association, 1993; HAYAT et al., 2004*). Portanto, esta enfermidade é bem reconhecida como fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Homens diabéticos são duas vezes mais prováveis ter insuficiência cardíaca do que aqueles sem a doença, e mulheres diabéticas têm o risco cinco vezes maior (KANDEL, et al., 1974).

Em 1972, Rubler e colaboradores identificaram 4 pacientes diabéticos que tiveram falha cardíaca sem evidências de anormalidades cardíaca redundante, tais como, doença arterial coronariana, hipertensão ou outra complicação cardiovascular. Essas observações sugerem a existência de uma doença muscular cardíaca específica, denominada de cardiomiopatia diabética.

Assim, a presente pesquisa objetivou inicialmente realizar uma revisão de literatura sobre o tema citado e, posteriormente relatar o estudo ecodopplercardiográfico e da pressão arterial sistêmica em 6 cães diabéticos com o intuito de demonstrar a presença da cardiomiopatia diabética.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

De forma similar, cães e gatos também podem desenvolver diabetes mellitus, resultante da incapacidade das ilhotas pancreáticas secretar insulina e/ou de ação deficiente da insulina nos tecidos. A enfermidade pode ser produzida por um ou mais fatores predisponentes, incluindo tendência hereditária, pancreatite, obesidade, hiperfunção da hipófise anterior ou do córtex adrenal ou qualquer fator que cause degeneração das ilhotas de Langerhans. A hiperglicemia promove utilização tissular reduzida de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, por meio de glicose obtida da dieta ou da gliconeogênese hepática, que ocorre a uma taxa moderada com a hipoinsulinemia, acumulando na circulação e causando a hiperglicemia. (SWENSON & REECE, 1996).

A diabetes mellitus em seres humanos pode estar associada às complicações cardiovasculares, dentre as mais comuns destacam-se a cardiomiopatia isquêmica e a disfunção do ventrículo esquerdo. Também pode estar associada à insuficiência cardíaca, principalmente quando há desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana (GRUNDY et al., 1999). Entretanto, a existência de uma doença miocárdica primária, ou seja, a cardiomiopatia diabética ou diabetogênica têm sido propostas pela evidente presença de disfunção miocárdica em pacientes com diabetes, na ausência de doença cardíaca isquêmica, valvular ou hipertensiva (RUBLER, 1972; SHEHADEH & REGAN, 1995).

A cardiomiopatia diabética foi primeiramente descrita em seres humanos por Rubler et al., em 1972 através de descobertas *pós-mortem*, e é caracterizada pelo acúmulo intersticial de colágeno no miocárdio (BAUTERS et al., 2003).

A etiologia da cardiomiopatia diabética é complexa e vários fatores têm sido sugeridos no desenvolvimento da doença. Eventos no miocárdio que ocorrem por períodos crônicos promovem mudanças irreversíveis, como, microangiopatia, sensíveis anormalidades vasculares, reatividade a ligantes e alteração na função autônoma do coração (SHAPIRO, 1985; FRIEDMAN, 1989; HULPER & WILMS, 1980). Em adição, ao aumento da rigidez da parede ventricular, associado com o espessamento da membrana basal perivascular,

acúmulo intersticial de glicoproteínas, e colágeno insolúvel no miocárdio (REGAN et al., 1974). Assim sendo, esta enfermidade é vista, atualmente, como resultado de complexas relações entre anormalidades metabólicas que acompanham o diabetes e suas conseqüências celulares, levando à alteração da estrutura e função miocárdica (POORMINA et. al., 2006).

Os três distúrbios metabólicos característicos do diabetes são: hiperlipidemia, hiperinsulinemia nas fases mais precoces e, após falência das células beta-pancreáticas, hiperglicemia. O aumento sérico de lipídeos, insulina e glicose induzem alterações na ativação de fatores de transcrição celular dos miócitos cardíacos que resultam em modificações na expressão gênica e na utilização miocárdica de substratos, crescimento miocárdico, disfunção endotelial e aumento da rigidez miocárdica (HAYAT et. al., 2004).

