

Maira Souza de Oliveira

**ELETROCARDIOGRAFIA CONTÍNUA (HOLTER) NA AVALIAÇÃO DE CÃES
COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA CRÔNICA DA VALVA MITRAL**

Dissertação apresentada à Escola de
Veterinária da Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial para a obtenção
do grau de Mestre em Ciência Animal.
Área: Medicina e Cirurgia Veterinárias
Orientador: Prof. Roberto Baracat de Araújo

Belo Horizonte
UFMG – Escola de Veterinária
2009

- O48e Oliveira, Maira Souza de, 1980-
Eletrocardiografia contínua (Holter) na avaliação de cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral / Maira Souza de Oliveira. - 2009.
51 p. : il.
- Orientador: Roberto Baracat de Araújo
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária
Inclui bibliografia
1. Cão – Doenças – Teses. 2. Válvula mitral – Doenças – Teses. 3. Diagnóstico por imagem – Teses. 4. Cardiologia veterinária – Teses. I. Araújo, Roberto Baracat de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.708 961 2

Dissertação defendida e aprovada em 04/02/2009, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Roberto Baracat de Araújo
Orientador

Prof. Dr. Júlio César Cambraia Veado

Prof^a. Dr^a. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi

Aos meus queridos pais Alcione de Oliveira e Teresa Cristina Souza de Oliveira por tudo que representam para mim. Vocês sabem o real significado desta conquista.

“Tudo foi breve
e definitivo.
Eis está gravado

Não no ar, em mim,
que por minha vez
escrevo, dissipo”.

Carlos Drummond de Andrade

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas oportunidades e pelo amparo sempre constante em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Roberto Baracat de Araújo, por ter acreditado e investido em mim, pela orientação, amizade e apoio recebidos durante o curso. Obrigada pelas palavras de incentivo todas as vezes que o procurava achando que não seria possível tudo ser feito no tempo planejado.

À Prof^a. Dr^a. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi pelos seis anos de Iniciação Científica, Residência Médico Veterinária e co-orientação no Mestrado. Esses anos de preciosa amizade e harmoniosa convivência foram muito importantes para minha formação. A você, a minha admiração e o meu agradecimento!

Ao Prof. Dr. Júlio César Cambraia Veado, pelas colaborações e por ter aceitado o convite desta banca.

À querida “Tia”, Prof^a. Dr^a. Adriane da Costa Val Bicalho, pelos ensinamentos e sugestões, amizade, confiança e apoio.

Ao Prof. Dr. Fernando Antônio Bretas Viana, pela atenção e apoio demonstrados no decorrer do curso.

Ao Prof. Dr. Daniel Furtado Ferreira, pelo precioso auxílio com as análises estatísticas.

Ao Médico Veterinário Euler Fraga Silva, pela cooperação e dedicação com a realização dos exames ecocardiográficos dos animais de Belo Horizonte. Sem a sua colaboração este estudo estaria incompleto.

A todos os professores com os quais convivi e trabalhei durante o curso, tanto na UFMG quanto na UFLA, pelos ensinamentos, amizade e interesse que sempre demonstraram por mim e pela pesquisa.

Aos Médicos Veterinários Guilherme Cavalcanti, Rodrigo Rabelo, Maria Carmem Cioglia, Ana Augusta, Vítor Ribeiro, Júlio César, Nargila Dadalti, José Eduardo, Roberta, Luís, aos Residentes da UFLA e da UFMG e às discentes Amália, Rosane, Priscylla, Larissa, Heloísa, Bianca, Perla, que gentilmente auxiliaram na obtenção ou no monitoramento dos cães, demonstrando disposição e simpatia em colaborar.

À Diretoria da Escola de Veterinária/UFMG, à Chefia do Departamento de Medicina Veterinária/UFLA, à Diretoria do Hospital Veterinário de ambas instituições e à FEP/MVZ/Coordenação Clínica, por auxiliarem na disponibilização dos meios necessários ao desenvolvimento da pesquisa.

Aos funcionários dos Hospitais Veterinários da UFMG e UFLA e da Clínica Veterinária São Geraldo, em especial Ronaldo e Elder, pelo carinho, atenção e apoio demonstrados no decorrer da pesquisa.

Aos funcionários do Colegiado de Pós-Graduação da UFMG, em especial a Débora, pela eficiência e o carinho com que sempre me atenderam.

À vó Aida por se fazer sempre presente com seu amor e suas orações. Obrigada por todo apoio e dedicação.

Agradecimento muito especial a dois grandes torcedores e guardadores da minha vida: Luiz Octavio e Paulo Eduardo. A vocês que são companheiros não só desses dois anos, mas de toda vida, o meu amor e a minha gratidão por tudo que fizeram por mim.

Ao meu Teckel, Bazoo, pelo carinho de todos os momentos e por ter engrandecido esta pesquisa, sendo um dos cães avaliados.

Aos colegas da Pós-graduação pelo companheirismo e por compartilharmos das mesmas expectativas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo apoio financeiro.

Ao Comitê de Ética em Experimentação Animal – CETEA, pela apreciação ética do projeto de pesquisa.

Aos cães utilizados neste experimento, a minha gratidão e o meu respeito. E aos seus proprietários, agradeço a confiança e a colaboração.

Enfim, muito obrigada a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	LISTA DE TABELAS	10
	LISTA DE FIGURAS	11
	LISTA DE ABREVIATURAS	12
	RESUMO	13
	ABSTRACT	14
1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Degeneração mixomatosa da valva mitral	15
2.2	Exame ecocardiográfico	16
2.3	Exame eletrocardiográfico	16
2.4	Exame eletrocardiográfico contínuo (Holter)	17
3	MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1	Seleção dos animais e formação dos grupos experimentais	18
3.2	Exames realizados	19
3.2.1	Exame físico.....	19
3.2.2	Ecocardiografia.....	19
3.2.3	Eletrocardiografia.....	20
3.2.4	Eletrocardiografia contínua (Holter).....	20
3.3	Análise estatística	21
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1	Animais	21
4.2	Histórico e exame físico	22
4.3	Exame ecocardiográfico	22
4.4	Exame eletrocardiográfico	26
4.5	Exame eletrocardiográfico contínuo (Holter)	26
5	CONCLUSÕES	36
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
7	APÊNDICE	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Médias dos valores ecocardiográficos de 10 cães saudáveis e 30 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	23
Tabela 2 -	Valores das pausas, superiores a 2,0 s entre os batimentos cardíacos, detectadas com o Holter, em 10 cães saudáveis e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	27
Tabela 3 -	Médias dos episódios de taquicardia supraventricular diagnosticados com o Holter, de acordo com o grau da doença valvar mitral em 28 cães e em 10 animais saudáveis (março/2007 a setembro/2008).	28
Tabela 4 -	Número de cães com diagnóstico de extrassístole supraventricular, avaliados com o Holter, de acordo com o grau da doença valvar mitral em 28 cães e em 10 animais saudáveis (março/2007 a setembro/2008).	28
Tabela 5 -	Número de cães com diagnóstico de extrassístole ventricular, avaliados com o Holter, de acordo com o grau da doença valvar mitral em 28 cães e em 10 animais saudáveis (março/2007 a setembro/2008).	30
Tabela 6 -	Quantificação de episódios e de cães com diagnóstico de bloqueio de ramo esquerdo do feixe de His, bloqueio atrioventricular de 1º e 2º graus e escape ventricular, com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	31
Tabela 7 -	Médias dos valores das frequências cardíacas mínima e média, para todo período de exame, obtidas com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	32
Tabela 8 -	Médias dos valores das variáveis do domínio do tempo, de acordo com grau da doença, obtidas com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	33
Tabela 9 -	Médias dos valores das variáveis do domínio do tempo, de acordo com o período avaliado, obtidas com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	33
Tabela 10 -	Médias dos valores das variáveis do domínio da frequência obtidas com o Holter em seis cães do grupo controle e em 18 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Eletrodos vermelho, laranja e preto no hemitórax esquerdo e branco no hemitórax direito, de cão, para realização do exame Holter.	20
Figura 2 -	Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Poodle, do grupo controle (sadio).	24
Figura 3 -	Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Cocker, do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC).	24
Figura 4 -	Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Teckel, do grupo 2 (Classe II de ICC).	24
Figura 5 -	Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Poodle, do grupo 3 (Classe IIIa de ICC).	24
Figura 6 -	Ritmos cardíacos diagnosticados com o exame eletrocardiográfico em 10 cães sadios e em 30 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).	26
Figura 7 -	Cão da raça Schnauzer, do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC), que apresentou a maior pausa entre batimentos cardíacos, com duração de 5,1s, detectada com o Holter (março/2007 a setembro/2008).	27
Figura 8 -	Visualização do traçado comprimido de parte de uma taquicardia supraventricular sustentada diagnosticada com o Holter, em cão do grupo 3 (Classe IIIa de ICC). As extrassístoles supraventriculares estão indicadas em cor verde.	29
Figura 9 -	Bigeminismo ventricular em sete ciclos, composto por complexos ventriculares polimórficos (em vermelho), diagnosticado com o Holter em cão do grupo 3 (Classe IIIa de ICC).	30
Figura 10 -	Bloqueio atrioventricular de 2º grau detectado com o Holter em cão do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC). Observar a presença de duas ondas P bloqueadas (setas).	31
Figura 11 -	Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo controle (sadio), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.	34
Figura 12 -	Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.	34
Figura 13 -	Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo 2 (Classe II de ICC), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.	35
Figura 14 -	Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo 3 (Classe IIIa de ICC), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.	35

LISTA DE ABREVIATURAS

AE = átrio esquerdo
AE/Ao = relação diâmetro do átrio esquerdo e aorta
BAV = bloqueio atrioventricular
DMVM = degeneração mixomatosa crônica da valva mitral
ECG = eletrocardiograma
ES = extrassístole supraventricular
EV = extrassístole ventricular
FA = fibrilação atrial
FC = frequência cardíaca
FE = fração de ejeção
FR_{VM} = fração de regurgitação da valva mitral
HF = alta frequência
ICC = insuficiência cardíaca congestiva
iECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina
ISACHC = Conselho internacional de cardiologia em pequenos animais
LF = baixa frequência
LF/HF = razão entre os componentes LF e HF
NN_{médio} = média de todos os intervalos RR normais do exame
Pico E = pico de velocidade da onda E do fluxo mitral
pNN₅₀ = porcentagem de diferenças maiores que 50 ms entre intervalos RR normais adjacentes do exame todo
rMSSD = raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo
SDANN = desvio padrão da média dos intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos
SDNN = desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame
SDNN_{index} = média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos
TSP = taquicardia supraventricular paroxística
TSS = taquicardia supraventricular sustentada
TV = taquicardia ventricular
TVI_{RM} = tempo integral da velocidade da regurgitação mitral
TVI_{VM} = tempo integral da velocidade da valva mitral
TVI_{VSVE} = tempo integral da velocidade da VSVE
UFLA = Universidade Federal de Lavras
UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais
ULF = ultra baixa frequência
VE = ventrículo esquerdo
VE_d = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
VE_s = diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
V_{ej} = volume de ejeção
VFC = variabilidade da frequência cardíaca
VI_{VM} = volume de influxo ventricular esquerdo
VLF = muito baixa frequência
V_{maxRM} = velocidade máxima da regurgitação mitral
VR_{VM} = volume regurgitante valvar mitral
VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo
% Δ D = porcentagem de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo

RESUMO

A degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) é a cardiopatia mais comum em cães. Nessa pesquisa são apresentados resultados dos exames clínico, eletrocardiográfico (ECG), ecocardiográfico e eletrocardiográfico contínuo (Holter) realizados em 40 cães de diferentes raças de pequeno porte, com idade e peso médios de 7,8 anos e 8,31 kg, respectivamente, sendo 10 clinicamente saudáveis e 30 portadores de DMVM divididos em três classes distintas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Com a ecocardiografia avaliou-se, dentre outros parâmetros, a dilatação do átrio esquerdo, obtendo-se a razão entre o seu diâmetro e a medida da raiz aórtica (AE/Ao), cujos valores apresentaram diferença significativa entre os grupos. Foram estabelecidas funções lineares para classificar os cães em saudáveis e portadores de DMVM em graus leve, moderado e grave utilizando-se alguns parâmetros avaliados com o ecocardiograma. O Holter identificou arritmias não detectadas com o ECG, principalmente as de origem supraventricular. As variáveis do domínio do tempo, para a variabilidade da frequência cardíaca, diminuíram com a progressão da doença, apresentando valores significativamente menores para os cães com DMVM no estágio mais grave. No domínio da frequência, observou-se aumento do valor LF/HF. Ambos resultados indicam alterações simpátovagais, com predomínio do sistema simpático e diminuição do parassimpático, no controle autonômico do coração, devido à cardiopatia e a ICC. Com os resultados do Holter foi possível estabelecer parâmetros de significativo valor prognóstico para cães portadores de DMVM.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, arritmia

ABSTRACT

Degenerative mitral valve disease (DMVD) is by far the most common cardiovascular disease in dogs. This study shows us the results of the clinical, electrocardiographical (ECG), echocardiographical and Holter recording exams performed in 40 small breed dogs (mean of 8,31 kg), greater than six years old (mean of 7,8 years old). There were 10 clinically normal dogs and 30 with DMVD categorized into three classes of congestive heart failure (CHF). On the two-dimensional echocardiography, the left atrium was evaluated and measured for dilatation, presenting statistical difference among the three classes of CHF, indicating greater values according to the progression of the disease. Some echocardiographic parameters were used to formulate a linear equation classifying dogs into healthy and having mild, moderate and severe mitral valve insufficiency. Arrhythmias that were not detected in ECG evaluation were diagnosed by Holter recording. Time-domain analysis of the heart rate variability showed decreased values as long as the DMVD progresses, being statistically significant for severe mitral valve insufficiency dogs. Frequency -domain analyses resulted in an increasing on the LF/HF values. Both analyses indicated enhanced sympathetic and decreased parasympathetic tone due to DMVD and CHF. Thus, considering the results obtained with Holter recording, it was possible to establish prognosis parameters for dogs with DMVD.

