

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE VETERINÁRIA  
Colegiado de Pós-graduação

**PERFIL CLÍNICO, ELETROCARDIOGRÁFICO, ENZIMÁTICO,  
ECOCARDIOGRÁFICO E HISTOLÓGICO NO INFARTO AGUDO  
DO MIOCÁRDIO: ESTUDO EXPERIMENTAL EM CÃES**

GUILHERME ALBUQUERQUE DE OLIVEIRA CAVALCANTI

Belo Horizonte  
Escola de Veterinária da UFMG  
2010

Guilherme Albuquerque de Oliveira Cavalcanti

**PERFIL CLÍNICO, ELETROCARDIOGRÁFICO, ENZIMÁTICO,  
ECOCARDIOGRÁFICO E HISTOLÓGICO NO INFARTO AGUDO  
DO MIOCÁRDIO: ESTUDO EXPERIMENTAL EM CÃES**

Tese apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina Veterinária.

Área: Clínica e Cirurgia Veterinárias.

Orientador: Prof. Roberto Baracat de Araújo

Belo Horizonte  
Escola de Veterinária da UFMG  
2010

C376p Cavalcanti, Guilherme Albuquerque de Oliveira-  
Perfil clínico, eletrocardiográfico, enzimático, ecocardiográfico e histológico no infarto agudo do miocárdio: estudo experimental em cães / Guilherme Albuquerque de Oliveira Cavalcanti. – 2010.  
68 p. : il.

Orientador: Roberto Baracat de Araújo

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária  
Inclui bibliografia

1. Cão – Doenças – Teses. 2. Enfarte do miocárdio – Teses. 3. Eletrocardiografia veterinária – Teses. 4. Creatina-quinase – Teses. I. Araújo, Roberto Baracat de.  
II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.708 961 207 54

Tese defendida e aprovada em 23 de março de 2010, pela comissão examinadora constituída por:

---

Prof. Roberto Baracat de Araújo  
(Orientador)

---

Prof. Júlio César Cambraia Veado

---

Prof. Renato Cesar Sacchetto Tôres

---

Prof. Rodrigo Bernardes Nogueira

---

Profa. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi

Dedico esse trabalho a uma pessoa que partiu sem me ver chegar ao final dessa etapa e que torcia muito por mim: Mãe eu te amo sempre. Também, a minha filha Bianca por ser uma grande razão do meu viver e me fazer rir na simplicidade.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar forças nos momentos pessoais e profissionais difíceis.

Ao Professor Roberto Baracat de Araújo, pela confiança, pelos ensinamentos, otimismo, orientações, correções, conselhos, paciência, amizade e pela simpática e agradável convivência. Obrigado por conseguir me tranquilizar mesmo quando estava muito preocupado.

À Professora Maria da Consolação Vieira Moreira, pelos ensinamentos, confiança, compreensão, orientações, correções, amizade e pelos caminhos abertos.

À Professora Eliane Gonçalves de Melo, por participar ativamente desse trabalho juntamente com sua equipe cirúrgica, pelo apoio, ensinamentos, orientações, correções, amizade e pela vontade de trabalhar.

À Professora Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi, por despertar, em mim, amor à ecocardiografia, pelos ensinamentos, correções, amizade e incentivo nos estudos de cardiologia.

Ao Professor Rodrigo Bernardes Nogueira por me ensinar os primeiros e depois muitos passos em cardiologia, além das sugestões e correções desse trabalho e da amizade.

Ao Professor Júlio Cambraia Veado pela amizade e ensinamentos durante as minhas pós-graduações *stricto sensu*, além das sugestões e correções desse trabalho.

Ao Professor Renato Cesar Sacchetto Tôres por toda contribuição na minha passagem pela UFMG, principalmente nas participações das minhas bancas de mestrado, qualificação e agora na banca de doutorado.

Ao Professor Rubens Carneiro pela amizade, ensinamentos e agradável convivência no Hospital Veterinário da UFMG.

À Professora Marília Martins Melo pelas análises da enzima creatina quinase e de sua fração MB realizadas no Laboratório de Toxicologia, além de sua amizade e palavras de estímulo.

Aos Professores Fabíola e Paulo pelas análises laboratoriais realizadas no Laboratório de Análises Clínicas (LAC).

Aos Professores da Escola de Veterinária (EV) da UFMG.

A minha esposa Gláucia pelo apoio, por suportar minha ausência todos esses anos, pelo amor e por ter cuidado da nossa filha.

Ao meu pai e aos meus irmãos que são meu ponto de apoio quando as coisas não vão bem.

A Royal Cannin® pelo fornecimento de ração.

A Agener União – Saúde Animal pela doação de medicamentos que possibilitaram o desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Programa de Pós-graduação da EV da UFMG pela oportunidade. E ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pela concessão da bolsa.

A Central Mineira de Holter, representada pela figura do Sr. Fábio pelo apoio recebido.

À equipe cirúrgica da Profa. Eliane, em especial a Fabíola, Fátima, Paula e Bruno pela ajuda durante o desenvolvimento experimental e amizade.