Sob condições fisiológicas, a energia na forma de ATP para o coração é derivada da oxidação da glicose, ácidos graxos, piruvatos e corpos cetônicos. Durante a diabetes crônica, entretanto, a produção de ATP é primariamente derivada da  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos (CAI & KANG, 2001). Conseqüentemente ao aumento desta oxidação ocorrem mudanças no metabolismo dos cardiomiócitos, no qual inclui aumento do consumo de oxigênio, formação de intermediários lipídicos tóxicos, levando a toxicidade e morte dos cardiomiócitos (RODRIGUES et al., 1998; NAKAYAMA et al., 2001; FANG et al., 2004). Por fim, promovendo a redução da força de contratilidade cardíaca, além de gerar uma maior susceptibilidade às arritmias ventriculares (OPIE, 1970).

O aumento intracelular dos ácidos graxos livres pode também alterar diretamente a contratilidade miocárdica, por meio de encurtamento do potencial de ação e alteração no trânsito intracelular de cálcio. No miócito, as enzimas que catalisam a glicólise são localizadas próximas ao sarcolema e ao retículo sarcoplasmático. O ATP gerado pela glicólise é preferencialmente utilizado por enzimas transportadoras de íons, como a SERCA-2a (enzima responsável pela captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático) e a  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase. Assim, a inibição da glicólise cardíaca decorrente do aumento da oxidação de ácidos graxos no diabetes pode alterar o funcionamento dessas enzimas e, conseqüentemente, o trânsito intracelular de cálcio (DING & RODRIGUES, 2006).

Outro efeito do aumento de ácidos graxos livres é a formação de ligações irreversíveis com várias macromoléculas. Por exemplo, a sua ligação ao colágeno induz fibrose intersticial e a ligação às enzimas SERCA-2a e RyR (canais sensíveis à rianodina, responsáveis pela liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático) leva à inativação ou redução de suas funções. Além disso, pode haver redução da quantidade de SERCA-2a decorrente de aumento de hexosamina no miócito, que fornecem evidências para a associação entre hiperglicemia e alteração da expressão e função das enzimas SERCA-2 e RyR, com conseqüente piora do relaxamento, contratilidade e rigidez miocárdica (BIDASEE, et. al., 2003; BIDASEE et. al., 2004; DING & RODRIGUES, 2006; POORMINA et. al., 2006).

Os ácidos graxos também apresentam um papel crítico no desenvolvimento de resistência insulínica nos cardiomiócitos através do desarranjo na cascata de sinalização da insulina (REAVEN et al., 1988; MCGARRY, 1992; FRAYNE, 1993; BODEN et al., 1994). O acúmulo de seus metabólitos, tais como, acyl-Coa, induz a ativação da proteína quinase C, no qual prejudica o sinal de transdução da insulina. Assim, diminuindo o recrutamento de transportadores GLUT4 na membrana plasmática e, por conseguinte, a captação da glicose fica comprometida. (KIM et al., 2004). Portanto, a hiperglicemia conduz ao estado de hiperinsulinemia, que por sua vez promove uma resistência insulínica levando também a hipertrofia das fibras cardíacas (MANNING, 2004; WANG & GOALSTONE & DRAZNIN, 2004; TANIYAMA et al., 2005).

Além da lipotoxicidade causada pela hiperlipidemia, a hiperglicemia também causa toxicidade celular, conhecida como glicotoxicidade, por meio do aumento da oxidação da glicose e geração mitocondrial de superóxido que ativa a poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP) como uma enzima reparativa e reguladora de várias reações celulares como reparo de DNA, expressão gênica e sobrevivência celular, promovendo assim, aumento da expressão do gene que leva o aumento da captação de ácidos graxos e oxidação. A PARP também tem papel na inibição da enzima desidrogenase gliceraldeído fosfato (GAPDH), derivando a glicose de sua via glicolítica para vias bioquímicas alternativas. Estas vias incluem aumento na formação de ácidos graxos esterificados, aumento de hexosamina e ativação da proteína quinase C, que são

consideradas mediadoras da lesão celular. (DING & RODRIGUES, 2006; POORMINA et. al., 2006).