Keywords: heart failure, arrhythmia

1. INTRODUÇÃO

Dentre as cardiopatias valvares adquiridas em cães, a degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) é a de maior prevalência, principalmente em animais idosos (acima de seis anos), machos e nas raças de pequeno porte (Pedersen, 2000). Incriminam-se muitas etiologias, mas na maioria das vezes, trata-se de uma condição primária, caracterizada por degeneração mixomatosa progressiva das cúspides da valva mitral e das cordoalhas tendíneas (Fujiki et al., 2000).

Com a progressão da doença, as cúspides da valva mitral tornam-se encurvadas, dificultando a coaptação adequada dos folhetos e resultando em regurgitação mitral que acarreta em dilatação do átrio esquerdo (AE) para acomodar esse refluxo sanguíneo (Kittleson, 1998). Conseqüências desse aumento atrial são as arritmias, especialmente os complexos supraventriculares prematuros e a taquicardia supraventricular (Tilley, 1992).

Para o diagnóstico da DMVM deve-se considerar o histórico do paciente quanto à presença de sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o exame físico quanto a alterações na auscultação cardiorespiratória e exames complementares de imagem. Dentre eles, a ecocardiografia permite a visualização das cúspides da valva mitral, a quantificação da regurgitação mitral e a mensuração e análise funcional das câmaras cardíacas (Muzzi et al., 2000). Para avaliar a atividade elétrica do coração utiliza-se comumente o eletrocardiograma (ECG). No entanto, algumas vezes, as alterações de ritmo podem ocorrer de forma transitória, não sendo diagnosticadas ao ECG (Oliveira et al., 2008). Além disso, o ECG não permite adequado estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) a qual indica precocemente a ocorrência de insuficiência cardíaca (Stein et al., 1994). Por isso deve-se complementar esse exame com a eletrocardiografia contínua (Holter), que é a monitoração cardíaca durante 24 horas. Com o Holter são obtidas informações qualitativas e quantitativas das arritmias, bem como o período do dia em que ocorreram e consegue-se avaliar devidamente todos os parâmetros da VFC (Calvert, 1998; Petrie, 2005).

Pela grande importância clínica da DMVM, sendo uma das causas mais comuns de ICC em cães, faz-se necessária a avaliação completa do paciente, desde o estabelecimento da sintomatologia apresentada, até às alterações cardíacas funcionais, de ritmo e condução elétrica. Embora vários estudos tenham sido conduzidos para determinar sua etiologia, patologia, tratamento e os parâmetros funcionais com a ecocardiografia, pouco se pesquisou quanto às alterações do ritmo e da VFC. A eletrocardiografia tem sido empregada como um método diagnóstico muito útil na determinação das arritmias. No entanto, deve-se fazer a quantificação adequada das alterações de ritmo e da VFC, presentes nos pacientes acometidos por DMVM, com o emprego do Holter.

Devido à inexistência de estudos relacionando as informações obtidas com o Holter e o grau da lesão detectado pela ecocardiografia, bem como dados das alterações na VFC nos diferentes graus da doença valvar mitral, o objetivo desta pesquisa é estabelecer tais parâmetros e suas correlações, bem como avaliar a aplicabilidade do exame Holter na doença, com a finalidade de auxiliar os clínicos no diagnóstico precoce e no posterior acompanhamento dos animais portadores de DMVM.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Degeneração mixomatosa da valva mitral

A DMVM é uma cardiopatia de etiologia desconhecida, sendo provável um componente hereditário nas raças de pequeno porte, principalmente no Cavalier King Charles Spaniel, considerada uma herança poligênica (Darke, 1987; Pedersen et al., 1999b).

Histologicamente, a valva mitral normal é composta das seguintes camadas (no sentido do átrio para o ventrículo): atrial, esponjosa, fibrosa e ventricular. Na DMVM as alterações iniciais ocorrem na camada atrial com proliferação endotelial e aumento no número de fibroblastos subendoteliais. As fibras elásticas entre as camadas atrial e esponjosa se rompem e se separam. Há um conseqüente aumento na camada esponjosa, enquanto a fibrosa se degenera. Quando ocorre o espessamento, a esponjosa fica com aparência de tecido

mesenquimal embriogênico, por isso o nome mixomatoso. Há proliferação de tecido frouxo, acompanhado de deposição de glicosaminoglicanos. Essas alterações na camada atrial são, provavelmente, devido ao fluxo sanguíneo na valva e à fricção mecânica associada ao constante fechamento valvar (Fujiki et al., 2000).

Os sinais clínicos, na maioria das vezes, se desenvolvem de forma gradual à medida que a doença progride sendo a tosse o mais evidente, geralmente presente à noite ou quando o animal é submetido a exercícios físicos. Os episódios de tosse podem ser seguidos de dispnéia, taquipnéia, ortopnéia, perda de apetite e letargia (Muzzi et al., 2000). Outros achados comumente observados nos quadros mais graves são fadiga, cianose, tempo de perfusão capilar superior a dois segundos e mucosas hipocoradas. Sinais de ICC direita podem estar presentes, caso a valva tricúspide também esteja envolvida ou as lesões pulmonares progridam até sobrecarregar a função cardíaca do lado direito. Episódios de síncope podem ocorrer e estarem associados à taquiarritmia grave ou a períodos agudos de tosse. A auscultação pulmonar pode estar normal ou apresentar crepitações difusas, dependendo do estágio da doença (Kittleson, 1998; Pedersen et al., 1999a).

Ao exame físico, o sopro constitui-se o achado clínico mais precoce, sendo mais facilmente auscultado no ápice cardíaco esquerdo. O ponto de máxima intensidade é no foco da valva mitral e irradiando-se dorsal, cranial e para o hemitórax direito (Moraes e Pereira, 2001; Soares et al., 2005).

2.2 Exame ecocardiográfico

A ecocardiografia possibilita a visualização interna das estruturas cardíacas e dos grandes vasos sanguíneos, de modo não-invasivo e não-ionizante, por meio da utilização do ultra-som (Boon, 1998). Para a realização do exame os animais podem ser sedados, sendo a acepromazina na dose de 0,03 mg/kg uma opção indicada, pois proporciona boa sedação sem deteriorar a função cardiorrespiratória (Muzzi e Cherem, 2007). Para o diagnóstico definitivo da DMVM, emprega-se o exame ecocardiográfico com o qual se determina de forma precisa a presença da insuficiência valvar, tamanho e

contratilidade dos ventrículos, dilatação do AE, grau de protrusão e espessamento das cúspides valvares, os índices das funções sistólica e diastólica ventricular esquerda e a presença de efusão pericárdica. Esse exame permite distinguir a doença degenerativa valvar das lesões neoplásicas e infecciosas e confirmar a ruptura da cordoalha tendínea. As avaliações seriadas da fração regurgitante, função ventricular esquerda e dimensões do AE são úteis no acompanhamento da progressão da doença (Boon, 1998; Ohara e Aguilar, 2003). Além disso, com o uso da ecocardiografia consegue-se estabelecer uma relação entre os parâmetros quantitativos da função cardíaca e o estado clínico funcional de ICC (em insuficiência discreta, moderada e grave), enquadrando o paciente de acordo com a gravidade da doença (Muzzi et al., 2003; Choi et al., 2004).

2.3 Exame eletrocardiográfico

O ECG é o exame mais comumente utilizado para o diagnóstico de alterações elétricas do coração (Tilley, 1992). Na DMVM, com a progressão do quadro, observam-se volumes regurgitantes cada vez maiores para o interior do AE, resultando em dilatação atrial. A câmara dilatada pode levar ao aparecimento de arritmias cardíacas, dentre elas, as de origem atrial e juncional (Verheule et al., 2003; Brundel et al., 2005). Nesses casos, diagnosticam-se mais comumente as extrassístoles supraventriculares (ou complexos supraventriculares prematuros) e a taquicardia supraventricular. Já a fibrilação atrial, mesmo sendo a arritmia mais comumente associada ao AE dilatado, apresenta baixa incidência na DMVM pelo fato de o AE não aumentar o bastante, especialmente em cães de pequeno porte, os quais são os mais acometidos (Guglielmini et al., 2000). Outras alterações que também podem ser observadas são os bloqueios atrioventriculares (BAV) nos diversos graus, parada sinusal e arritmias ventriculares (Tilley, 1992).

No entanto, as alterações de ritmo podem ocorrer de forma transitória, não sendo diagnosticadas ao ECG cuja monitoração dura apenas alguns minutos. Contudo, é um importante exame a ser realizado, pois traz informações sobre o ritmo e a condução cardíaca no momento da sua realização. Além

dessa análise, com o ECG é possível se fazer a mensuração das defleções presentes no traçado (ondas P, T e complexo QRS), o que poderá sugerir sobrecarga das câmaras cardíacas (Muzzi e Nogueira, 2007). Contudo, essa mensuração é de pouco valor diagnóstico, uma vez que um cão com dilatação cardíaca pode apresentar valores normais ao ECG (Muzzi, 2002; Soares et al., 2005).

2.4 Exame eletrocardiográfico contínuo (Holter)

Para uma avaliação mais ampla da atividade elétrica do coração, o ECG deve ser complementado com o exame eletrocardiográfico contínuo (monitoração Holter). A principal diferença entre as técnicas é que na convencional, mesmo o ECG computadorizado, o exame dura poucos minutos e no Holter a duração é normalmente de 24 horas, o que possibilita o diagnóstico de arritmias não demonstradas ao ECG, para o mesmo paciente (Meurs et al., 2001; Yamaki et al., 2007; Oliveira et al., 2008).

O Holter é o método mais completo para se avaliar o ritmo cardíaco, fornecendo informações qualitativas e quantitativas dos complexos anormais, assim como o período específico do dia em que ocorreram. O clínico pode avaliar as variações comportamentais do animal no período de registro e correlacionar o resultado do exame com os sinais clínicos manifestados em cada momento (Nogueira e Cavalcanti, 2007). Na medicina veterinária, o uso do Holter está padronizado e tem sido aprimorado com a avaliação de cães saudáveis e, principalmente, com o estudo das cardiomiopatias (Ulloa et al., 1995; Calvert et al., 2000; Meurs et al., 2001; Leomil Neto et al., 2002; Nogueira et al., 2006; Yamaki et al., 2007).

Para a realização do exame de Holter são fixados eletrodos, com adesivos próprios, na região torácica, mediante tricotomia prévia. O aparelho é acomodado junto ao corpo do animal por meio de faixas ou com o uso de um colete específico no qual existe um bolso para a colocação do mesmo. Durante toda a monitoração o animal deve ter uma rotina o mais semelhante possível da habitual, contudo pode ser interessante que se façam atividades

físicas compatíveis com o estado clínico do animal, para se avaliar a resposta da frequência cardíaca frente ao exercício. É de grande importância que haja uma pessoa (proprietário ou médico veterinário) para anotar todas as atividades realizadas pelo animal, identificando o horário, em um formulário próprio, chamado “diário do paciente”. Para se manter o animal em um ambiente familiar, minimizando fontes potenciais de estresse, o ideal seria que o exame fosse realizado em casa, junto ao proprietário. No entanto, em situações em que o proprietário não possa se responsabilizar pelo preenchimento do diário do paciente, ou que se queira uma padronização na monitoração das atividades do animal, o exame deverá ser realizado no hospital veterinário. Nesse caso, deve-se procurar manter o animal afastado dos demais, em ambiente o mais reservado possível, com água e alimentação fornecidas como de costume e medicações feitas nos horários estipulados (Petrie, 2005).

Ao término da monitoração o exame é analisado no computador com auxílio de softwares específicos. Contudo, na Medicina Veterinária são utilizados programas para análise de exames no homem. Assim sendo, o médico veterinário responsável deve refazer toda a análise, não se utilizando do resultado final elaborado pelo programa computacional. Um dos principais cuidados que se deve ter é com a avaliação das extrassístoles supraventriculares (ES). Diferentemente do homem, a arritmia sinusal no cão é bastante frequente e fisiológica, sendo normalmente detectada como ritmo predominante no exame. Devido a essa diferença, os softwares de análise, elaborados para o homem, incriminam batimentos normais, em arritmia sinusal, como sendo ectópicos de origem supraventricular. Assim sendo, é de fundamental importância que se reavalie as ES indicadas pelo exame, pois a maioria delas pode ser batimento normal, sendo necessária a correção manual de todas elas. Além disso, a avaliação de alterações, como por exemplo, BAV de 1º grau e bloqueio de ramos (esquerdo ou direito) do feixe de His, as quais envolvem a avaliação quantitativa do traçado, deve ser realizada de maneira diferenciada para o cão. A existência de ondas P bloqueadas, como em BAV de 2º e 3º graus, também deve ser investigada pelo médico veterinário de maneira cuidadosa, já que em muitos casos, elas não são

devidamente indicadas pelos programas computacionais. Atualmente os programas de análise, além de quantificar as alterações, as qualificam por ocorrência em pares, em taquicardia, em episódios de bi/trigeminismo. São também fornecidos outros parâmetros como os valores das frequências cardíacas (FC) mínima, média e máxima para o exame todo e para cada hora e a ocorrência de pausas maiores que dois segundos entre os batimentos.