Aos Médicos Veterinários Luana, Luiz, Antônio, Lílian, Carolina, Vanessa, Daniela, Cynthia, Cristina, Gleidice, Junia, Eliana e Prof. Rubens. Aos amigos do Hospital Veterinário Creide, Ronaldo, Elizete, Mércio, Jonatan, Herlane, Paulo, Carlos, Liu, Ailton, Pedro; e aos amigos de república Leandro e João. Essas pessoas transformaram minha passagem por esse curso mais agradável, ajudando com a amizade e palavras doces.

Aos estagiários Larissa, Rafael, Natália e Victória pela alimentação dos animais, principalmente nos fim de semanas e pela amizade.

Aos cães que participaram desse experimento.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização dessa pesquisa.

---

---

**SUMÁRIO**

---

	<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>9</b>
	<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>10</b>
	<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>12</b>
	<b>RESUMO.....</b>	<b>14</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Infarto do miocárdio.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Ecocardiografia.....</b>	<b>19</b>
2.2.1	<b>Função sistólica.....</b>	<b>19</b>
2.2.2	<b>Função Diastólica.....</b>	<b>20</b>
2.2.2.1	Diástole ventricular.....	20
<b>2.2.3</b>	<b>Alterações diastólicas.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3</b>	<b>Eletrocardiografia.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Eletrocardiografia contínua.....</b>	<b>23</b>
<b>2.3.1.1</b>	<b>Variabilidade da frequência cardíaca.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4</b>	<b>Enzimas musculares creatina quinase (CK) e creatina quinase fração MB (CK-MB)..</b>	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b>Aspectos anatomohistopatológicos.....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Animais.....</b>	<b>26</b>
<b>4.2</b>	<b>Identificação dos animais e critério de inclusão no estudo.....</b>	<b>26</b>
<b>4.3</b>	<b>Procedimentos cirúrgicos.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4</b>	<b>Exploração clínica e metodologia de exames.....</b>	<b>27</b>
4.4.1	Exames eletrocardiográficos.....	27
4.4.2	Ecocardiografia.....	29
4.4.3	Creatina quinase.....	32
<b>4.5</b>	<b>Análise dos resultados e metodologia estatística.....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICE 1– FÓRMULAS UTILIZADAS.....</b>	<b>65</b>
<b>10</b>	<b>APÊNDICE 2– RESULTADOS HEMATOLÓGICOS: VALORES MÉDIOS DO HEMOGRAMA E BIOQUÍMICO.....</b>	<b>67</b>
<b>11</b>	<b>APÊNDICE 3 – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>68</b>

---

---

**LISTA DE TABELAS**

---

Tabela 1 - Alterações de remodelamento cardíaco que podem ocorrer após infarto em seres humanos	18
Tabela 2 - Alterações observadas na monitoração elétrica cardíaca durante as cirurgias de indução do infarto e de injeção intramiocárdica dos cães desse experimento (Belo Horizonte, MG, setembro 2007 a novembro 2009).....	35
Tabela 3 - Frequência média (mínima - máxima) das arritmias ventriculares encontradas nos cães nos diferentes momentos de avaliação por eletrocardiografia contínua (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).....	36
Tabela 4 - Avaliação de infradesnivelamento de ST nos diferentes canais do exame de eletrocardiografia contínua em seis cães com infarto miocárdico (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).....	37
Tabela 5 - Médias dos valores dos valores da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, nos diferentes tempos, obtidas com o exame de eletrocardiografia contínua, em cães infartados experimentalmente (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).....	37
Tabela 6 - Valores médios dos parâmetros ecocardiográficos avaliados em diferentes momentos em cães infartados experimentalmente (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).....	38
Tabela 7 - Valores médios das análises obtidas de creatina kinase (CK) e de creatina kinase fração MB (CK-MB) em diferentes momentos em cães infartados experimentalmente (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).....	40