A hiperglicemia sozinha tem se mostrado também como um ativador do mesmo caminho (via da proteína quinase C) que leva a uma sobrecarga hemodinâmica por um estiramento das fibras cardíacas ou um aumento do espessamento da parede ventricular. A ativação desta via leva a uma diminuição do desempenho do miocárdio através dos efeitos provocados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS) evitando assim a hipoperfusão (BRISTOW, 1998). Em adição, esses mecanismos geram hipertrofia celular e mudanças na forma e tamanho do ventrículo esquerdo. Portanto, o processo que inicialmente era adaptativo e de proteção, posteriormente resulta em disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca (EICHHORN & BRISTOW, 1996).

Por sua vez, a hipertensão arterial sistêmica nos cães diabéticos está associada com a duração da doença e o aumento da relação proteína e creatinina urinária. A hipertensão arterial diastólica está correlacionada com a duração da enfermidade. Em seres humanos, a severidade da hipertensão arterial sistêmica está correlacionada com a diminuição do controle glicêmico, entretanto, esta associação não tem sido relatada em cães. Porém, quando usados como modelo experimental a partir de indução de diabetes por aloxano, foi observado diminuição da fração de encurtamento e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo devido ao aumento da rigidez aórtica e aumento do colágeno tipo I e tipo III. Portanto, o balanço do fluxo sanguíneo coronariano e o metabolismo do miocárdio são comprometidos devido à indução de diabetes por aloxano em cães. (SMITH & SCHROPE & SAMMARCO, 2008).

Outra complicação comum na cardiomiopatia diabética é uma neuropatia autônoma, que apresenta uma prevalência de 7% a 90% nos pacientes humanos com esta enfermidade (VINIK et al., 2003). As primeiras alterações dessa neuropatia autonômica cardíaca (CAN) se referem ao aumento da frequência cardíaca e uma redução na variabilidade da frequência cardíaca (MASER & LENHARD, 2005). Visto que, a progressão da doença se dá através do aumento da produção de catecolaminas e receptores beta-adrenérgico no coração, aliado ao aumento do cálcio, promovem apoptose dos miócitos via endonucleases, sendo o resultado final a insuficiência cardíaca (STEWART,

1994). Manifestações da disfunção autônoma em seres humanos diabéticos incluem taquicardia sinusal e arritmias. Estudos eletrocardiográficos em cães diabéticos, no qual foram induzidos com aloxano, não demonstraram evidências comprometedoras da função autônoma parassimpática. (SMITH & SCHROPE & SAMMARCO, 2008).

O comprometimento da função diastólica do ventrículo esquerdo foi observado em pacientes humanos livres de complicações diabetogênicas, hipertensão arterial e doença arterial coronária sintomática. De fato, anormalidades no desempenho diastólico não são específicos e são freqüentemente observados em muitas doenças (hipertensão arterial, doença arterial coronariana, cardiomiopatia hipertrófica), enquanto a função sistólica permanece intacta. Assim, a presença de anormalidades diastólicas presentes em pacientes humanos diabéticos, sem complicações diabéticas ou doença cardiovascular, tem-se sugerido como o primeiro efeito funcional específico da cardiomiopatia diabética. Varias anormalidades na função diastólica são observadas, como por exemplo, prolongado período de relaxamento isovolumétrico, retardo na abertura da válvula mitral e diminuição do enchimento rápido diastólico, aumento da contribuição atrial do enchimento do ventrículo esquerdo e uma redução da relação E/A são também encontradas. (RUDDY et al., 1988; RAEV et al., 1994).

Mediante as considerações citadas, a monografia tem como hipótese científica saber até que ponto os cães com diabetes mellitus apresentam um comprometimento na função cardíaca, na medida que, sabe-se que a cardiomiopatia diabética existe nos seres humanos e, é uma enfermidade comum.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Objetivou-se com este estudo, caracterizar a presença da cardiomiopatia diabética na espécie canina, observando as possíveis alterações morfológicas ou funcionais relevantes em cães com diabetes mellitus.