Outra análise possível de ser feita com o Holter é a da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na qual são avaliadas variações na FC ao longo do tempo, indicando a modulação autonômica do coração. Em situações fisiológicas normais há uma variação esperada da FC ao longo do dia. Na fase inicial da insuficiência cardíaca, antes mesmo do aparecimento de quaisquer sintomas ou alterações em exames complementares, o controle autonômico do coração já se altera. Isso se reflete em aumento da FC, com consequente diminuição na sua variabilidade, devido ao aumento do tônus simpático e diminuição do parassimpático, bem como diminuição da resposta dos barorreceptores. Dessa forma, a correta avaliação de alterações na VFC é um importante fator a ser considerado para se diagnosticar a insuficiência cardíaca precocemente (Task Force, 1996).

Há dois métodos para se avaliar a VFC: a análise no domínio do tempo e a análise no domínio da frequência. No primeiro caso, são feitos cálculos estatísticos dos intervalos entre os batimentos cardíacos normais, ou seja, entre os intervalos RR de complexos QRS normais. No segundo caso, o sinal da FC é convertido em componentes de frequência que são quantificados como potência. A potência total, ou seja, a energia no espectro de até 0,4 Hz, é dividida em quatro parâmetros a serem analisados (Stein et al., 1994; Calvert, 1998).

No domínio do tempo são avaliadas as seguintes variáveis: NNmédio (média de todos os intervalos RR normais do exame), SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame), SDANN (desvio padrão da média dos intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos), SDNNindex (média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos), rMSSD

(raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo), pNN₅₀ (porcentagem de diferenças maiores que 50 ms entre intervalos RR normais adjacentes do exame todo).

No domínio da frequência são avaliadas as seguintes variáveis: HF (alta frequência) que compreende de 0,15 a 0,40 Hz, ou 2,5 a 6,6 s/ciclo; LF (baixa frequência) que compreende de 0,04 a 0,15 Hz, ou 6,6 a 25s/ciclo; VLF (muito baixa frequência) que compreende de 0,0033 a 0,04 Hz, ou 25 s a 5 min/ciclo; ULF (ultra baixa frequência) que compreende valores menores que 0,0033 Hz, ou maior que 5 min/ciclo e a razão entre os componentes LF e HF (LF/HF).

Apesar de haver determinados parâmetros da VFC, no domínio do tempo, passíveis de serem analisados pelo ECG (Häggström et al., 1996; Carareto et al., 2007), o melhor método é o Holter com o qual a avaliação é feita considerando-se maior número de dados, o que leva a resultados muito mais consistentes (Stein et al., 1994).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção dos animais e formação dos grupos experimentais

Foram utilizados 40 cães de diferentes raças de pequeno porte, com idade média de $10,28 \pm 2,76$ anos e peso médio de $6,46 \pm 3,52$ kg, sendo 30 portadores de DMVM e 10 clinicamente sadios. Os cães foram oriundos das cidades de Lavras (Hospital Veterinário da Universidade Federal de Lavras – UFLA) e Belo Horizonte (Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, e clínicas veterinárias particulares). Os estudos foram realizados durante o período compreendido entre março de 2007 e setembro de 2008.

Os animais foram divididos em quatro grupos de dez cada. O grupo controle foi composto por animais sadios e com idade superior a seis anos. Foram excluídos desse grupo cães que possuíam prolapso de valva mitral ao exame ecocardiográfico. Para os demais grupos foram utilizados cães portadores de DMVM

diagnosticada ao exame ecocardiográfico, com idade superior a seis anos, apresentando sopro sistólico de regurgitação mitral e classificados segundo o grau de ICC, de acordo com o Conselho Internacional de Cardiologia em Pequenos Animais (ISACHC) (Bonagura et al., 1992). Essa divisão em grupos visou o estudo dos diferentes estágios de progressão da doença.

Dessa forma, os grupos experimentais foram os seguintes:

Grupo controle: cães saudáveis;

Grupo 1: cardiopatas portadores de DMVM sem sinais clínicos (classes Ia e Ib: presença de sopro cardíaco, sem sinais de ICC);

Grupo 2: cardiopatas portadores de DMVM com ICC discreta a moderada (classe II: animais com sinais de ICC quando submetidos a exercícios leves ou em descanso, intolerância ao exercício, tosse, taquipnéia, dispnéia e ascite discreta);

Grupo 3: cardiopatas portadores de DMVM com ICC avançada (classe IIIa: animais apresentam dispnéia intensa, profunda intolerância ao exercício, hipoperfusão em repouso, tosse e ascite moderada).

Os 30 cães dos grupos controle, 1 e 2 foram oriundos da cidade de Lavras enquanto os animais do grupo 3, de Belo Horizonte. Dessa forma, houve diferença nos aparelhos utilizados para a eletrocardiografia nos cães de Lavras¹ e de Belo Horizonte², bem como para a ecocardiografia nos animais de Lavras³ e de Belo Horizonte⁴. Por sua vez, o aparelho de Holter⁵ para avaliação objeto desse experimento, foi o mesmo para toda a amostra e a interpretação de todos os resultados foi feita pelo mesmo médico veterinário.

3.2 Exames realizados

3.2.1 Exame físico

As informações de anamnese, como presença de tosse, cansaço, intolerância aos exercícios, síncope, taquipnéia, dispnéia e a progressão do

quadro clínico foram consideradas na classificação dos animais dentro dos grupos de ICC. Como era aplicada acepromazina nos cães, para realização do exame ecocardiográfico, foram descartados aqueles que, na anamnese, apresentaram histórico de convulsão, uma vez que tal base farmacológica diminui o limiar convulsivo.

Realizou-se o exame clínico geral dos animais, com ênfase nos seguintes parâmetros: frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, coloração das mucosas, tempo de reperfusão capilar, presença de pulso na veia jugular, ascite, edema, auscultação cardíaca e pulmonar. O sopro cardíaco, quando presente, foi graduado na escala de I a VI conforme sugerido por Ware (2001).

3.2.2 Ecocardiografia

Para a realização da ecocardiografia, os animais receberam uma dose de 0,030mg/kg de acepromazina⁶, por via intravenosa. Após 10 minutos de repouso em ambiente escuro e tranquilo, os cães foram posicionados em decúbito lateral utilizando-se as regiões paraesternais direita e esquerda, do terceiro ao quinto espaços intercostais e avaliados pelos modos bidimensional, M, Doppler pulsado, contínuo e por mapeamento de fluxo em cores. Foram realizadas três medidas de cada variável e analisadas as suas médias.

No modo bidimensional foram avaliados as câmaras cardíacas, especialmente o átrio esquerdo, o aspecto da valva mitral, a presença de efusão pericárdica, o diâmetro transverso do anel mitral e do anel aórtico (Thomas et al., 1993). Foram feitas também as medidas do diâmetro do átrio esquerdo e da aorta segundo Hansson et al. (2002) para se calcular a relação entre esses parâmetros (AE/Ao).

No modo M, foram obtidas, ao final da sístole e da diástole, a dimensão interna do ventrículo esquerdo e as espessuras do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, de acordo com Lombard (1984), obtendo-se os valores da fração de ejeção (FE) e a porcentagem de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo (% Δ D).

¹ Heart Ware, 1998

² Eletrocardiógrafo Ecafif ECG 5 – Ecafif

³ Ecocardiógrafo SSH-140 A - Toshiba

⁴ Ecocardiógrafo HP Sonos 100 CF – Hewlett Packard

⁵ Cardio Flash Plus – Cardio's

⁶ Acepran 1% - Univet SA

No modo Doppler foram avaliados os picos de velocidade dos fluxos das valvas mitral (ondas E e A), aórtica (denominada via de saída do ventrículo esquerdo - VSVE), tricúspide e pulmonar, bem como o valor do tempo integral de velocidade dos fluxos da valva mitral (TVI_{VM}) e da VSVE (TVI_{VSVE}). Também foram obtidos os valores de velocidade máxima (V_{maxRM}) e do TVI para o fluxo de regurgitação mitral (TVI_{RM}) (Boon, 1998).

A regurgitação mitral foi avaliada segundo o método volumétrico, com a obtenção da fração de regurgitação da valva mitral (FR_{VM}). Para tanto, calculou-se o volume de ejeção (V_{ej}) de acordo com Lewis et al. (1984) e o volume de influxo ventricular esquerdo (VI_{VM}) como feito por Enriquez-Sarano et al. (1994). Posteriormente, obteve-se o volume regurgitante (VR_{VM}) subtraindo-se o V_{ej} do VI_{VM} . Por fim, a FR_{VM} foi calculada pela divisão do VR_{VM} pelo VI_{VM} , multiplicando por 100 (Enriquez-Sarano et al., 1994).

3.2.3 Eletrocardiografia

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, sendo conectados os eletrodos específicos, conforme recomendações de Tilley (1992). Foram registradas as derivações bipolares padrões (I, II e III), unipolares amplificadas (aVR, aVF, aVL) e pré-cordiais unipolares (rV_2 , V_2 , V_4 e V_{10}). Foram avaliados ritmo cardíaco, frequência cardíaca, duração e amplitude das ondas P, T e do complexo QRS, duração dos intervalos PR e QT.

3.2.4 Eletrocardiografia contínua (Holter)

Os adesivos⁷ com os eletrodos foram conectados à pele do animal, na região torácica, conforme ilustrado na Figura 1, mediante tricotomia prévia e limpeza da região com álcool para retirar os pêlos e a oleosidade. Os eletrodos foram posicionados nos mesmos locais padronizados para as derivações pré-cordiais, da seguinte forma: eletrodo branco na localização rV_2 , o vermelho em V_2 , o preto em V_4 e o laranja entre o vermelho e o preto. Posteriormente, foi colocada uma fita de esparadrapo sobre os eletrodos para garantir maior fixação. O aparelho ficava acondicionado

no bolso lateral de um colete usado pelo animal durante todo o exame. A avaliação foi feita com o animal no Hospital Veterinário, na presença de médico veterinário responsável para anotar as atividades no “diário do paciente” (sempre o mesmo examinador). Após o período de 24 horas, os dados registrados no cartão magnético⁸ foram analisados em software específico⁹. Contudo, todos os exames foram detalhadamente reavaliados, devido ao fato de o programa computacional ser elaborado para análise de exames humanos.



Figura 1 Eletrodos vermelho, laranja e preto no hemitórax esquerdo e branco no hemitórax direito, de cão, para realização do exame Holter.

As arritmias, além de quantificadas, foram qualificadas. As supraventriculares foram agrupadas em episódios isolados, pareados, em taquicardias paroxísticas e taquicardias sustentadas (com duração superior a 60s). Destacou-se a maior taquicardia utilizando-se como parâmetro a sua duração e o número de batimentos ectópicos que continha. Para as ventriculares, além dessa mesma análise, foram identificados os episódios de bi, trigeminismo, com sua duração e o número de ciclos cardíacos compreendidos. Além disso, classificou-se a morfologia das ectopias ventriculares em mono ou polimórficas. Os complexos de escape ventricular foram considerados separadamente às extrassístoles ventriculares. Os complexos

⁷ Eletrodo para monitoração cardíaca 2223 - 3M

⁸ Flash memory card 64Mb – Cardio's

⁹ Cardio Smart Professional CS 540 – Cardio's

ventriculares alargados, assim como intervalos PR aparentemente aumentados, visualizados no traçado comprimido (ECG comprimido), foram individualmente mensurados, buscando-se alterações de bloqueio de ramo do feixe de His e BAV de 1º grau, respectivamente. De maneira semelhante, pesquisou-se cuidadosamente a existência de ondas P bloqueadas que foram identificadas para se diagnosticar o BAV de 3º grau e quantificar os episódios de BAV de 2º grau. As informações como: pausas superiores a 2,0s e identificação daquela com maior duração, os valores mínimo e médio da FC para todo o exame, tempo que o animal permaneceu em taquicardia e em bradicardia foram diretamente anotadas da análise computacional. Para isso, os valores mínimo e máximo da FC para a espécie canina foram previamente estipulados no programa de análise, de acordo com os valores de referência propostos por Tilley (1992).

Para o estudo da VFC, foram avaliadas as variáveis no domínio do tempo (NNmédio, SDNN, SDANN, SDNNindex, rMSSD e pNN₅₀), tanto para as 24 horas de exame, quanto para períodos previamente estipulados, com duração de 4 horas cada, compreendendo momentos de atividade (vigília) e de repouso (sono). Também foi feita a análise no domínio da frequência, segundo os graus da DMVM.

3.3 Análise estatística

Para os resultados de anamnese e exame físico e os ritmos cardíacos diagnosticados tanto com o ECG quanto com o Holter empregou-se análise descritiva.

As arritmias cardíacas detectadas com o Holter também foram quantificadas. Como o resultado dessa quantificação teve distribuição não normal, com variabilidade heterogênea entre os grupos, a análise de variância (ANOVA) não foi realizada. Dessa forma, empregou-se uma análise de variância computacional intensiva, estipulando em 20.000 o número de reamostragens e utilizando-se o teste Scott-knott bootstrap ($p < 0,05$) para comparar os valores médios das arritmias entre os grupos.

Os valores de anel mitral, anel aórtico, AE/Ao, TVI_{VSE} , FE, % Δ D, pico de E, TVI_{VM} , Vmax e TVI_{RM} , obtidos com o ecocardiograma, foram

submetidos à análise discriminante (Ferreira, 2008).

Os parâmetros do domínio do tempo, da variabilidade da frequência cardíaca, foram submetidos à análise de variância univariada (ANOVA) para comparação entre os graus da doença (teste Scott – knott, $p < 0,05$). Uma vez que essa mesma análise para se comparar diferentes períodos de avaliação resultou em resultados conflitantes, procedeu-se, nesse caso, a análise multivariada empregando-se o teste Wilk's lambda ($p < 0,01$). Já o estudo dos parâmetros no domínio da frequência foi feito mediante comparação das médias das variáveis entre os graus da doença (teste Scott – knott, $p < 0,05$).