---

---

**LISTA DE FIGURAS**

---

Figura 1 -	Ilustração das principais irrigações no coração.....	17
Figura 2 -	Representação esquemática dos intervalos de tempo no Doppler para cálculo do Índice de desempenho miocárdico (IDM) ou índice Tei. a = intervalo de tempo entre o término e o início do fluxo mitral; TE = tempo de ejeção; TCI = tempo de contração isovolumétrico; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; VE = ventrículo esquerdo.....	22
Figura 3 -	Cronologia dos exames realizados.....	28
Figura 4 -	Animal nº 2 do presente experimento durante a realização do exame eletrocardiografia contínua. O aparelho era acondicionado no bolso latero-dorsal verde (seta amarela) e os animais recebiam colar restritivo elisabetano durante a realização do exame.....	29
Figura 5 -	Sala de realização dos exames ecocardiográficos. Aparelho ecoDopplercardiográfico, videocassete (seta azul) e animal 6 do experimento, contido para realização do exame. Os adesivos utilizados para a realização do ECG concomitante ao exame ecocardiográfico estão afixados no animal (setas verdes).....	30
Figura 6 -	Cão nº 3: Medida do átrio esquerdo (AE) e da raiz aórtica (Ao) do presente experimento. Observar as medidas da raiz aórtica (A) e do átrio esquerdo (B) com os seus respectivos valores, além de uma veia pulmonar (seta amarela).....	30
Figura 7 -	Fotos do exame ecocardiográfico em cães desse experimento na avaliação pelo método Doppler, mostrando a avaliação do influxo de VE (A) e o fluxo da via de saída ventricular esquerda (B). A – Exemplo do valor obtido na avaliação do TVI (A FLOW) e do TE (entre as setas vermelhas – B TIME), e B – Exemplo da medida do tempo a (entre as setas amarelas – C TIME), além das medidas Em (A VEL), Am (B VEL) e do TDE (D TIME). As medidas do tempo a e de do TE foram utilizados para o cálculo do IDM.....	32
Figura 8 -	Animal nº 6 apresentando sialorréia intensa (setas), logo após a indução do infarto miocárdico (1d).....	34
Figura 9 -	Resultados da monitoração cardíaca e saturação de oxigênio sanguíneo do animal 3 durante a cirurgia de indução do infarto. Nota-se a taquicardia ventricular no traçado de ECG e a presença de três complexos ventriculares normais (setas).....	34
Figura 10 -	Exemplos de alterações ao ECG observadas no cão 6 deste experimento. A – presença de fenestração de parte descendente de onda R (seta verde) e alteração na angulação do ponto J (seta azul) na derivação II aos 69d, B – supradesniveleamentos de ST na derivação V1 aos 69d.....	36

Figura 11 - Representação gráfica dos valores médios dos volumes e diâmetros dos índices ecocardiográficos do ventrículo esquerdo DDVE (cmX10), DSVE (cmX10), VDf (mL) e VSf (mL) em seis cães com infarto do miocárdio induzido.....	39
Figura 12 - Representação gráfica dos valores médios dos índices ecocardiográficos IDM e PPD/DDVE (X10) em cães com infarto do miocárdio induzido.....	39
Figura 13 - Representação gráfica da avaliação de CK e de CK-MB ao longo do experimento em cães com infarto do miocárdio induzido.....	40
Figura 14 - Apresentação macroscópica externa (A) e microscópica (B) da área infartada no cão 5. Nota-se em A: área necrosada com coloração brancacenta (setas amarelas) e em B: região limite (seta preta) entre o tecido muscular necrosado (acima e á esquerda) e o tecido fibroso colágeno (abaixo e á direita). Ainda em B é possível visualizar um macrófago com hemossiderina (seta azul).....	41

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

A= área da base de determinado segmento cardíaco  
AE/Ao= relação das dimensões atrial e da raiz aórtica ao modo B  
AE= dimensão atrial esquerda ao modo B  
Am= pico da velocidade da onda A mitral  
ANAVA= análise de variância  
Ao= dimensão da raiz aórtica ao modo B  
ALT= alanina aminotransferase  
AST= aspartato aminotransferase  
BAV= bloqueio atrioventricular  
CCZ= centro de controle de zoonoses  
CHCM= concentração da hemoglobina corpuscular média  
CK= creatina quinase  
CK-BB= fração da CK predominante no cérebro  
CK-MM= fração da CK predominante na musculatura estriada  
CK-MB= fração da CK predominante na musculatura cardíaca  
CMD= cardiomiopatia dilatada  
CMH= cardiomiopatia hipertrófica  
CMR= cardiomiopatia restritiva  
D= diâmetro  
DA= artéria coronária descendente anterior  
DDVE= dimensão interna do ventrículo esquerdo na diástole aferido ao modo M  
DSVE= dimensão interna do ventrículo esquerdo na sístole aferido ao modo M  
E/Am= relação das ondas E e A mitrais  
EC= eletrocardiografia contínua  
ECG= eletrocardiograma  
ECO= ecocardiografia  
Em= pico da velocidade da onda E mitral  
Et= pico da velocidade da onda E tricúspide  
FA= fosfatase alcalina  
FC= frequência cardíaca  
FE= fração de ejeção  
FES= fração de ejeção calculada pelo método de Simpson  
FV= fibrilação ventricular  
H= maior diâmetro do ventrículo esquerdo  
HCM= hemoglobina corpuscular média  
IC= insuficiência cardíaca  
IDM= índice de desempenho miocárdico  
IAM= infarto agudo do miocárdio  
IM= infarto miocárdico  
LDH= lactato desidrogenase  
NA= Não avaliado  
NNmédio= média de todos os intervalos RR normais do exame  
PC= pericardiopatia constrictiva  
pNN50= porcentagem de diferenças maiores que 50 ms entre intervalos RR normais adjacentes  
PPd= espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole  
PPd/DDVE= razão entre a PPd e a DDVE  
PPs= espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole

RDW= reticulócitos  
rMSSD= raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes  
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  
SDNNindex= média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos  
SVEd= espessura do septo interventricular na diástole  
SVEd/PPd= razão entre a SVEd e a PPd  
SVEs= espessura do septo interventricular na sístole  
TCI= tempo de contração isovolumétrica  
TDE= tempo de desaceleração da onda E mitral  
TE= tempo de ejeção  
TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico  
TVI= tempo integral da velocidade  
VCM= volume corpuscular médio  
VE= ventrículo esquerdo  
VDf= volume interno do VE na diástole aferido ao modo bidimensional  
VFC= variabilidade da frequência cardíaca  
VG= volume globular  
VSf= volume interno do VE na sístole aferido ao modo bidimensional  
%AD= percentual de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo  
%PP= porcentagem de espessamento sistólico da parede posterior  
%PS= porcentagem de espessamento sistólico do septo interventricular  
2D= modo bidimensional

## RESUMO

Os eventos isquêmicos em cães são incomuns, porém podem estar sendo subnotificados. Avaliou-se o infarto agudo do miocárdio (IM) clinicamente, por meio de eletrocardiografia (ECG), eletrocardiografia contínua (EC), ecocardiografia (ECO), enzima creatina quinase (CK), enzima creatina quinase fração MB (CK-MB) e anatomohistologicamente em seis cães sem raça definida pesando  $10,95 \pm 3,4$  kg e idade de 1 a 5 anos. O IAM foi obtido após a ligadura da coronária descendente anterior. Os animais apresentaram ao ECO dilatação da câmara esquerda e aumento do índice de desempenho miocárdico. Ao ECG houve desnivelamento de ST nas derivações pré-cordiais V1 e V2. No EC observaram-se arritmias ventriculares graves e supradesnivelamento de ST. As enzimas CK e CK-MB aumentaram significativamente, sendo que os picos de CK-MB e de CK ocorreram seis horas e 12 horas, respectivamente após o IM. Na análise histopatológica constatou-se o infarto de parede inferior do ventrículo esquerdo e substituição do tecido muscular por tecido fibroso. Além disso, avaliou-se a injeção intramiocárdica por EC, não sendo observado aumento das arritmias ventriculares após a injeção no miocárdio infartado.

Palavras-chaves: Infarto do miocárdio, canídeos, eletrocardiografia contínua, creatina quinase, injeção intramiocárdica.

## ABSTRACT

Ischemic events in dogs are uncommon, however this may be under-reported. The myocardial infarction was created by left anterior descending coronary ligation in six mongrel dogs, age between 1,5 to 6 years, mean weight of  $10,95 \pm 3,4$  kg, healthy in clinical and laboratorial exams. These dogs were evaluated by clinically, electrocardiography (ECG), ambulatory electrocardiography (AE), echocardiography (ECO), creatine kinase enzyme (CK), creatine kinase MB fraction enzyme (CK-MB) and histopathologically. The animals exhibit left ventricular chamber enlargement and increase in myocardial performance index at ECO. In ECG, there were deviation in ST segment in the precordial leads V1 and V2. The CK and CK-MB showed high increase, the CK and CK-MB peaks occurred six and 12 hours after infarct, respectively. Histopathology the infarction of the inferior wall of the left ventricle and replacement of muscle tissue by fibrous tissue were seen. Furthermore, intramyocardial injection was evaluated by AE, which demonstrated no increase in the ventricular arrhythmias.

Key-words: Myocardial infarct, canine, ambulatory electrocardiography, creatine kinase, myocardial injection.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares no homem se constituem na principal causa de morte em todo o mundo correspondendo a aproximadamente 35% de todas as mortes mundiais no ano de 2002 (World Health Organization, 2004). Entre os sobreviventes da doença cardíaca isquêmica, muitos desenvolvem como seqüela a insuficiência cardíaca (IC). No Brasil, segundo o DATASUS, a IC gera mais de 400.000 internações/ano sendo a quarta causa de internação hospitalar (3,58% de todas as internações feitas em 1997), além disso, em 2003, o infarto do miocárdio (IM) apresentou taxa de mortalidade de 46,48% (Ministério da Saúde, 2005).

O IM causa morte em seres humanos devido às arritmias nos casos agudos ou ao remodelamento cardíaco, causando muitas vezes insuficiência cardíaca (IC) congestiva por dilatação cardíaca a despeito do arsenal terapêutico disponível. Portanto, novas alternativas têm sido pesquisadas com terapia celular ou terapia com fatores de crescimento via injeção intramiocárdica ou intracoronária, com a finalidade de se minimizar os efeitos de tal remodelamento (Vulliet et al., 2004; Hubka et al., 2006; Leri et al., 2007). O entendimento das mudanças estruturais cardíacas após o IM é de grande interesse na comunidade científica.

Os métodos auxiliares para diagnóstico das cardiopatias tais como: eletrocardiograma (ECG), eletrocardiografia contínua (EC), ecocardiografia (ECO), e perfil enzimático contribuem no desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas da IC congestiva (Jegger et al., 2006). Em cães, embora não tão frequente, como nos humanos, o IM tem sido relatado (Falk e Jönsson, 2000; Almeida et al., 2007; Ware, 2007) porém não existem pesquisas mais elucidativas, com ênfase no diagnóstico dessa afecção.