#### **3.2 Objetivo Específico**

Avaliar a ocorrência de disfunção diastólica e/ou sistólica pela ecodopplercardiografia e a pressão arterial sistólica e suas possíveis alterações.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Local de realização da pesquisa**

O experimento foi realizado no Serviço de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, pertencente à UNESP – *Campus Jaboticabal* – SP.

### **4.2 Seleção dos Animais**

Após a triagem dentro da rotina hospitalar, cães diabéticos foram analisados quanto aos exames: ecoDopplercardiográficos e pressão arterial sistêmica. Os diabéticos incluídos neste estudo foram confirmados por meio de exame físico, glicemia, glicosúria e em seguida, observadas características típicas de diabetes, como, poliúria, polifagia, polidipsia e emagrecimento.

Foram excluídos do estudo aqueles animais com suspeita e/ou diagnóstico de outras endocrinopatias, como cetoacidose diabética, hiperadrenocorticismismo e hipotireoidismo, visto que essas enfermidades podem alterar o metabolismo dos carboidratos e lipídios.

## **5. DESCRIÇÃO DE CASOS CLÍNICOS**

### **5.1 Histórico Clínico**

Seis cães sem raça definida, idade média de 9 anos, de peso e porte variável, com diagnóstico de diabetes mellitus . Os cães diabéticos foram confirmados por meio de exame físico e laboratorial e, em seguida, observadas características típicas de diabetes, como, poliúria, polifagia, polidipsia e emagrecimento.

Todos os animais foram submetidos ao exame glicêmico por meio de glicosímetro portátil e tiras-teste, no qual constataram-se valores superiores a 200 mg/dl.

### **5.2 Exames Complementares**

#### **5.2.1 Pressão Arterial Sistêmica**

Os valores de pressão arterial sistólica (mmHg) foram aferidos por meio de método não-invasivo, utilizando aparelho Doppler vascular<sup>1</sup>. Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito e o manguito colocado ao redor do membro torácico esquerdo acima da articulação do carpo, sendo seu tamanho adequado ao tamanho do animal (aproximadamente 40-50% da circunferência do membro torácico). A região da artéria digital palmar foi previamente tricotomizada para facilitar o posicionamento do sensor. Depois de posicionar corretamente o animal, a pressão arterial foi mensurada.

#### **5.2.2 Ecodopplercardiografia**

O exame de ecoDopplercardiografia foi realizado utilizando um aparelho ecoDopplercardiógrafo<sup>2</sup>, com transdutor multifrequencial de 3,0 – 5,0 MHz, 5,0-7,5 MHz. As variáveis ecocardiográficas analisadas foram: diâmetro interno do

---

1 Ultrasonic Doppler Flow Detetor Model 812

2 300S Pandion Vet – Pie Medical ® Equipment – Maastricht –Holanda

ventrículo esquerdo - LVD (cm), espessura do septo interventricular IVS (cm), e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo - PW (cm), sendo todas as referidas variáveis verificadas no fim da diástole (d) e no fim da sístole (s). As variáveis foram mensuradas a partir do modo-M de imagens em eixo transversal direito do ventrículo esquerdo, em plano cordal. Foram calculadas a fração de ejeção (%EF), e a fração de encurtamento (%FS). Também foram mensurados o diâmetro aórtico - AO (cm) e atrial esquerdo - AE (cm), a partir de imagens em eixo transversal, em plano aórtico.

A medida de função diastólica analisada foi o TRIV msec ( tempo de relaxamento isovolumétrico ).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Achados da Pressão Arterial Sistêmica

**Tabela 1:** Valores de pressão arterial sistêmica (mmHg) aferidos pelo método doppler vascular de forma pontual.

	PS (mmHg)
Paciente 1	150
Paciente 2	137
Paciente 3	153
Paciente 4	120
Paciente 5	163
Paciente 6	110

Os seis pacientes estudados ( Tabela 1) tiveram a pressão arterial sistólica aferida pelo método doppler vascular, e apenas os pacientes 1, 3 e 5 apresentaram elevação da mesma, quando comparados com as diretrizes de identificação, avaliação e tratamento da hipertensão sistêmica em cães. (BROWN & ATKINS & BAGLEY et al., 2007).