Por fim, foi feita correlação canônica entre as variáveis do Holter e do ecocardiograma.

As análises foram feitas com auxílio dos programas computacionais SAS (SAS, 1990) e SISVAR (Ferreira, 2000).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Animais

O grupo controle constituiu-se de 10 animais clinicamente sadios (cinco machos e cinco fêmeas), sem qualquer sinal de cardiopatia. A faixa etária variou entre 6,0 e 14,0 anos, com média de $7,80 \pm 2,62$ anos. O peso variou de 1,5 a 15,5 kg, com média de $8,31 \pm 5,07$ kg. As raças analisadas nesse grupo tiveram a seguinte frequência: Poodle médio (4), Cocker Spaniel Americano (2), Teckel (1), Pinscher (1), Schnauzer (1) e cão sem raça definida (1).

Dos 30 cães portadores de DMVM 18 eram machos e 12 fêmeas. A faixa etária variou entre 7,0 e 15,0 anos, com média de $11,10 \pm 2,31$ anos e peso entre 2,5 e 13,2 kg (média de $5,85 \pm 2,67$ kg). Os animais estudados pertenciam às seguintes raças: Poodle médio (15), Teckel (3), Pinscher (3), cães sem raça definida (3), Schnauzer (2), Maltês (2), Spitz Alemão anão (1) e Whippet (1).

Os cães utilizados nesse estudo foram, de certa maneira, previamente selecionados, pois se

buscou animais de pequeno porte cujo peso corporal médio é normalmente inferior a 10 kg e com idade superior a seis anos. Entretanto, foram incluídos cães SRD, Cocker Spaniel Americano e Whippet, considerados de médio porte, mas cujo peso corporal máximo foi de 15,5kg. Observou-se maior prevalência de cardiopatas entre os machos (60%), o que também foi observado por Muzzi (2002).

4.2 Histórico e exame físico

Os cães do grupo controle (sádios) não apresentaram quaisquer alterações.

Para os animais do grupo 1 (classes Ia e Ib de ICC) não foram observadas alterações na anamnese. Ao exame físico diagnosticou-se sopro mesossistólico no foco da valva mitral, sendo de grau I/VI em sete cães e grau II/VI em dois; “clique” sistólico no foco mitral em um e sopro mesossistólico grau I/VI, no foco tricúspide, em um animal.

Todos os cães do grupo 2 (classe II de ICC) apresentaram alterações de anamnese e exame físico. Nove tinham histórico de tosse improdutiva, seis de cansaço ao exercício, dois de síncope e, em outros dois, já havia sido diagnosticado edema pulmonar. A auscultação foram diagnosticados edema pulmonar em um animal e sopro mesossistólico grau II/VI, no foco tricúspide, em outro. Todos os 10 cães apresentaram sopro no foco mitral, sendo três holossistólicos e sete mesossistólicos, em diferentes graus: II/VI em dois animais, III/VI em um, IV/VI em três, V/VI em três e VI/VI em um. Cinco estavam medicados com vasodilatador (inibidor da enzima conversora de angiotensina – iECA), sendo que desses, três também faziam uso de diurético (furosemida).

Dentre os cães do grupo 3 (classe IIIa de ICC), todos apresentavam histórico de tosse improdutiva e cansaço ao exercício, sendo que em seis já foi diagnosticado edema pulmonar, pelo menos uma vez, e quatro apresentaram episódios de síncope. No momento da consulta, três estavam com crepitação pulmonar, sendo difusa em um caso, um com edema pulmonar e dois eram insuficientes renais crônicos. Como todos apresentaram sopro mitral que irradiava para toda área de auscultação cardíaca, não se

fez inferências quanto ao diagnóstico e classificação de sopro tricúspide. No foco mitral, cinco casos eram de sopro mesossistólico e cinco de holossistólico. Quanto ao grau, quatro eram V/VI e seis VI/VI. Todos os dez eram medicados com iECA e furosemida, sendo que em seis, estava associado outro diurético, a espironolactona. Três faziam uso de digitálico, um de anlodipino, um de fluoxetina, um de sildenafil e cinco de dieta terapêutica comercial (dois com dieta para insuficiência renal e três para insuficiência cardíaca).

Os dados de anamnese estão de acordo com o esperado e descrito por Muzzi et al. (2000) e Pedersen (2000), sendo que os cães dos grupos 2 e 3 foram os que mais apresentaram alterações. Tosse, cansaço ao exercício e edema pulmonar foram os achados mais frequentemente encontrados. Pedersen et al. (1999a) e Pedersen (2000) relataram que, com a progressão do quadro, o sopro aumenta de intensidade, passando para holossistólico e irradiando-se para o lado direito o que coincide com o observado neste estudo.

Por questões éticas, os medicamentos usados pelos cães dos grupos 2 e 3 não foram retirados para se proceder ao estudo. Mesmo o uso de antiarrítmicos, como a digoxina (usada por três cães do grupo 3) que pode interferir na quantificação correta de arritmias supraventriculares, não foi suspenso por precaução de o animal ter uma piora do quadro clínico, até vindo a óbito. Todos os cães em tratamento avaliados faziam uso de medicações adequadamente prescritas. No entanto, cinco animais do grupo 2, apresentando sinais evidentes de ICC esquerda, que não estavam medicados, tiveram o tratamento iniciado após todas as avaliações. Dois cães eram também nefropatas apresentando quadro de insuficiência renal crônica. Tal situação decorre de uma deterioração da função renal secundária ao desenvolvimento da cardiopatia (Kittleson, 1998).

4.3 Exame ecocardiográfico

Os resultados dos principais parâmetros avaliados ao exame ecocardiográfico encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Médias dos valores ecocardiográficos de 10 cães saudáveis e 30 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

Variáveis ⁽¹⁾	Valores ecocardiográficos			
	Grupo Controle	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Anel mitral (cm)	1,60 ^b	1,48 ^b	1,54 ^b	2,12 ^a
Anel aórtico (cm)	1,29 ^a	1,16 ^a	1,08 ^b	0,93 ^b
AE/Ao	1,01 ^c	1,02 ^c	1,42 ^b	2,92 ^a
% Δ D (%)	39,50 ^b	37,30 ^b	41,60 ^b	48,70 ^a
FE (%)	71,5 ^b	69,30 ^b	73,00 ^b	81,00 ^a
TVI _{VSVE} (m)	0,11 ^a	0,10 ^a	0,10 ^a	0,10 ^a
Pico E (m/s)	0,72 ^c	0,69 ^c	0,87 ^b	1,30 ^a
TVI _{VM} (m)	0,13 ^b	0,13 ^b	0,15 ^a	0,17 ^a
Regurgitação Mitral				
V _{max RM} (m/s)	-	1,79 ^b	5,11 ^a	5,41 ^a
TVI _{RM} (cm)	-	20,70 ^b	70,00 ^a	80,7 ^a
FR _{VM} (%)	-	50,92 ^c	63,42 ^b	89,33 ^a

⁽¹⁾Variáveis: Anel mitral = diâmetro transversal do anel valvar mitral, posição paraesternal esquerda apical quatro câmaras; Anel aórtico = diâmetro transversal do anel valvar aórtico, posição paraesternal direita longitudinal VSVE; AE/Ao = relação entre a medida do átrio esquerdo, no final da sístole, e a medida do diâmetro da raiz aórtica, no final da diástole, tomadas na posição transversal paraesternal direita, modo bidimensional; % Δ D = porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro do ventrículo esquerdo; FE = fração de ejeção; TVI_{VSVE} = tempo integral da velocidade da VSVE; Pico E = pico de velocidade da onda E do fluxo mitral; TVI_{VM} = tempo integral da velocidade da valva mitral; V_{max RM} = velocidade máxima da regurgitação mitral; TVI_{RM} = tempo integral da velocidade da regurgitação valvar mitral; FR_{VM} = fração de regurgitação valvar mitral pelo método volumétrico. ^{a,b,c} = letras que indicam diferença estatística entre os grupos, submetidos à análise de variância e teste Scott-Knott, com nível de significância < 5 % (p < 0,05).

O valor AE/Ao apresentou diferença estatisticamente significativa entre os cães portadores de DMVM, sendo o maior valor para o grupo 3, seguido do grupo 2. Os cães dos grupos controle e 1 apresentaram valores estatisticamente iguais entre si. Pelo modo-M, os resultados de % Δ D foram significativamente maiores no grupo 3. O pico de velocidade da onda E da valva mitral foi estatisticamente diferente entre os cães portadores de DMVM, sendo o maior valor para o grupo 3, seguido do grupo 2. Os valores dos grupos controle e 1 foram iguais entre si. Quanto à regurgitação mitral, a Tabela 1 traz os valores da V_{maxRM}, bem como o TVI_{RM}. Ambas variáveis foram estatisticamente maiores para os grupos 3 e 2, comparadas ao grupo 1. Já o valor da FR_{VM} apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de cães portadores de DMVM, sendo maior para o grupo 3, segundo o teste de Scott-Knott.

Um dos principais parâmetros ecocardiográficos a serem avaliados na DMVM é a dilatação atrial. Os resultados da variável AE/Ao deste estudo estão de acordo com outras pesquisas feitas em cães com DMVM (Hägström et al.,

1996; Hansson et al., 2002). Aumento no valor dessa razão indica dilatação do AE, uma vez que a medida da raiz aórtica praticamente não se altera no cão (Boon, 1998). Como esperado, apresentou maior valor o grupo 3, seguido do 2. Como os cães do grupo 1 apresentam DMVM em grau leve, ainda não se tem dilatação do AE. Assim sendo, era mesmo esperado que os valores do grupo 1 fossem semelhantes aos do grupo controle, composto por cães saudáveis. As Figuras de 2 a 5 mostram a mensuração desse parâmetro, segundo proposto por Hansson et al. (2002), em um cão de cada grupo estudado. Aumento na medida do anel mitral também reflete dilatação do AE, uma vez que a câmara, ao dilatar-se, promove separação entre os pontos de inserção do folheto valvar mitral, o que é detectado pelo aumento da medida do anel mitral. Já a medida do anel aórtico se apresentou com os maiores valores para os cães do grupo controle, pois esses animais eram os de maior peso corporal, o que justifica o resultado encontrado. Contudo, ressalta-se que todos os cães estudados não apresentavam quaisquer alterações na artéria aorta, nem na valva aórtica.

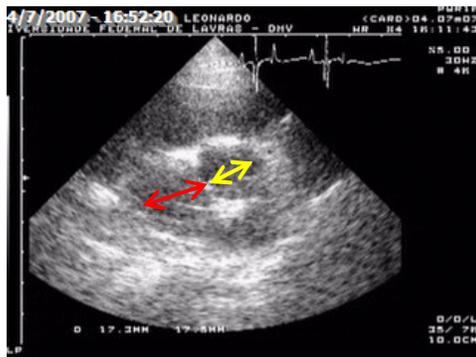


Figura 2 Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Poodle, do grupo controle (sadio).

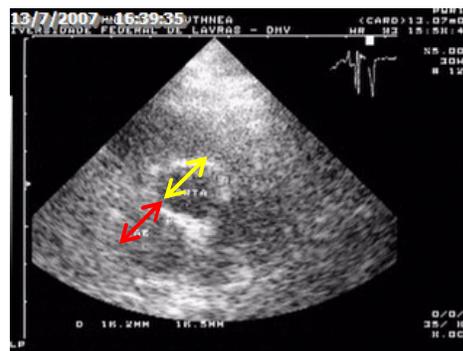


Figura 3 Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Cocker, do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC).



Figura 4 Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Teckel, do grupo 2 (Classe II de ICC).



Figura 5 Medida da raiz aórtica (seta amarela) e do átrio esquerdo (seta vermelha) em cão da raça Poodle, do grupo 3 (Classe IIIa de ICC).

Pela análise do modo-M, os cães dos grupos 2 e 3 apresentaram aumento no diâmetro interno do ventrículo esquerdo (VE) na diástole (não indicado na Tabela 1). Nos quadros crônicos, o diâmetro diastólico do VE aumenta proporcionalmente à progressão da lesão. Contudo, o diâmetro sistólico final do VE permanece dentro dos valores normais, até nos estágios mais avançados da doença, evidenciando que a função miocárdica também permanece normal (Kittleson, 1998). Essas alterações no diâmetro do VE explicam os resultados obtidos para a variável $\% \Delta D$. O

cálculo desse parâmetro leva em consideração os diâmetros diastólico (VED) e sistólico (VEs) finais do VE e apresenta valor normal entre 30 e 40%. Um aumento em $\% \Delta D$, como detectado aqui para o grupo 3, sugere um quadro de hipercontratilidade do VE. Nos casos de pacientes com DMVM em grau avançado, devido à regurgitação mitral, tem-se uma diminuição da pós-carga o que facilita a ejeção do sangue e permite maior encurtamento fracionado, resultando em aumento desse parâmetro, mesmo sem ocorrer alteração intrínseca na contratilidade do miocárdio. No

estágio final da doença, ocorre alteração funcional do VE o que é detectado pelo aumento no diâmetro sistólico final do VE. Isso leva à diminuição da % Δ D para valores dentro da faixa de normalidade indicando uma falsa normalidade na função contrátil do VE. Assim sendo, a análise do valor de % Δ D deve ser feita de maneira cuidadosa na DMVM conforme relatos de Boon (1998), Kittleson (1998) e Ware (2001).