Nos casos relatados de infartos de maiores proporções em cães, geralmente há associação com doença formadora de êmbolos e/ou trombos como endocardite bacteriana, neoplasia, doença renal grave, anemia hemolítica imunomediada, pancreatite aguda, coagulação intravascular disseminada e o uso crônico de corticosteróides (Liu et al., 1986; Driehuys et al., 1998).

Porém, cães de grande porte com dilatação cardíaca e diminuição discreta dos índices sistólicos ao ECO, podem estar sendo mal diagnosticados como portadores de cardiomiopatia dilatada (CD) quando na verdade apresentam arteriosclerose e pequenas áreas isquêmicas no miocárdio (Falk e Jönsson, 2000). Já a aterosclerose coronariana é uma condição rara em cães, podendo ocorrer nos casos de estenose aórtica, hipotireoidismo, hiperlipidemia e hipercolesteronemia (Lindsay et al., 1952; Flickinger e Patterson, 1967; Ware, 2007).

O infarto agudo do miocárdio (IAM) tem sido estudado em ratos (Broberg et al., 2003; Jegger et al., 2006) e em seres humanos (Kuch et al., 2009) com muitos trabalhos recentes com métodos e índices novos que atualizam a identificação dessa doença. Contudo, em cães percebe-se escassez de estudos enzimáticos (como por exemplo, com a creatina quinase (CK) e a creatina quinase fração MB (CK-MB)) e de índices ecocardiográficos, como por exemplo, o índice de desempenho miocárdico (IDM), além de falta de estudo aprofundado por EC muito utilizados no auxílio da identificação dessa afecção. Ainda, a alteração ao ECG muito específica e altamente correlacionada com o infarto que é o desnivelamento de ST não é bem documentada em cães, não se sabendo em quais derivações deve-se procurar tal alteração com mais ênfase.

O cão é um importante modelo experimental principalmente pelo seu maior

tamanho em comparação aos roedores (Vulliet et al., 2004), adicionando-se a idéia de que o infarto do miocárdio estar sendo sub-diagnosticado de acordo com Falk e Jönsson (2000). Diante do exposto procurou-se nesta pesquisa contribuir com informações importantes para maior compreensão da doença e do potencial pró-arrítmico da injeção intramiocárdica.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

O coração é um órgão muscular que se encontra localizado no centro da cavidade torácica, no espaço mediastínico médio, rodeado pelo pericárdio e nutrido pelas artérias coronárias direita e esquerda. As artérias coronárias se iniciam na raiz aórtica nos seios aórticos direito e esquerdo. A artéria coronária direita atravessa a parte direita do sulco coronário e divide-se em um ramo interventricular subsinuoso e um ramo que passa caudalmente pelo sulco coronário. A artéria coronária esquerda divide-se em um ramo interventricular paraconal (coronária descendente anterior) e um ramo circunflexo que percorre o sulco coronário esquerdo. Vasos e ramos intermediários também suprem a musculatura cardíaca (Getty, 1986).

A artéria coronária descendente anterior (DA) tem direção anterior, ocupa o sulco interventricular anterior e se dirige à ponta do ventrículo esquerdo (VE), podendo em alguns casos até mesmo ultrapassá-la e prosseguir por poucos centímetros em direção ao sulco interventricular posterior. Há duas categorias de ramos que se originam a partir da artéria descendente anterior: os ramos septais e os diagonais.

Os septais se dirigem ao septo interventricular e se originam a partir da parede posterior da artéria descendente anterior; são intramiocárdicos, ocorrem em número variado, do início da artéria descendente anterior à ponta do ventrículo esquerdo. Os ramos diagonais se originam lateralmente à parede esquerda da artéria descendente anterior, têm sentido oblíquo, se dirigem à parede lateral do ventrículo esquerdo e são também conhecidos como ramos anteriores do ventrículo esquerdo (Getty, 1986) (Fig. 1).

### **2.1 Infarto do miocárdio**

O infarto do miocárdio (IM), que faz parte de um grupo de doenças chamado doenças isquêmicas do coração, é a necrose da musculatura miocárdica, devido à deficiência de fluxo sanguíneo e à consequente falta de aporte nutritivo e de oxigênio. A interrupção do fluxo coronário em seres humanos, quase sempre, é devido ao estreitamento repentino de uma artéria coronária pelo ateroma (arterosclerose), a reestenose coronariana após desobstrução ou pela obstrução total de uma coronária por êmbolo ou trombo (coágulo sanguíneo). Vale aqui ressaltar a diferença entre arteriosclerose e aterosclerose. A arteriosclerose é o endurecimento e estreitamento arterial secundários a deposição hialina na camada íntima arterial e/ou hiperplasia intimal arterial, já a aterosclerose é a deposição, principalmente de colesterol que forma ateromas, também na camada íntima arterial (Higuchi et al., 2006).