## 6.2 Achados Ecodopplercardiográficos

**Tabela 2:** Diâmetro interno do ventrículo esquerdo - LVD (cm), espessura do septo interventricular – IVS (cm), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo - PW (cm), sendo todas as referidas variáveis verificadas no fim da diástole (d) e no fim da sístole (s). Fração de ejeção (%EF), a Fração de encurtamento (%FS), e o diâmetro aórtico - AO (cm) e atrial esquerdo - AE (cm), relação AE/AO (cm). TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico (mseg), (Valores de Normalidade em Anexo).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
AE/AO	1,32	1,17	1,34	1,17	1,43	1,00
RVDd	0,75	0,74	1,17	0,50	0,37	0,97
IVSd	0,87	1,10	1,13	0,55	0,69	0,41
LVDd	3,39	4,11	4,05	2,35	2,25	2,73
PWd	1,02	0,68	1,00	0,73	0,67	0,58
IVSs	1,20	1,52	1,38	1,03	0,99	0,81
LVDs	2,16	2,88	2,60	1,27	1,29	1,70
PWs	1,53	0,97	1,60	0,87	0,96	0,89
EF(%)	67	58	66	79	76	70
FS(%)	36	30	36	46	43	38
TRIV	61	77	104	146	81	115
Peso(Kg)	28,9	22,4	25	5,5	4,3	6,7

As variáveis mensuradas a partir do modo-M de imagens em eixo transversal direito do ventrículo esquerdo, em plano cordal, em todos os pacientes estão dentro do padrão de normalidade. Pode-se dizer o mesmo, com a fração de encurtamento e ejeção, e a relação átrio esquerdo/aorta (BOON, 2011).

Os pacientes 3, 4 e 6 apresentaram o índice de função diastólica, ou seja, o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) acima dos valores esperados, diferentes dos pacientes 1, 2 e 5, no qual não tiveram alterações (SILVA et al., 2008).

## 7. DISCUSSÃO

Três pacientes estudados (1, 3, 5) apresentaram uma elevação na pressão arterial sistêmica e seus dados corroboram com os achados de Ferrannini e Natali (1992), que descreveram a hiperinsulinemia compensatória que ocorre com aumento da pressão sanguínea por meio do aumento da retenção de sódio, via aumento da resistência insulínica, estimulação do sistema nervoso simpático ou de ambos.

Feldman e Bierbrier (1993) reportaram que o potente efeito venodilatador da insulina estava reduzido em 79% dos pacientes hipertensos e que a diminuição da reatividade vascular da insulina também ajuda na elevação da pressão sistêmica, podendo com isso justificar, a presença de hipertensão arterial sistêmica em 50% dos diabéticos estudados nesta pesquisa.

A elevação da pressão arterial sistêmica nos cães diabéticos também pode ser explicada por anormalidades relacionados ao óxido nítrico e ânions superóxidos, que promovem um balanço a favor da vasoconstrição. O mesmo efeito pode ser encontrado em pacientes humanos com diabetes mellitus (CERIELLO & QUATRARO & CARETA, 1990).

Em seres humanos, metade dos pacientes diabéticos insulino-dependentes permanecem livres da hipertensão arterial ao longo de suas vidas. A relação entre os eventos causados pela hiperglicemia para provocar a hipertensão arterial parece ser mais comum em pacientes que também apresentam fatores de riscos (*Consensus Statement: Treatment of hypertension in diabetes*). Como por exemplo, relatado por Sampson (1990), onde descreve aumento significativo da pressão arterial em pacientes humanos com proteinúria. Esses fatos podem talvez justificar ou não a normalidade da pressão arterial sistêmica nos pacientes 2, 4 e 6 estudados na pesquisa em tela.