Quanto à regurgitação mitral, os cães com a doença em estágios mais avançados foram os que apresentaram os maiores valores para os parâmetros avaliados ($V_{max_{RM}}$, TVI_{RM} , FR_{VM}). Cães normotensos portadores de DMVM apresentam regurgitações com picos de velocidade entre 5 e 6 m/s. Com a medida da $V_{max_{RM}}$ é possível conhecer a magnitude do fluxo regurgitante. Velocidades menores que 4,5 m/s podem estar relacionadas à insuficiência grave com alta pressão no AE, enquanto velocidades maiores que 6 m/s podem indicar aumento da pressão no VE. Contudo a velocidade do refluxo tende a diminuir com a progressão da doença, pois à medida que as cúspides da valva mitral se tornam mais encurvadas, tem-se maior orifício de refluxo, o que possibilita a passagem de maior volume regurgitante para o interior do AE, porém em menor velocidade (Boon, 1998; Kittleson, 1998).

Utilizando-se cada uma das variáveis citadas na Tabela 1, tomadas nas mesmas unidades de medida, foram estabelecidas as funções lineares discriminantes, para cada um dos grupos estudados, da seguinte maneira:

Grupo Controle = $-368,46 + 4,56 \times (\text{anel mitral}) + 73,99 \times (\text{anel aórtico}) + 66,08 \times (\text{AE/Ao}) - 19,89 \times (\% \Delta D) + 18,44 \times (\text{FE}) + 19,90 \times (TVI_{VSVE}) + 0,22 \times (\text{pico E}) + 255,72 \times (TVI_{VM}) + 25,78 (V_{max_{RM}}) - 0,79 \times (TVI_{RM}) - 0,69 \times (FR_{VM})$

Grupo 1 = $-382,59 - 25,31 \times (\text{anel mitral}) + 114,53 \times (\text{anel aórtico}) + 62,82 \times (\text{AE/Ao}) - 19,49 \times (\% \Delta D) + 17,98 \times (\text{FE}) + 265,57 \times (TVI_{VSVE}) - 6,79 \times (\text{pico E}) + 110,34 \times (TVI_{VM}) + 29,49 (V_{max_{RM}}) - 1,01 \times (TVI_{RM}) + 0,38 \times (FR_{VM})$

Grupo 2 = $-450,05 - 19,97 \times (\text{anel mitral}) + 113,35 \times (\text{anel aórtico}) + 77,55 \times (\text{AE/Ao}) - 20,30 \times (\% \Delta D) + 18,69 \times (\text{FE}) + 267,88 \times (TVI_{VSVE}) - 8,83 \times (\text{pico E}) + 118,49 \times (TVI_{VM}) + 39,42 (V_{max_{RM}}) - 1,22 \times (TVI_{RM}) + 0,23 \times (FR_{VM})$

Grupo 3 = $-575,63 + 5,97 \times (\text{anel mitral}) + 86,25 \times (\text{anel aórtico}) + 110,20 \times (\text{AE/Ao}) - 21,34 \times (\% \Delta D) + 19,73 \times (\text{FE}) + 244,61 \times (TVI_{VSVE}) - 5,62 \times (\text{pico E}) + 262,19 \times (TVI_{VM}) + 49,04 (V_{max_{RM}}) - 1,71 \times (TVI_{RM}) - 0,12 \times (FR_{VM})$

Por essa análise apenas um dos 40 cães foi classificado inadequadamente. Esse animal, classificado no grupo 1, na verdade se enquadraria melhor, segundo os parâmetros ecocardiográficos, no grupo 2. Essa diferença pode ser explicada pela subjetividade da classificação proposta por Bonagura et al. (1992), que leva em consideração os aspectos clínicos de ICC. Com esses resultados procedeu-se a identificação do referido cão. Para esse animal não foram detectadas alterações, em anamnese e exame físico, suficientes para classificá-lo como classe II de ICC, apesar de apresentar parâmetros ecocardiográficos mais semelhantes aos outros cães do grupo 2.

A função linear discriminante considera mensurações obtidas com o exame ecocardiográfico para enquadrar os animais em sadios ou portadores de DMVM em graus leve (grupo 1), moderado (grupo 2) e grave (grupo 3). O método proposto de análise resultou em funções lineares com apenas 2,5% de erro, sendo altamente significativo, podendo ser extrapolado para classificações futuras de cães sadios ou portadores de DMVM. Para isso basta apenas proceder ao exame ecocardiográfico, realizar as mesmas mensurações e substituir os valores encontrados nas quatro fórmulas. A função que resultar no maior resultado numérico indicará em qual grupo o animal deverá se enquadrar.

4.4 Exame eletrocardiográfico

A análise dos exames eletrocardiográficos evidenciou os seguintes ritmos cardíacos: ritmo sinusal normal, arritmia sinusal, parada sinusal,

taquicardia sinusal, ES e extrassístole ventricular (EV), ou complexo ventricular

premature. A distribuição desses achados, de acordo com o grupo, se encontra na Figura 6.

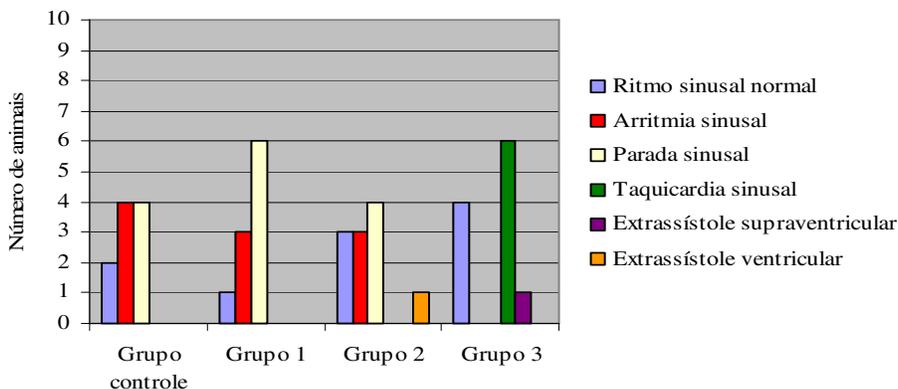


Figura 6 Ritmos cardíacos diagnosticados com o exame eletrocardiográfico em 10 cães saudáveis e em 30 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

De acordo com Tilley (1992), Muzzi et al. (2000) e Soares et al. (2005) na DMVM, devido à dilatação atrial, as arritmias supraventriculares são as mais comumente detectadas. Contudo, dentre as arritmias supraventriculares, apenas uma delas (ES) foi diagnosticada no cão que teve maior valor de AE/Ao (3,24) ao ecocardiograma (animal do exame apresentado na Figura 4). Essa baixa incidência pode ser explicada pela monitoração com ECG cuja duração foi de apenas poucos minutos ou pela magnitude da dilatação do AE. Guglielmini et al. (2000) apontam que em cães de pequeno porte, a DMVM, na maioria dos casos, não promove dilatação do AE suficiente para a ocorrência dessas arritmias. A taquicardia sinusal, observada em 60% dos cães do grupo 3 e não diagnosticada nos outros grupos, pode ser explicada pelo aumento do tônus simpático que acompanha a instalação de quadros de ICC (Uechi et al., 2002). Atribuir esse aumento na FC somente ao estresse do ambiente hospitalar não seria de todo adequado, uma vez que todos os cães se encontravam em ambiente estranho do habitual.

4.5 Exame eletrocardiográfico contínuo (Holter)

Dos 40 cães incluídos no estudo, dois apresentaram grande quantidade de artefatos no

exame, o que inviabilizou a análise dos mesmos. Esses cães, um do grupo 2 e outro do grupo 3, tiveram somente 12 e 14 horas de monitoramento eletrocardiográfico contínuo passíveis de avaliação, respectivamente. Dessa forma, esses exames foram excluídos. Para os demais animais, os exames compreenderam, no mínimo, 21 horas de gravação com possibilidade de análise. Contudo, o estudo da VFC no domínio da frequência só foi realizado em 24 cães, seis de cada grupo, uma vez que o programa de análise de Holter utilizado só forneceu os devidos parâmetros para esses animais.

A análise dos exames de Holter demonstrou predominância, para todos os 38 cães estudados, dos ritmos sinusal normal ou arritmia sinusal. Contudo, de madrugada, enquanto dormiam, alguns animais apresentaram, de maneira marcante, a parada sinusal como ritmo predominante, sendo detectadas grandes pausas entre os batimentos cardíacos. Na Tabela 2 pode ser observada a quantidade média de pausas apresentadas, por grupo. Por ser um parâmetro com grande variabilidade entre os resultados não se procedeu a análise de variância. Contudo, consegue-se notar que para os animais com grau mais avançado da DMVM, o grupo 3, o número de pausas foi distintamente inferior que nos demais. A quantidade máxima de pausas que um mesmo animal apresentou e a

duração da maior delas também estão demonstradas na Tabela 2. Entretanto, o valor mínimo não foi indicado, pois era considerado zero, ou seja, o cão não apresentou pausa

superior a 2,0s entre os batimentos cardíacos. A Figura 7 ilustra a maior pausa encontrada para a amostra estudada, em um cão do grupo 1.

Tabela 2 Valores das pausas, superiores a 2,0 s entre os batimentos cardíacos, detectadas com o Holter, em 10 cães sadios e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

Pausas ⁽¹⁾	Grupo Controle	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Média±DP/grupo	404±913	221±389	527±1035	5±9
Máximo/cão	2857	1175	3157	27
Maior pausa (s)	4,8	5,1	4,2	3,0

⁽¹⁾Variáveis: Média±DP/grupo = valor médio e desvio-padrão das pausas detectadas por grupo; Máximo/cão = maior quantidade de pausas que um cão do grupo apresentou; Maior pausa (s) = duração da maior pausa detectada.

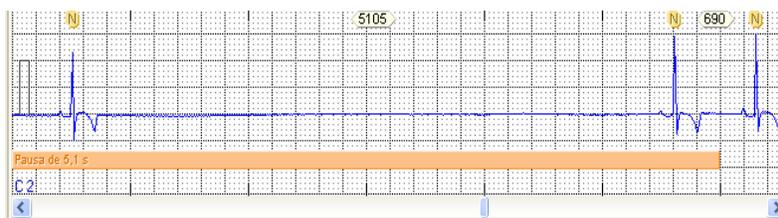


Figura 7 Cão da raça Schnauzer, do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC), que apresentou a maior pausa entre batimentos cardíacos, com duração de 5,1s, detectada com o Holter (março/2007 a setembro/2008).

Sabe-se que cães saudáveis apresentam arritmia sinusal bastante pronunciada. Segundo Tilley (1992), em períodos de sono ou repouso a predominância do estímulo vagal pode até resultar em grandes pausas entre os batimentos cardíacos, caracterizando a parada sinusal. Essa característica foi confirmada neste estudo sendo a arritmia sinusal detectada como ritmo predominante em muitos exames avaliados, bem como diagnosticadas grandes quantidades de pausas, especialmente em cães sadios ou com cardiopatia em grau leve, como também observado por Oliveira et al. (2007). Ulloa et al. (1995) e Leomil Neto et al. (2002) também detectaram tais alterações avaliando cães sadios. Contudo, com a progressão da doença e instalação do quadro de ICC, ocorre modulação da FC por alterações simpátovagais de diminuição do tônus parassimpático e aumento do simpático (Uechi et al., 2002). Isso resulta em aumento da FC com conseqüente diminuição na ocorrência de pausas entre os batimentos cardíacos. Tal situação pode ser

verificada na presente pesquisa como indicado na Tabela 2, comparando-se os resultados do grupo 3 com os demais.

A quantificação das ES e EV gerou resultados com grande variabilidade, inviabilizando a análise de variância entre os grupos. Dessa maneira, procedeu-se à análise de comparações múltiplas (Bootstrap). Contudo, não foram detectadas diferenças significativas entre os graus da DMVM, segundo teste Scott-Knott ($p > 5\%$), para a maioria dos parâmetros (ES isolada, ES pareada, EV isolada, EV pareada, EV em bigeminismo), exceto para a taquicardia supraventricular, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 Médias dos episódios de taquicardia supraventricular diagnosticados com o Holter, de acordo com o grau da doença valvar mitral em 28 cães e em 10 animais sadios (março/2007 a setembro/2008).

Grupos	Valores
Controle	0,90 ^b
1	0,20 ^b
2	3,22 ^b
3	40,22 ^a

^{a, b} = letras que indicam diferença estatística entre os grupos, submetidos à análise de comparações múltiplas e teste Scott-Knott, com nível de significância < 5 % (p < 0,05).

A presença de ES foi quantificada para o exame todo e qualificada em isolada, pareada e taquicardia supraventricular paroxística (TSP) ou sustentada (TSS). No grupo controle, dois cães não apresentaram essa arritmia; três apresentaram episódios isolados e dois tiveram arritmias isoladas e pareadas. Em três cães foi diagnosticada TSP, sendo a maior composta de 69 batimentos ectópicos. Leomil Neto et al. (2002), Nogueira et al. (2006) avaliando cães sadios com o Holter demonstraram a ocorrência esporádica de arritmias supraventriculares, como as aqui reportadas. Esses resultados demonstram que, mesmo animais sem cardiopatia diagnosticada também podem apresentar arritmias de forma intermitente, porém em quantidade não expressiva, as quais normalmente não são detectadas com o ECG. No grupo 1, três cães não apresentaram essa arritmia e foram observadas somente ES isoladas em quatro, episódios pareados em um e

TSP juntamente com isoladas em dois, sendo a maior TSP composta de 15 batimentos ectópicos. Dentre os animais do grupo 2, as ES foram assim distribuídas: nenhum episódio (dois cães), apenas isoladas (três), isoladas, pareadas e TSP (4), sendo de 30 batimentos a maior taquiarritmia. E para o grupo 3, dois cães apresentaram somente isoladas e um, isoladas e pareadas. Os outros seis animais tiveram também, taquicardia supraventricular, sendo sustentada em dois deles. Desses dois, um apresentou cinco TSS e o outro, três. Não foi diagnosticada fibrilação atrial (FA) na amostra estudada. A Tabela 4 mostra, de forma simplificada, a distribuição dos episódios de ES de acordo com o número de animais nos quais a arritmia foi diagnosticada, segundo o grau da DMVM. A Figura 8 ilustra parte do maior episódio de TSS diagnosticado em um cão do grupo 3, com duração de 799,3s.