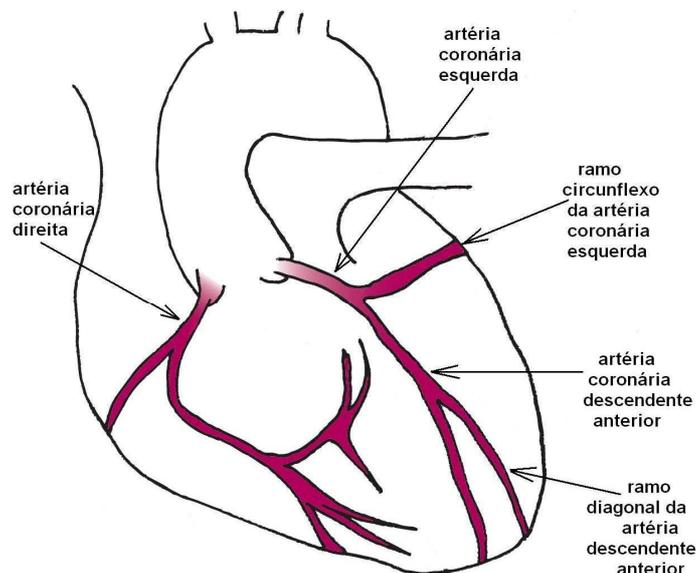


Figura 1. Ilustração das principais irrigações no coração (Adaptado de WHO, 2005).

A extensão da necrose depende de vários fatores, tais como o calibre da artéria lesada, tempo de evolução da obstrução e desenvolvimento da circulação colateral. Esta, quando bastante extensa, é capaz de impedir a instalação de infarto, mesmo em casos de obstrução total da coronária (Maxwell et al., 1987; Topol et al., 1998). Após a necrose há a substituição do tecido funcional por colágeno (cicatrização), sendo que o tempo de cicatrização total da área depende do tamanho da área infartada, geralmente se completando de quatro a seis semanas e macrófagos com hemossiderina no citoplasma podem ser vistos à microscopia durante toda a evolução do IM (Higuchi et al., 2006).

Após o evento anóxico cardíaco a hemossiderina que é um pigmento resultante da degradação da hemoglobina e contém ferro pode ser vista em cortes histopatológicos dentro dos macrófagos. Em concentrações elevadas e sendo um metal altamente reativo, o ferro é capaz de catalisar a formação de radicais livres de

oxigênio, podendo peroxidar lipídeos, proteínas e outros componentes celulares, causando mais lesão e arritmias (Pittella e Vasconcelos, 2006).

Existem vários fatores de riscos responsáveis pelo infarto do miocárdio em humanos: a idade, os níveis plasmáticos elevados de colesterol, principalmente o colesterol de baixa densidade, o diabetes, a hipertensão arterial sistêmica, que, assim como a obesidade, sobrecarregam o coração. O fumo está intimamente relacionado com o infarto do miocárdio, sendo que os fumantes são 60% mais susceptíveis de sofrer infarto do miocárdio que os não-fumantes (Mansur et al., 2003; Higuchi et al., 2006).

A apresentação clínica de pacientes humanos com isquemia miocárdica aguda é predominantemente dor torácica, pois de 75% a 85% dos pacientes apresentam esse sintoma. A dor, usualmente prolongada (maior que 20min) e intensa pode ser desencadeada por exercício ou por estresse. Essa dor também pode ser acompanhada de

irradiação para membros superiores e pescoço e por outros sintomas associados (dispnéia, náuseas e vômitos) (Kuch et al., 2009). Em cães, não foi encontrada descrição clínica do IAM, mesmo com estudos sobre o tema (Roe et al., 1977; Liu et al., 1986; Driehuys et al., 1998; Falk e Jönsson, 2000) dificultando a identificação clínica do IAM nessa espécie.

Em cães a aterosclerose embora pouco frequente, acomete com maior frequência os animais de grande porte, além dos cães da raça Schnauzer que podem apresentar hiperlipoproteïnemia idiopática (Liu et al., 1986). No entanto, parece que as obstruções de vasos coronários grandes são raras e geralmente secundárias (Liu et al., 1986; Driehuys et al., 1998), porém podem ocorrer infartos pequenos só visualizados após análise minuciosa do miocárdio, e esses sim são mais comuns, além de poderem causar IC (Falk e Jönsson, 2000).

A despeito de uma melhora contínua no tratamento do IM, um número considerável de pacientes humanos desenvolve modificações estruturais crônicas no miocárdio, com a deterioração funcional do ventrículo esquerdo, que está diretamente relacionada à perda miocárdica, mesmo após a cicatrização da zona infartada (Löwel et al., 1993). Esta redução funcional do miocárdio ventricular acarreta uma sobrecarga de trabalho ao miocárdio normal remanescente, levando a aumentos na pressão sistólica e particularmente na diastólica, com conseqüente estímulo para a

hipertrofia do miocárdio remanescente, caracterizando o remodelamento ventricular (Mady, 1996; Topol et al., 1998).