Em cães é comum elevação na pressão arterial sistêmica chamada de “síndrome do jaleco branco”, que ocorre pela ativação do sistema nervoso autônomo simpático, como consequência de efeitos de excitação ou aumento no centro da ansiedade no sistema nervoso central, pelo fato dos pacientes se encontrarem fora do seu ambiente natural ou por qualquer manipulação que venha a acontecer com os mesmos. Neste trabalho, dois pacientes apresentaram uma elevação mínima da pressão arterial sistêmica (Pressão

sistólica < 160mmHg), no qual pode lembrar a hipertensão causada pela “síndrome do jaleco branco” e, portanto, levando a um diagnóstico falso positivo de hipertensão arterial sistêmica ( HAMLIN et al., 1982; REMILLARD & ROSS & EDDY, 1991).

Com relação aos achados ecodopplercardiográficos, pode-se descrever que todos os pacientes desta pesquisa mantiveram sua função sistólica dentro do padrão de normalidade. Esse fato corrobora com os dados de RAEV et al.,1994, no qual relataram que o comprometimento da função diastólica em seres humanos se inicia 8 anos após o aparecimento da diabetes mellitus, e descreve também que a disfunção sistólica se inicia só depois dos 18 anos de acometimento. Como também relatado por Fang e colaboradores (2003), no qual publicaram um estudo com 186 pacientes humanos diabéticos que tinham fração de ejeção normal, ou seja, estes pacientes apresentavam função sistólica normal.

Anormalidades diastólicas presentes em pacientes diabéticos sem complicações ou doença cardiovascular têm sido sugeridas como a primeira alteração funcional de uma cardiomiopatia diabética específica (RUDDY et al., 1988). De forma similar ao que foi encontrada em quatro pacientes (3, 4, 5 e 6) dos seis estudados nessa pesquisa, onde apresentaram valores do índice de função diastólica, ou seja, o tempo de relaxamento isovolumétrico, acima do valor de referência.

Essa alteração funcional do cardiomiócito também é mostrada no estudo de Raev e colaboradores (1994), que descreveram uma alta prevalência de disfunção diastólica com função sistólica preservada em pacientes assintomáticos, jovens e que apresentavam diabetes mellitus insulino-dependentes. Similarmente, aos resultados encontrados por Pailole e colaboradores (1989), no qual, 69% dos seus pacientes diabéticos apresentaram alterações de parâmetros diastólicos, ou seja, aumento no tempo de relaxamento isovolumétrico. No caso, na nossa investigação científica, 66,6% dos cães diabéticos tiveram disfunção diastólica.

## 8. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na presente pesquisa, conclui-se:

- 1- Cães diabéticos tem prevalência de 66% de disfunção diastólica;
- 2- Cães com diabetes mellitus apresentam função sistólica normal;
- 3- A hipertensão arterial sistêmica acomete 50% de cães diabéticos.

## 9. REFERÊNCIAS

BAUTERS, C.; LAMBLIN, N.; MCFADDEN, E.P.; VAN BELLE, E.; MILLAIRE, A.; DE GROO, P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. **Cardiovascular Diabetology** . v. 2 , n. 1, p .1-16, 2003.

BIDASEE, K. R.; NALLANI, K.; Yu, Y.; COCKLIN, R.R.; ZHANG, Y.; WANG, M. et al. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels. **Diabetes**. v. 52. p. 1825-36, 2003.

BIDASEE, K. R.; ZHANG, Y.; SHAO, C. H.; WANG, M.; PATEL, K. P.; DINCER, U. D. et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase. **Diabetes**. v. 53. p. 463-73, 2004.

BODEN, G., CHEN, X., RUIZ, J., WHITE, J. V., ROSSETI, L. Mechanism of fatty acid induced inhibition of glucose uptake. **The Journal Of Clinical Investigation**. v. 93: p. 2438-46, 1994.

BOON, J. A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 2011. 538-541p.

BRISTOW, M. R. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. **Lancet**. v. 352 (Suppl 1). p. 18-14, 1998.

BROWN, S., ATKINS, C., BAGLEY, R., et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 21. p. 542-558, 2007.

CAI, L; KANG, Y. J. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. **Cardiovascular Toxicology**. v.1. p. 181– 193, 2001.