Tabela 4 Número de cães com diagnóstico de extrassístole supraventricular, avaliados com o Holter, de acordo com o grau da doença valvar mitral em 28 cães e em 10 animais sadios (março/2007 a setembro/2008).

Grupos	Valores de extrassístoles supraventriculares ao Holter				
	0	1-50	51-150	151-500	+500
Controle	2	7	1	0	0
1	3	7	0	0	0
2	2	6	0	1	0
3	0	3	0	3	3

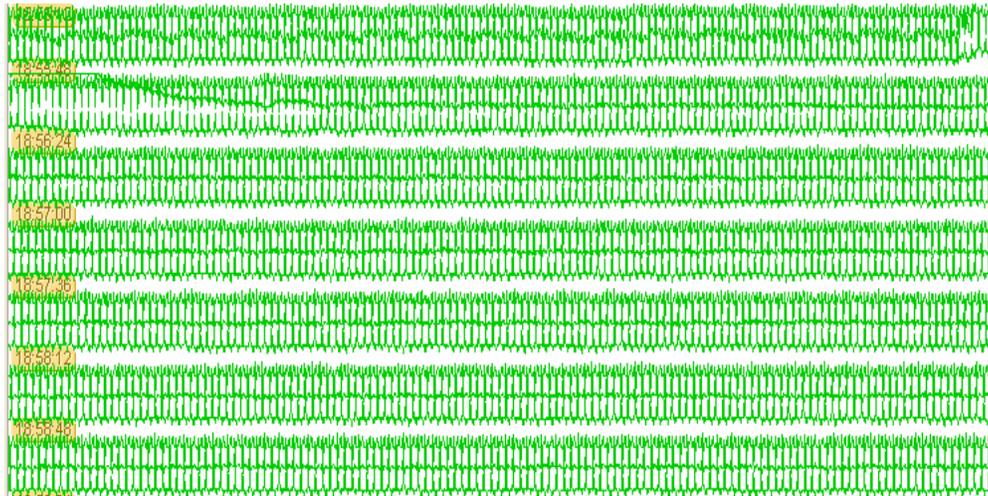


Figura 8 Visualização do traçado comprimido de parte de uma taquicardia supraventricular sustentada diagnosticada com o Holter, em cão do grupo 3 (Classe IIIa de ICC). As extrasístoles supraventriculares estão indicadas em cor verde.

A avaliação das ES ao Holter (Tabela 4), trouxe resultados quantitativamente superiores aos do ECG (Figura 6), sendo a principal explicação para essa diferença o maior tempo de monitoração com o Holter. Os resultados da Tabela 4 indicam que, com a progressão da doença, aumentou a ocorrência de arritmias supraventriculares. Tal situação é esperada devido às consequências da instalação de ICC e do aumento atrial, duas alterações incriminadas como causas potenciais de arritmias supraventriculares (Brundel et al., 2002; Verheule et al., 2003; Brundel et al., 2005). Contudo, mesmo o cão do grupo 3 que apresentou maior dilatação atrial dentre os avaliados, não apresentou FA. Em concordância, Guglielmini et al. (2000) relataram baixa ocorrência de FA, porém Boyden et al. (1982) diagnosticaram mais desses episódios em seus estudos. No homem, as alterações clínicas de ICC são um fator pré-disponente conhecido para a FA (Benjamin et al., 1994). Na presente pesquisa, apesar de os animais dos grupos 2 e 3 apresentarem-se com ICC, a FA pode não ter sido diagnosticada por se tratar de animais medicados, o que poderia mascarar os efeitos da ICC. Verheule et al. (2003), estudando eletrofisiologia e estrutura tecidual atrial, não detectaram FA espontânea ao Holter, nos cães avaliados (controle e com dilatação atrial). Contudo, nos estudos de indução de FA, essa arritmia foi observada em

53% dos cães com átrio dilatado por regurgitação mitral induzida experimentalmente e em nenhum dos cães do grupo controle. Esses resultados indicam haver um potencial para indução de FA na dilatação atrial, mesmo que espontaneamente a arritmia não ocorra. Brundel et al. (2005), estudando FA secundária à ICC induzida experimentalmente, atribuíram a ocorrência da arritmia à fibrose intersticial no miocárdio (significativamente maior no átrio que no ventrículo, para o mesmo cão), também conhecida por remodelamento estrutural. Nesse estudo verificou-se que a fibrose separa faixas musculares no miocárdio causando diminuição na condução elétrica do impulso o que promove reentrada e propicia ocorrência de FA. Apesar de a FA não ter sido diagnosticada, foram observados longos episódios de TSS em dois cães do grupo 3, justamente aqueles com maior dilatação atrial ao ecocardiograma. Essa tendência de cães com maior dilatação atrial serem os que apresentam maior quantidade de arritmias supraventriculares e em maior duração, também foi observada por Verheule et al. (2003). A mais grave das arritmias supraventriculares detectadas por Olsen et al. (1999) foi a TSP, contudo avaliaram cães apresentando somente prolapso de valva mitral, com pequena regurgitação mitral sem expressiva dilatação atrial.

As EV também foram estudadas quanto a sua morfologia, quantificadas e qualificadas em isoladas, pareadas, taquicardia ventricular (TV) e episódios de bigeminismo. O diagnóstico de somente EV isoladas foi feito em um cão do grupo controle e em cinco do grupo 2. Já no grupo 1, dois animais apresentaram isoladas e outro teve 16 isoladas e uma pareada. E para o grupo 3, seis tiveram EV isoladas, sendo que em dois houve episódios de bigeminismo. Um cão apresentou um episódio com três ciclos e o

outro, 15 episódios, sendo composto por sete ciclos o maior deles (Figura 9). Esse mesmo cão foi o único, dentre os estudados, que apresentou EV polimórficas, sendo identificadas duas morfologias distintas. Não foram detectadas taquicardia ventricular nem fibrilação ventricular. A Tabela 5 mostra, de forma simplificada, a distribuição dos episódios de EV de acordo com o número de animais nos quais a arritmia foi diagnosticada, segundo o grau da DMVM.

Tabela 5 Número de cães com diagnóstico de extrassístole ventricular, avaliados com o Holter, de acordo com o grau da doença valvar mitral em 28 cães e em 10 animais sadios (março/2007 a setembro/2008).

Grupos	Valores de extrassístoles ventriculares ao Holter			
	0	1-50	51-150	151-500
Controle	9	1	0	0
1	6	3	1	0
2	4	2	2	0
3	3	5	0	1

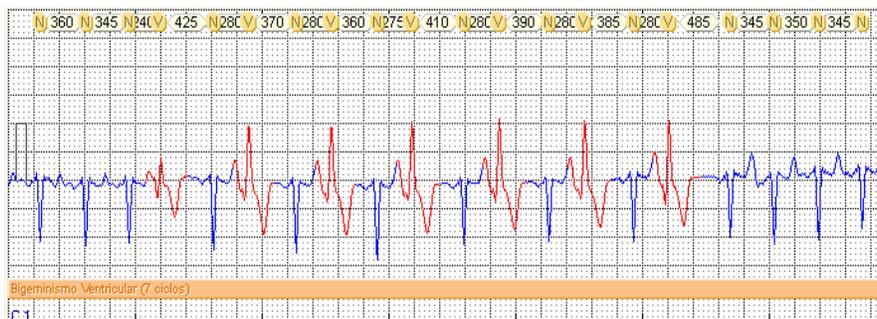


Figura 9 Bigeminismo ventricular em sete ciclos, composto por complexos ventriculares polimórficos (em vermelho), diagnosticado com o Holter em cão do grupo 3 (Classe IIIa de ICC).

A avaliação das EV ao Holter (Tabela 5), trouxe resultados quantitativamente superiores aos do ECG (Figura 6), sendo a principal explicação para essa diferença o maior tempo de monitoração com o Holter. O emprego do Holter para o diagnóstico de arritmias ventriculares em cães vem sendo adotado. Estudos em cães saudáveis (Ulloa et al., 1995; Leomil Neto et al., 2002; Nogueira et al., 2006) demonstram resultados semelhantes aos aqui reportados para os cães do grupo controle e também do grupo 1 que, apesar de serem

portadores de DMVM, ainda não apresentaram alterações ventriculares funcionais nem hipertrofia ventricular. Contudo, segundo vários autores (Calvert et al., 2000; Calvert e Jacobs, 2000; Yamaki et al., 2007), a avaliação de cães com cardiomiopatias resulta em mais arritmias ventriculares do que as relatadas nesta pesquisa para os grupos 2 e 3. Mas tal resultado é esperado uma vez que as cardiomiopatias levam a alterações ventriculares de maior magnitude quando comparadas às valvulopatias e consequentemente resultam em arritmias

ventriculares mais graves e em maior quantidade (Kittleson, 1998).

Foram diagnosticados BAV de 1º e 2º graus (Figura 10), bloqueio do ramo esquerdo do Feixe de His e complexos de escape ventricular. Um cão do grupo 2, da raça Pinscher, que não fazia uso de medicações, apresentou todas essas alterações mencionadas. Contudo, essas

arritmias também foram diagnosticadas em outros animais, conforme indicado na Tabela 6. Não foi diagnosticado BAV de 3º grau na amostra de cães avaliada. Ressalta-se que nenhuma dessas alterações foi detectada ao ECG (Figura 6).



Figura 10 Bloqueio atrioventricular de 2º grau detectado com o Holter em cão do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC). Observar a presença de duas ondas P bloqueadas (setas).

Tabela 6 Quantificação de episódios e de cães com diagnóstico de bloqueio de ramo esquerdo do feixe de His, bloqueio atrioventricular de 1º e 2º graus e escape ventricular, com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

Arritmias ⁽¹⁾	Valores do Holter [*]			
	Grupo Controle	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
BRE	5 (1)	0	276 (1)	1 (1)
BAV 1º grau	0	0	0	1 [†]
BAV 2º grau	4 (3)	175 (4)	446 (5)	0
Escape ventricular	15 (3)	15 (2)	2081 (1)	18 (1)

⁽¹⁾ BRE = bloqueio de ramo esquerdo do Feixe de His; BAV = bloqueio atrioventricular

^{*} quantidade de episódios considerando todos os cães do grupo; () = número de cães com diagnóstico da arritmia

[†] cão apresentou a arritmia durante toda a monitoração

Assim como na presente pesquisa, na literatura consultada não foi encontrado BAV de 3º grau diagnosticado ao Holter, em cães. Ulloa et al. (1995), estudando cães saudáveis, diagnosticou BAV de 2º em 14% e escape ventricular em 1,45% dos animais avaliados (amostra composta por 138 cães). Para confrontar esses dados, deve-se considerar somente o grupo controle. As referidas arritmias foram diagnosticadas em 30% dos cães, cada uma. Contudo, neste estudo só foram avaliados 10 cães saudáveis o que pode justificar a alta incidência.

A FC dos animais foi analisada segundo os valores mínimos e médios para todo o exame, conforme indica a Tabela 7. O programa de análise de Holter utilizado não registrava valores superiores a 250 bpm. Por esse motivo, o estudo dos valores máximos da FC não foi realizado. A avaliação do tempo que o cão permaneceu em bradicardia ou em taquicardia demonstrou resultados melhor distribuídos para os cães dos grupos controle e 1. Já nos grupos 2 e 3, a maior parte dos animais permaneceu mais tempo em taquicardia do que em bradicardia. Leomil Neto et al. (2002) consideraram essa análise em seu estudo. Contudo os resultados

não podem ser confrontados uma vez que a padronização dos valores da FC foi feita considerando-se como referência os valores mínimo e máximo de 50 e 120 bpm,

respectivamente, o que difere da presente pesquisa que seguiu os valores propostos por Tilley (1992), de 70 e 160 bpm para a FC mínima e máxima, respectivamente.

Tabela 7 Médias dos valores das frequências cardíacas mínima e média, para todo período de exame, obtidas com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

Variáveis	Grupo Controle	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
FC mínima	41,67 ^b	45,00 ^b	46,00 ^b	55,78 ^a
FC média	95,89 ^b	94,78 ^b	102,78 ^b	128,67 ^a

^{a, b} = letras que indicam diferença estatística entre os grupos, submetidos à análise de variância e teste Scott-Knott, com nível de significância < 5 % (p < 0,05).

Analisando-se os resultados da Tabela 7, apesar de só o grupo 3 apresentar valores significativamente maiores para a FC, nota-se uma tendência em cães com grau mais avançado da doença apresentarem valores maiores. Esse aumento na FC, relacionado à progressão da DMVM, pode ser explicado pela alteração no controle autonômico do coração, decorrente dos quadros de ICC, com predominância do sistema nervoso simpático. Em cães saudáveis, ou ainda com cardiopatia em grau leve sem um quadro de ICC instalado, observa-se predominância do controle vagal sobre o coração, o que pode ser confirmado com os valores mais baixos de FC nesses grupos (controle e 1). No entanto, a análise do controle autonômico cardíaco, feita considerando-se somente os valores da FC, é incompleta e extremamente simplista. Para isso, o adequado modo de avaliar a influência simpátovagal, bem como a resposta dos barorreceptores, resultantes da ICC é por meio da análise da VFC (Task Force, 1996). Os parâmetros avaliados apresentarão valores menores indicando diminuição da VFC devido ao aumento na FC secundária a ICC (Calvert, 1998).