Os termos remodelagem ou remodelação ou remodelamento, têm sido muito citados como resultantes da desordem na morfologia anatômica de agressão miocárdica. A compreensão do remodelamento confunde-se com a etiopatogenia das miocardiopatias, ou de qualquer tipo de agressão miocárdica. Biologicamente, o remodelamento pode ser entendido como a alteração estrutural ou bioquímica dos compartimentos muscular, vascular e/ou intersticial do miocárdio (Mady, 1996).

O remodelamento cardíaco e a IC ocorrem com mais frequência em infartos extensos e transmuralis, sendo que as mudanças miocárdicas ocorrem de horas a anos. As mudanças incluem: 1- expansão do infarto (com afilamento e dilatação da área infartada), 2- dilatação ventricular, 3- espessamento do miocárdio saudável, 4- fibrose intersticial com prejuízo da contração no miocárdio saudável, 5- mudança de conformação do VE para a forma de uma elipse alongada ou uma forma mais esférica, 6- formação aneurismática, que consiste de dilatação localizada do VE, resultado da extensa evolução do infarto e fibrose da musculatura cardíaca (Topol et al., 1998). As alterações de remodelamento estão ilustradas na tabela 1 e muitas podem ser visibilizadas ao exame ecocardiográfico:

Tabela 1. Alterações de remodelamento cardíaco que podem ocorrer após infarto em seres humanos (adaptado de Weber et al. (1996)).

Tempo após o infarto	Alteração
Menos que 12 horas	Expansão do infarto
Dois a 14 dias	Dilatação ventricular, formação aneurismática e ruptura ventricular
Três a seis semanas	Dilatação ventricular, sobrecarga volumétrica, hipertrofia ventricular
1,5 a 12 meses	Dilatação progressiva ventricular, sobrecarga volumétrica, deterioração da função sistólica, hipertrofia ventricular

## 2.2 Ecocardiografia

Existem várias modalidades do exame ecocardiográfico (ECO): para avaliação anatômica dinâmica do coração há o modo M e o bidimensional, e para avaliação do fluxo sanguíneo o Doppler pulsado, Doppler contínuo e o Doppler em cores (Brown et al., 1991; Ohara e Aguilar, 2003; Silva et al., 2003).

O modo M mostra a profundidade da estrutura focada no eixo vertical e o tempo transcorrido no eixo horizontal. As variações de forma, tamanho e a movimentação das estruturas são mostradas, no monitor, em determinado intervalo de tempo. A imagem é formada em tempo real e utilizada na avaliação das dimensões de câmaras, paredes e valvas (Boon et al., 1983; Martin, 1995; Kock et al., 1996; Muzzi et al., 2000).

No modo bidimensional, avalia-se o coração em dois planos, o que representou um avanço em relação às técnicas lineares e restritas (Jaudon et al., 1991; Kienle e Thomas, 1995; Silva et al., 2003).

A ecocardiografia Doppler é a análise da alteração da frequência dos ecos refletidos pelas hemácias. Esses ecos contêm importantes informações de velocidade e direção sanguíneas, além de avaliar se o fluxo é laminar ou turbulento (Lombard, 1984; Kirberger, 1991). O Doppler contínuo é usado no estudo de fluxo de velocidade alta e o Doppler pulsado é utilizado na avaliação de fluxo em local específico (Kirberger et al., 1992; Morcerf, 1996; Nagueh et al., 1999).

O Doppler em cores, por meio de codificação eletrônica, atribui a cor vermelha ao fluxo sanguíneo que se aproxima do transdutor e azul ao que se afasta. Quanto maior a velocidade do sangue, mais claro será o tom de vermelho

ou azul (O'Leary et al., 2003; Abduch, 2004; Silva, 2005).

### 2.2.1 Função sistólica

A função sistólica é avaliada no modo M ou bidimensional pela porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro ventricular esquerdo (%AD) e pela fração de ejeção (FE) que apresentam boa reprodutibilidade e são muito úteis na avaliação por ECO (Gonçalves et al., 2002; Chetboul et al., 2003; Silva et al., 2003).

A avaliação volumétrica ao modo M pode ser feita pelo método de Teichholz que é derivado do método do cubo (Volume = Diâmetro (D)<sup>3</sup>), no qual a forma geométrica do VE é comparada a uma esfera, porém se aplica um fator de correção para que a cavidade do VE seja relacionada a uma elipsóide em revolução (Topol et al., 1998):

$$\text{Volume (método de Teichholz)} = D^3 \times \frac{7}{2,4+D}$$

As medidas que estimam a função sistólica utilizam os volumes e/ou os diâmetros sistólicos e diastólicos do VE. Praticamente são utilizados dois métodos principais na obtenção do volume do VE pelo ECO bidimensional. O primeiro também usa como princípio básico o conceito de que a cavidade do VE se assemelha a um elipsóide em revolução e as fórmulas matemáticas utilizadas são aquelas que dão o volume a essa figura geométrica. Já o segundo método utiliza a regra de Simpson para determinação de volume de figuras geométricas não uniformes (Morcerf, 1996).