CARLTON, W. W., McGAVIN, M. D. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2ªed. Porto Alegre: Artmed, 1998, p. 295-298.

**Consensus Statement / American Diabetes Association, 1993.**

Consensus Statement: **Treatment of hypertension in diabetes, 1993.**

DICKSON, W. M. Glândulas Endócrinas. IN: SWENSON, M. J. et al. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. Cap. 34, p. 589 – 592.

DING, A; RODRIGUES, B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**. v. 291. p. 1489-506, 2006.

EICHHORN, E. J.; BRISTOW, M. R. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new area in the treatment of heart failure. **Circulation**.v. 94. p. 2285-96, 1996.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4ªed. volume 2. São Paulo: Manole, 1997, p.2085-2120.

FANG, Z. Y; PRINS, J. B; MARWICK, T. H Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. **Endocrine Reviews**. v. 25. p. 543–567, 2004.

FELDMAN, R. D.,BIERBRIER, G. S: Insulin-mediated vasodilation: Impairment with increased blood pressure and body mass. **Lancet**. v. 342. p. 707-709, 1993.

FERRANNINI, E., NATALI, A: Essential hypertension metabolic disorders, and insulin resistance. **American Heart Journal**. v. 121. p. 1274-1282, 1991.

FRAYNE, K. N. Insulin resistance and lipid metabolism. **Current opinion in Lipidology**. v. 4. p. 197-204, 1993.

FRIEDMAN, J. J.,. Vascular sensitivity and reactivity to norepinephrine in diabetes mellitus. **American Journal of Physiology**. v. 256. p. 1134-1138, 1989.

FRIEDMAN, N. E., LEVISKY, L. L., EDIDIN, D. V., et al. Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type I diabetes mellitus. **American Journal of Medicine**. v. 73. p. 846-50, 1982.

GARCIA, M. J; MCNAMARA, P. M; GORDON, T; KANNEL, W. B. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. **Diabetes**. v. 23. p. 105–111, 1974.

GRUNDY, S. M; BENJAMIN, I. J; BURKE, G. L. et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**. v. 100. p. 1134-46, 1999.

HAMLIN, R. L; KITTLESON, M. D; RICE, D, et al. Noninvasive measurement of systemic arterial pressure in dogs by automatic sphygmomanometry. **American Journal of Veterinary Research**. v. 43. p. 1271-1273, 1982.

HAYAT, S. A; PATEL, B; KHATTAR, R. S; MALIK, R. A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. **Clinical Science**. v. 107. p. 539-57, 2004.

HULPER, B., WILMS, B., 1980. Investigations of autonomic diabetic neuropathy of the cardiovascular system. In: GRIES FA, FREUND F, RABE F, BERGER H, eds. **Aspects of Autonomic Neuropathy in Diabetes**. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 77.

KANNEL, W. B; HJORTLAND, M; CASTELLI, W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. **American Journal of Cardiology.** v. 34. p. 29–34, 1974.

KIM, J. K.; KIM, Y. J.; FILLMORE, J. J.; CHEN, Y.; MOORE, I.; LEE, J. et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. **The Journal of Clinical Investigation.** v. 108. p. 437-46, 2001.

KIM, J. K., FILLMORE, J. J., SUNSHINE, M. J., ALBRECHT, B., HIGASHIMORI, T., KIM, D. W., et al. PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation.** v. 114. p. 823-7, 2004.

MANNING, B. D. Balancing Akt with S6K: implications for both metabolic diseases and tumorigenesis. **The Journal of Cell Biology.** v. 167. p. 399-403, 2004.

MASER, R. E; LENHARD, M. J. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences and treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** v. 90. p. 5896–903, 2005.

MBANYA, J.C., SOBNGWI, E., MBANYA, D. S., et.al. Left ventricular mass and systolic function in African diabetic patients: association with microalbuminuria. **The Journal of Diabetes and Metabolism.** v. 27. p. 378-82, 2001.

MCGARRY, J. D. What IF Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. **Science.** v. 258. p. 766-70, 1992.