O estudo da VFC foi feito primeiramente com a obtenção dos coeficientes de correlação entre as

variáveis do domínio do tempo (NNmédio, SDNN, SDANN, SDNNindex, rMSSD e pNN₅₀). Não se considerou o domínio da frequência uma vez que essa análise não foi feita nos 38 cães avaliados. Para o estudo da correlação, consideraram-se também os valores mínimo e médio da FC. Foi feita correlação imparcial, ou seja, livre dos efeitos dos grupos. Foi constatada correlação altamente significativa entre as variáveis, demonstrando ser válido o estudo no domínio do tempo para a amostra de 38 cães avaliada.

Os parâmetros no domínio do tempo foram comparados pelo teste Scott-Knott, em esquema de análise fatorial, considerando-se tanto os grupos controle, 1, 2 e 3, quanto os diferentes períodos pré-estabelecidos: as 24 horas do exame (total), 4 horas predominantemente em atividade (vigília), 4 horas predominantemente em repouso (sono). Pela análise, a interação entre os fatores grupo e período foi não significativa, indicando tratar-se de parâmetros independentes. Dessa forma, as variáveis do domínio do tempo foram estudadas de forma isolada com relação aos dois fatores envolvidos, conforme indicado nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8 Médias dos valores das variáveis do domínio do tempo, de acordo com grau da doença, obtidas com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

Variáveis ⁽¹⁾	Grupo Controle	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
NNmédio	736,85 ^b	733,00 ^b	680,74 ^b	507,67 ^a
SDNN	280,33 ^b	285,67 ^b	276,44 ^b	129,59 ^a
SDANN	125,19 ^b	119,15 ^b	114,70 ^b	78,78 ^a
SDNNindex	245,07 ^b	253,78 ^b	247,67 ^b	98,67 ^a
rMSSD	229,74 ^b	232,85 ^b	224,78 ^b	124,44 ^a
pNN ₅₀	65,57 ^c	68,38 ^c	56,76 ^b	36,95 ^a

⁽¹⁾ NNmédio = média de todos os intervalos RR normais do exame; SDNN = desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame; SDANN = desvio padrão da média dos intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos; SDNNindex = média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos; rMSSD = raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo; pNN₅₀ = porcentagem de diferenças maiores que 50ms entre intervalos RR normais adjacentes do exame todo

^{a, b, c} = letras que indicam diferença estatística entre os grupos, submetidos à análise de variância e teste Scott-Knott, com nível de significância < 5 % (p < 0,05).

Tabela 9 Médias dos valores das variáveis do domínio do tempo, de acordo com o período avaliado, obtidas com o Holter, em 10 cães do grupo controle e em 28 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

Variáveis ⁽¹⁾	Exame todo (24h)	Vigília (4h)	Sono (4h)
NNmédio	641,31 ^b	595,58 ^b	756,81 ^a
SDNN	248,50 ^a	196,36 ^b	284,17 ^a
SDANN	137,89 ^a	101,53 ^b	88,94 ^b
SDNNindex	203,17 ^b	165,19 ^b	265,53 ^a
rMSSD	129,11 ^c	194,03 ^b	285,72 ^a
pNN ₅₀	54,75 ^b	50,55 ^b	65,45 ^a

⁽¹⁾ NNmédio = média de todos os intervalos RR normais do exame; SDNN = desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame; SDANN = desvio padrão da média dos intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos; SDNNindex = média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos; rMSSD = raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo; pNN₅₀ = porcentagem de diferenças maiores que 50ms entre intervalos RR normais adjacentes do exame todo

^{a, b, c} = letras que indicam diferença estatística entre os grupos, submetidos à análise de variância e teste Scott-Knott, com nível de significância < 5 % (p < 0,05).

A Tabela 8 mostra que os valores de todos os parâmetros do grupo 3 foram significativamente menores. Tal resultado se deve ao incremento no tônus simpático decorrente do quadro de ICC que se instalou nesses pacientes com DMVM em grau grave. Essa alteração que cursa também com diminuição do tônus parassimpático, resulta em menor VFC, o que foi detectado nos cães do grupo 3. As variáveis do domínio do tempo indicam a variação que ocorre entre os batimentos cardíacos normais. Dessa forma, quanto menores forem os seus valores, menor será a variabilidade. E mesmo a análise do grupo 2 indica uma tendência dos resultados serem menores que os do grupo 1, sendo significativamente menor para o pNN₅₀.

Häggström et al. (1996) avaliaram a VFC em cães com diferentes graus de DMVM sendo detectada diferença entre os grupos. Essa análise foi feita com ECG, porém o Holter é considerado, pela avaliação prolongada e em diferentes momentos do dia, o método mais adequado para se avaliar a VFC (Stein et al., 1994; Calvert e Jacobs, 2000). Mesmo assim, a análise feita detectou diminuição na VFC nos cães com DMVM mais avançada, podendo ser usada como fator prognóstico na doença, da mesma forma que nos cães deste estudo. No entanto, Calvert e Jacobs (2000), avaliando cães Doberman com o Holter, não encontraram diferença significativa para os parâmetros do

domínio do tempo entre os grupos estudados (cães saudáveis e com cardiomiopatia dilatada). Na Medicina, o estudo da VFC em pessoas saudáveis e portadoras de prolapso valvar mitral com e sem regurgitação, é bastante controverso. Han et al. (2000) detectaram diminuição na VFC para os cardiopatas enquanto Gunduz et al. (2006) não.

Os resultados da análise de variância, para investigar o efeito do período de análise sobre as variáveis, estão indicados na Tabela 9. Assim como observado por Kleiger et al. (1991), avaliando o homem, e Calvert e Jacobs (2000), em estudo com cães, nesta pesquisa constatou-se que muitos dos parâmetros foram significativamente maiores no sono, indicando maior estímulo vagal em situações de repouso, mesmo em cães com quadro instalado de ICC. Entretanto, alguns parâmetros se comportaram de maneira diferente, sem haver uma definição clara sobre quais seriam os períodos ideais de se proceder a análise. Dessa forma, para se investigar melhor o efeito do período de avaliação sobre a VFC foi feita análise de variância multivariada para os parâmetros do domínio do tempo, considerando-se os períodos de avaliação, sem influência do grau da doença (grupos). Concluiu-se que os períodos considerados significativos para avaliação das variáveis do domínio do tempo foram as 24 horas totais e as 4 horas predominantemente em

repouso, segundo teste Wilk's Lambda ($p < 0,05$).

O programa de análise traz os dados do domínio do tempo (o valor do NN) sob a forma de histogramas. Para o homem, a representação normal de um histograma desses é em forma de sino. No caso dos animais, esse formato de sino se apresenta, de certa forma, alongado para a direita, indicando haver maior variabilidade na FC devido à arritmia sinusal bastante pronunciada no cão (Calvert, 1998). As figuras de 11 a 14 mostram histogramas de um cão de cada grupo estudado, considerando-se o período todo de avaliação do Holter. Assim como os parâmetros obtidos (tabela 8), que indicaram diferença entre os grupos, os histogramas também ficaram bastante distintos. Os cães do grupo controle, saudáveis, apresentaram o formato de sino deslocado para a direita, característico do cão. Já para os cães cardiopatas, à medida que a doença progrediu (do grupo 1 para o 3), o gráfico tomou outra forma, ficando com os valores concentrados, com menor dispersão, indicando diminuição na variabilidade. Ao contrário do observado por Calvert e Jacobs (2000) que não observaram diferença no domínio do tempo, os histogramas dos cães saudáveis e cardiopatas foram todos semelhantes, tendo o formato de sino deslocado para a direita.

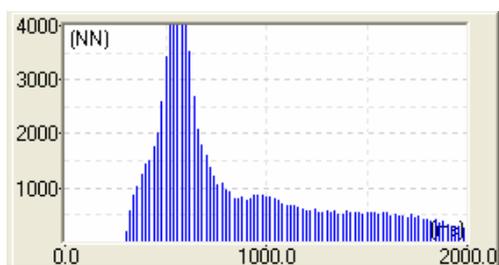


Figura 11 Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo controle (sadio), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.

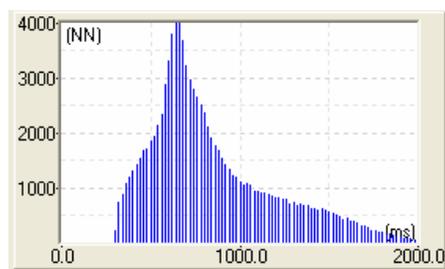


Figura 12 Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo 1 (Classe Ia ou Ib de ICC), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.

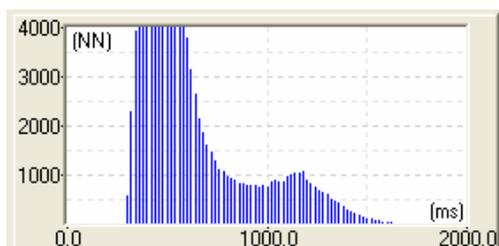


Figura 13 Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo 2 (Classe II de ICC), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.

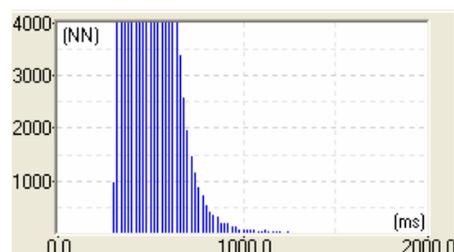


Figura 14 Histograma da variável NN, do domínio do tempo, em cão do grupo 3 (Classe IIIa de ICC), considerando-se as 24 horas de avaliação Holter.

A VFC também foi avaliada com o estudo no domínio da frequência. Contudo, o software de análise identificou somente três dessas variáveis (LF, HF, LF/HF), em 24 dos 38 animais.

Mesmo assim, procedeu-se à análise desses parâmetros como mostrado na Tabela 10. Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa observou-se uma tendência do LF e do HF diminuírem e do LF/HF aumentar.

Tabela 10 Médias dos valores das variáveis do domínio da frequência obtidas com o Holter em seis cães do grupo controle e em 18 com degeneração mixomatosa da valva mitral (março/2007 a setembro/2008).

Variáveis ⁽¹⁾	Grupo Controle	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
LF	1026,17 ^a	1279,17 ^a	634,00 ^a	607,17 ^a
HF	19849,67 ^a	5506,67 ^a	1948,00 ^a	854,17 ^a
LF/HF	0,39 ^a	0,61 ^a	1,25 ^a	1,30 ^a

⁽¹⁾ LF = componente de baixa frequência; HF = componente de alta frequência; LF/HF = razão entre os parâmetros de baixa e alta frequência

^a = valores seguidos por letras iguais não diferem entre si pelo teste Scott-Knott ($p > 0,05$)

O esperado para a análise no domínio da frequência era que os valores de LF aumentassem, indicando predomínio do simpático e que os de HF diminuíssem representando queda do controle vagal sobre o coração, com a progressão da doença (ou seja, do grupo controle para o 3). Entretanto não foi o observado. Contudo, a razão LF/HF, melhor parâmetro a ser avaliado no domínio da frequência (Task Force, 1996) se comportou como esperado. Apesar de não ter sido detectada diferença estatisticamente significativa, observou-se clara tendência ao aumento dessa variável. Tal situação foi também observada por Fujii e Wakao (2003) avaliando cães saudáveis e portadores de

DMVM classe I. Os valores encontrados por esses autores foram muito semelhantes aos aqui reportados.

Calvert (1998) discute o efeito de certos medicamentos sobre a VFC, especificamente no domínio da frequência. Dentre os medicamentos utilizados pelos cães avaliados, sabe-se os efeitos produzidos pelo iECA e a digoxina, ambos levando a diminuição de LF/HF. Dos cães avaliados para análise no domínio do tempo, três do grupo 2 e todos do 3 faziam uso de iECA e três do grupo 3 usavam digoxina. Tal fato poderia explicar a não detecção de diferença significativa para esse parâmetro entre os grupos. Talvez, sem o uso dessas

medicações, os valores teriam sido maiores detectando-se diferença estatisticamente significativa.

Após a análise de correlação canônica entre as variáveis do Holter (NNmédio, SDNN, SDANN, SDNNindex, rMSSD e pNN₅₀) e as do ecocardiograma (anel mitral, anel aórtico, AE/Ao, %ΔD, FE, TVI_{VSVE}, Pico E, TVI_{vm}, Vmax_{RM}, TVI_{RM}, FR_{VM}), observou-se correlação altamente significativa entre os dois exames (coeficiente de correlação canônica = 0,92).

A análise para o Holter demonstrou que as variáveis que melhor detectaram diferença entre os grupos foram pNN₅₀ (coeficiente de correlação canônica = 0,83), SDNN (coeficiente de correlação canônica = 0,77), SDNNindex (coeficiente de correlação canônica = 0,75). Já para o ecocardiograma, a variável foi AE/Ao (coeficiente de correlação canônica = -0,81). Esses resultados indicam que quanto maior a dilatação do átrio esquerdo (maior valor AE/Ao), menor será a VFC, especialmente avaliada pelos parâmetros pNN₅₀ e SDNN.

Considerando-se os resultados da Tabela 8, nota-se que o pNN₅₀ foi o único parâmetro significativamente menor detectado para os grupo 2 e 3 comparados aos demais. Esse resultado, demonstrando ser essa variável um bom indicador de alteração da VFC em cães cardiopatas, foi confirmado com os resultados da correlação canônica, a qual indicou um coeficiente altamente significativo para o pNN₅₀. Um estudo avaliando pessoas com regurgitação mitral grave encontrou o SDNN como o melhor indicador prognóstico (Stein et al., 1993). Nesta pesquisa, os melhores indicadores prognósticos na avaliação de cães portadores de DMVM foram AE/Ao, ao ecocardiograma, e pNN₅₀ e SDNN ao Holter.

No homem estabeleceu-se relação significativa entre alteração no controle nervoso autonômico e mortalidade devido a alterações cardiovasculares, sugerindo que o controle autonômico anormal da função cardíaca é um importante fator no desenvolvimento da ICC (Saul et al., 1988). Aumento do tônus simpático e diminuição do parassimpático, bem como diminuição da resposta dos barorreceptores, podem estar associados à insuficiência

miocárdica pré-clínica, ou seja, anterior ao aparecimento dos sinais clínicos de ICC. Alterações no balanço autonômico e ativação do sistema neuroendócrino podem ser proporcionais ao grau de insuficiência miocárdica e podem ter valor prognóstico (Porter et al., 1990; Creager e Creager, 1994; Stein et al., 1994). Essas mesmas considerações podem ser inferidas considerando-se a amostra de cães portadores de DMVM avaliada.

5. CONCLUSÕES

Diante das condições em que foi realizada esta pesquisa e de acordo com os resultados obtidos pode-se concluir que:

1. A eletrocardiografia contínua (Holter) é um exame eficaz na identificação das arritmias e das alterações na VFC presentes em cães portadores de DMVM.
2. A incidência de arritmias supraventriculares em cães com grau avançado de DMVM é alta.
3. Cães portadores de DMVM, em grau avançado da doença, que cursem com expressiva dilatação atrial, apresentam diminuição da VFC, sugerindo aumento do tônus simpático e diminuição do estímulo vagal sobre o controle autonômico do coração.
4. Os parâmetros pNN₅₀, SDNN e LF/HF, obtidos com o Holter, e AE/Ao, avaliado ao ecocardiograma, são importantes indicadores prognósticos em cães portadores de DMVM.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENJAMIN, E. J.; LEVY, D.; VAZIRI, S. M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort: the Framingham Heart Study. *J.A.M.A.*, v.271, p.840-844, 1994.
- BONAGURA, J. D.; BUSSADORI, C.; CHURCH, D. et al. Recommendations for the diagnosis of heart disease and the treatment of heart failure in small animals. *International small animal cardiac health council*, 1992. 32p.

- BOON, J.A. *Manual of veterinary echocardiography*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 478p.
- BOYDEN, P. A.; TILEY, L. P.; PHAM, T. D. et al. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am. J. Cardiol.*, v.49, p.1896-1908, 1982.
- BRUNDEL, B. J. J. M.; AUSMA, J., VAN GELDER, I. C. et al. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, v.54, p.380-389, 2002.
- BRUNDEL, B. J. J. M.; MELNYK, P.; RIVARD, L. et al. The pathology of atrial fibrillation in dogs. *J. Vet. Cardiol.*, v.7, p.121-129, 2005.
- CALVERT, C. A. Heart rate variability. *Vet. Clin. North Am.: Small An. Pract.*, v.28, n.6, p.1409-1427, 1998.
- CALVERT, C. A.; JACOBS, G. J. Heart rate variability in Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Am. J. Vet. Res.*, v.61, p.506-511, 2000.
- CALVERT, C. A.; JACOBS, G. J.; SMITH, D.D. et al. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long term follow-up of Doberman pinchers. *J.A.V.M.A.*, v. 216, p.34-39, 2000.
- CARARETO, R.; SOUSA, M. G.; ZACHEU, J. C. et al. Variabilidade da frequência cardíaca em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e sufentanil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.59, n.2, p.329-332, 2007.
- CHOI, H.; LEE, K.; LEE, H. et al. Quantification of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area method in dogs. *J. Vet. Sci.*, v.5, n.2, p.163-171, 2004.
- CREAGER, M. A.; CREAGER, S.J. Arterial baroreflex regulation of blood pressure in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v.23, p.401-405, 1994.
- DARKE, P.G.G. Valvular incompetence in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Record*, v.120, n.4, p.365-366, 1987.
- ENRIQUEZ-SARANO, M.; SEWARD, J.B.; BAILEY, K.R. et al. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *Journal American College of Cardiology*, v.23, n.2, p.443-451, 1994.
- FERREIRA, D. F. Análises estatísticas por meio Sisvar para Windows versão 4.0. In: *Reunião anual da sociedade internacional de biometria*, 45, 2000. São Carlos, 2000. p.255-258.
- FERREIRA, D. F. Estatística multivariada. 1. ed. Lavras: Editora UFLA, 2008. v.1, 662 p.
- FUJII, Y.; WAKAO, Y. Spectral analysis of heart rate variability in dogs with mild mitral regurgitation. *Am. J. Vet. Res.*, v.2, n.64, p.145-148, 2003.
- FUJIKI, M.; MISUMI, K.; SAKAMOTO, H. Evaluation of collagenase-induced mitral valve regurgitation in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.61, n.12, p.1593-1598, 2000.
- GUGLIELMINI, C.; CHETBOUL, V.; PIETRA, M. et al. Influence of left atrial enlargement and body weight on the development of atrial fibrillation: retrospective study on 205 dogs. *Vet. J.*, v.160, n.3, p.235-241, 2000.
- GUNDUZ, H; ARINC, H.; KAYARDI, M. et al. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. *Europace*, v.8, p.515-520, 2006.
- HÄGGSTRÖM, J.; HAMLIN, R. L.; HANSSON, K. et al. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *J. Small An. Pract.*, v.37, p.69-75, 1996.
- HAN, L.; HO, T. F.; YIP, W. C. et al. Heart rate variability of children with mitral valve prolapse. *J. Electrocardiol.*, v.33, p.219-224, 2000.

- HANSSON, K., HÄGGSTRÖM, J., KVART, C., LORD, P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier king charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.43, n.6, p.568-575, 2002.
- KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. (Ed.) *Small animal cardiovascular medicine*. St Louis: Mosby, 1998, p.297-318.
- KLEIGER, R. E.; BIGGER, J. T.; BOSNER, M. S. et al. Stability over time of heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.*, v.68, p.626-630, 1991.
- LEOMIL NETO, M.; LARSSON, M. H. M. A.; PEREIRA, L. et al. Padronização da monitorização eletrocardiográfica por 24 horas em cães. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.54, n.2, p.133-138, 2002.
- LEWIS, J.F.; KUO, L.C.; NELSON, J.G. et al. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation*, v.70, n.3, p.425-431, 1984.
- LOMBARD, C. W. Normal values of the canine M-mode echocardiogram. *Am. J. Vet. Res.*, v.45, n.10, p.2015-2018, 1984.
- MEURS, K. M.; SPIER, A. W.; WRIGHT, N. A. et al. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *JAVMA*, v.218, p.1291-1292, 2001.
- MORAIS, H.A.; PEREIRA, P.M. De onde vem este sopro? *Clínica Veterinária*, v.6, n.32, p.40-48, 2001.
- MUZZI, R.A.L.; ARAÚJO, R.B.; MUZZI, L.A.L. et al. Regurgitant jet área by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *J. Vet. Cardiol.*, v.5, n.2, p.33-38, 2003.
- MUZZI, R. A. L.; CHEREM, M. Ecocardiografia. In: MUZZI, R. A. L.; NOGUEIRA, R. B. (Ed.) *Cardiologia: métodos diagnósticos das afecções cardiovasculares em pequenos animais*. Lavras: UFLA/FAEPE, 2007, p.54-69.
- MUZZI, R. A. L. *Estudo ecoDopplercardiográfico da degeneração mixomatosa crônica da valva mitral em cães*, 2002, 78f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Escola de veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- MUZZI, R.A.L.; MUZZI, L.A.L.; ARAÚJO, R.B. et al. Endocardiose de válvula mitral: métodos de diagnóstico. *Clínica Veterinária*, v.5, n.27, p.29-34, 2000.
- MUZZI, R. A. L.; NOGUEIRA, R. B. Eletrocardiografia. In: MUZZI, R. A. L.; NOGUEIRA, R. B. (Ed.) *Cardiologia: métodos diagnósticos das afecções cardiovasculares em pequenos animais*. Lavras: UFLA/FAEPE, 2007, p.28-42.
- NOGUEIRA, R. B.; CAVALCANTI, G. A. O. Eletrocardiografia contínua (Holter). In: MUZZI, R. A. L.; NOGUEIRA, R. B. (Ed.) *Cardiologia: métodos diagnósticos das afecções cardiovasculares em pequenos animais*. Lavras: UFLA/FAEPE, 2007, p.70-78.
- NOGUEIRA, R. B.; MUZZI, R. A. L.; HERRERA, D. S. et al. Avaliação do ritmo cardíaco em cães da raça Boxer saudáveis pela eletrocardiografia contínua (Holter). *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.58, n.1, p.133-136, 2006.
- OHARA, V. Y. T.; AGUILAR, R. E. M. Ecocardiografia. In: BELERENIAN, G. C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. (Ed.) *Afecções cardiovasculares em pequenos animais*. 1. ed. São Paulo: Interbook, 2003. p.58-67.
- OLIVEIRA, M. S.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B., et al. Arritmias cardíacas detectadas pelo sistema Holter em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral. Informativo ANCLIVEPA MG: Publicação oficial da associação nacional de clínicos veterinários de pequenos animais. Belo Horizonte, p.7, 2007.

- OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.L.; ARAÚJO, R.B. et al. Avaliação do ritmo cardíaco pelo Holter e eletrocardiografia computadorizada em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 29., 2008, Maceió. *Anais...* Maceió: [CD-ROM] 2008. (Resumo expandido).
- OLSEN, L. H.; MOW, T.; KOCH, J. et al. Heart rate variability in young, clinically healthy Dachshunds: influence of sex, mitral valve prolapse status, sampling period and time of day. *J. Vet. Cardiol.*, v.1, n.2, p.7-16, 1999.
- PEDERSEN, H.D. Diagnóstico de la enfermedad de la válvula mitral mixomatosa canina. *Waltham Focus*, v.10, n.1, p.3-9, 2000.
- PEDERSEN, H.D.; HAGGSTROM, J.; FALK, T. et al. Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color Doppler echocardiography, and phonocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.13, n.1, p.56-64, 1999a.
- PEDERSEN, H.D.; LORENTZEN, K.A.; KRISTENSEN, B.O. Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Veterinary Record*, v.144, n.3, p.315-320, 1999b.
- PETRIE, J.P. Practical application of Holter monitoring in dogs and cats. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v.20, p.173-181, 2005.
- PORTER, T. R.; ECKBERG, D. L.; FRITSCH, J. M. et al. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J. Clin. Invest.*, v.85, p.1362-1371, 1990.
- SAS USER'S GUIDE: *Statistics*. 6 ed. Cary. SAS Institute 1990. 846 p.
- SAUL, J. P.; ARAI, Y. ; BERGER, R.D. et al. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am. J. Cardiol.*, v.61, p.1292-1299, 1988.
- SOARES, E. C.; LARSSON, M. H. M. A.; YAMATO Chronic valvular disease: correlation between clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.57, n.4, p.436-441, 2005.
- STEIN, K. M.; BORER, J. S.; HOCHREITER, C. et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation*, v. 88, p.127-135, 1993.
- STEIN, P. K.; BOSNER, M. S.; KLEIGER, R. E. et al. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.*, v.127, p.1376-1381, 1994.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, v.93, n.5, p.1043-1065, 1996.
- THOMAS, W.P., GABER, C.E., JACOBS, G.J. et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. The echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J. Vet. Int. Med.*, v.7, n.4, p.247-252, 1993.
- TILLEY, L. P. *Essentials of canine and feline electrocardiography interpretation and treatment*. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470p.
- UECHI, M.; SHIMIZU, A.; MIZUNO, M. Heart rate modulation by sympathetic nerves in dogs with heart failure. *J. Vet. Med. Sci.*, v.64, n.11, p.1023-1029, 2002.
- ULLOA, H. M.; HOUSTON, B. J.; ALTROGGE, D. M. Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of Beagles. *Am. J. Vet. Res.*, v.56, n.3, p.275-281, 1995.
- VERHEULE, S.; WILSON, E.; EVERETT, T. et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic

atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation*, v.107, p.2615-2622, 2003.

WARE, W. A. O exame cardiovascular. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.) *Medicina interna de pequenos animais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.2-10.

YAMAKI, F. L.; SOARES, E. C. PEREIRA, G.G. et al. Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial por 24-horas em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.59, n.6, p.1417-1424, 2007.

7. APÊNDICE

Certificado do “Comitê de ética em experimentação animal – CETEA / UFMG” autorizando a realização da presente pesquisa.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL
- C E T E A -

CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 225/2007**, relativo ao projeto intitulado "***Eletrocardiografia contínua (Holter) e ecoDopplercardiografia na degeneração mixomatosa da valva mitral em cães***", que tem como responsável **Roberto Baracat de Araújo**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG)**, tendo sido aprovado na reunião de **12/ 03/2008**.

Este certificado expira-se em **12/ 03 / 2013**.

CERTIFICATE

We hereby certify that the **Protocol nº 225/2007**, related to the project entitled "***Holter electrocardiography monitoring and ecoDopplercardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease***", under the supervision of **Roberto Baracat de Araújo**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation (CETEA/UFMG)**, and was approved in **March 12, 2008**.

This certificate expires in **March 12, 2013**.

Belo Horizonte, 14 de Março de 2008.

Prof. Humberto Pereira Oliveira
Coordenador do CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (31) 3499-4516 – Fax: (31) 3499-4516
www.ufmg.br/bioetica/cetea - cetea@pprg.ufmg.br

(Mod.Cert. v1.0)