NAKAYAMA, H; MOROZUMI, T; NANTO, S; SHIMONAGATA, T; OHARA, T; TAKANO, Y. et al. Abnormal myocardial free fatty acid utilization deteriorates with morphological changes in the hypertensive heart. **Japanese Circulation.**v. 9. p. 783– 787, 2001.

OPIE, L. H. Effect of fatty acid on contractility and rhythm of the heart. **Nature** (Lond). v. 227. p. 1055-1056, 1970.

PAILOLE, C., DAHAN, M., PAYCHA, F., et al. Prevalence and significance of LV filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type I (insulin-dependent) diabetics patients. **American Journal of Cardiology**. v. 64. p. 1010-6, 1989.

POORNIMA, I. G; PARIKH, P; SHANNON, R. P. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. **Circulation Research**. v. 98. p. 596-605, 2006.

RAEV, D. C. Which LV function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. **Diabetes Care**., v. 17. p. 633-9, 1994.

REAVEN, G. M., HOLLENBECK, C., JENG, C-Y., WU, M.S., CHEN, Y-D. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. **Diabetes**. v. 37. p. 1020-4, 1988.

REMILLARD, R. L; ROSS, J. N; EDDY, J. B. Variance of indirect blood pressure measurements and prevalence of hypertension in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 52. p. 561-565, 1991.

REPETTI, C. S. F.; BORLINA, A. A., Homeopatia como tratamento adjuvante na diabetes mellitus canino (revisão de literatura). **Nosso Clínico**. São Paulo: Troféu,n. 33, v. 6, p. 6 – 20, maio/jun. 2003.

RODRIGUES, B., CAM, M. C., & MCNEILL, J. H. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. **Molecular and Cellular Biochemistry**. v. 180. p. 53-57, 1998.

RUBLER, S; DLUGASH, J; YUCEOGLE, Y. Z; KUMRAL, T; BRANWOOD, A. W; GRISHMAN, A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. **American Journal of Cardiology**. v. 30, p. 595-602, 1972.

RUDDY, T. D.; SHUMAK, S. L.; LIU, P. P; *et al.* The relationship of cardiac diastolic dysfunction to concurrent hormonal and metabolic status in type I diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 66. p. 113-8, 1988.

SAMPSOM, M., CHAMBERS, J., SPRIGINGS, C., DRURY, P. Abnormal diastolic function in patients with Type I diabetes and early nephropathy. **British Heart Journal**. v. 64. p. 266-71, 1990.

SHAPIRO, L. M. Diabetes-induced heart-muscle disease and left ventricular dysfunction. **Practical Cardiology**. v. 11. p. 79-91, 1985.

SHEHADEH, A; REGAN, T. J. Cardiac consequences of diabetes mellitus. **Clinical Cardiology**. v. 18. p. 301-5, 1995.

SICREE, R; SHAW, J; ZIMMET, P; TAPP, R. The global burden of diabetes. In D. Gan (Ed.), **Diabetes atlas 2003** (2nd edR). Brussels, Belgium' International Diabetes Federation.

SMITH, J. R. F. W. S; SCHROPE, D. P.; SAMMARCO, C. D. Cardiovascular Effects of Systemic Diseases. **Manual of Canine and Feline Cardiology**. 4. ed. Canada. Elsevier, p. 260-261, 2008.

STEWART, B. W. Mechanisms of apoptosis: integration of genetic, biochemical, and cellular indicators. **Journal of the Nacional Cancer Institute**. v. 86. p. 1286-96, 1994.

SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes: fisiologia dos animais domésticos**. 11<sup>a</sup>ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 454.

TANIYAMA, Y., ITO, M., SATO, K., KUESTER, C., VEIT, K., TREMP, G., et al. Akt3 overexpression in the heart results in progression from adaptive to maladaptive hypertrophy. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**. v. 38. p. 375-85, 2005

VINIK, A. I; MASER, R. E; MITCHELL, B. D. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**. v. 26(5). p. 1553–79, 2003.

WANG, C. C., GOALSTONE, M. L., DRAZNIN, B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. **Diabetes**. v. 53. p. 2735-40, 2004.

## 10. ANEXOS