A técnica que mostra melhor correlação para avaliação do volume do VE é baseada no método de Simpson (Wyatt et al., 1980), que preconiza que o volume de um sólido pode ser calculado subdividindo este sólido, ao longo de um eixo, em diversos segmentos cilíndricos com espessura e área

de base conhecidas. O volume de cada segmento é calculado multiplicando-se sua área de base pela sua espessura, e o volume do sólido será a soma dos volumes de todos os segmentos. Este método será tanto mais sensível quanto em maior número de segmentos for dividido o sólido. Porém apenas os aparelhos mais novos são capazes de realizar o método com inúmeros cortes ventriculares sendo chamado de método dos discos ou método de Simpson modificado. Na prática, utilizando-se os aparelhos menos novos, para se calcular o volume pelo método de Simpson divide-se o volume de VE em dois segmentos com a espessura de cada um deles igual à metade do diâmetro maior medido no corte apical (H). A área da base de cada segmento é medida por planimetria de cortes transversais ao nível da valva mitral (A1) e dos músculos papilares (A2) (Morcef, 1996; Abduch, 2004):

$$\text{Volume} = (\pi \times A1/2 \times A2/2) \times H$$

Este método não requer o pressuposto de que o VE se assemelhe a um elipsóide de revolução. Na verdade, ele é acurado mesmo quando há grande distorção na forma da cavidade ventricular como, por exemplo, nos aneurismas ventriculares (Morcef, 1996).

### 2.2.2 Função diastólica

Os fluxos das valvas atrioventriculares, das veias pulmonares, das veias cavas, o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o Doppler tecidual são usados na avaliação da função diastólica (Briguori et al., 1998; Santilli e Bussadori, 1998; Schober et al., 2003).

#### 2.2.2.1 Diástole ventricular

Os picos de velocidade das ondas E e A, o tempo de desaceleração da onda E (TDE) e a relação E/A são usados na avaliação

transmitral ao Doppler pulsado (Cohen et al., 1996; Chamoun et al., 2002).

O miocárdio ventricular ao relaxar causa abertura das valvas atrioventriculares e suga o sangue que está no átrio. A onda E é formada pela pressão de relaxamento do miocárdio ventricular adicionada à pressão exercida pelo sangue que está no átrio. A onda A é a representação da velocidade e direção das hemácias que são impulsionadas ao ventrículo pela contração atrial. Essas ondas apresentam um momento inicial de aumento de velocidade até atingirem pico máximo e posterior diminuição da velocidade até a linha de base (Snyder et al., 1995; Cohen et al., 1996). A valva mitral, de cães normais, possui pico médio de velocidade de onda E de 91 cm/s e onda A de 63 cm/s. A onda E mitral é maior que a onda A mitral cerca de 1,5 vezes (Abduch, 2004; Cavalcanti et al., 2007a).

O estudo dos fluxos nas valvas atrioventriculares deve ser efetuado na região das extremidades valvares. A movimentação da amostra de fluxo em direção ao anel mitral produz diminuição dos picos de velocidade dos fluxos, diminuição do TDE e aumento da relação E/A (Santilli e Bussadori, 1998).

Na inspiração os picos das ondas da mitral diminuem e os da tricúspide aumentam, na expiração ocorre o inverso. Em humanos, essas variações são menores que 10% para a valva mitral e 30% para a tricúspide, sabe-se que o fluxo mitral é mais fidedigno na avaliação da função diastólica que o fluxo tricúspideo (Cohen et al., 1996).

### 2.2.3 Alterações diastólicas

O relaxamento miocárdico deficiente causa diminuição da pressão diastólica ventricular. A onda E fica com amplitude diminuída, e o TDE aumenta. O pico de velocidade da onda A aumenta, pois a

contração atrial, passa a contribuir mais com a diástole (Cohen et al., 1996; Stepien et al., 2003).

Na evolução normal da doença cardíaca há aumento da pré-carga e da frequência cardíaca por mecanismos compensatórios. Esses aumentos causam pseudonormalização das ondas E e A e do TDE dificultando a identificação do problema (Cohen et al., 1996; Nunes et al., 2004).

A disfunção diastólica, em pacientes humanos, com coronariopatias tem sido bem documentada tanto na manifestação em momento anterior a disfunção sistólica, quanto na explicação de sinais clínicos (Appleton et al., 1993; Cohen et al., 1996; Duval-Moulin et al., 1997; Nishimura et al., 1997; Palecek et al., 2004). Além disso, a senilidade pode causar alteração de enchimento ventricular tanto em seres humanos (Pedone et al., 2004) quanto em cães (Cavalcanti et al., 2007a).

Recentemente o IDM tem sido fundamental na avaliação por ECO em seres humanos (Topol et al., 1998; Jegger et al., 2006). O índice Tei, ou o IDM é um dado que pode ser usado em análise ampla da função cardíaca (Tei, 1995). Sabe-se que a função ventricular esquerda consiste na resultante do enchimento e esvaziamento do ventrículo esquerdo, podendo tanto a função sistólica quanto a diastólica serem analisadas de formas isoladas. Todavia, até o surgimento do IDM, não havia qualquer índice que pudesse quantificar a função ventricular de uma forma global envolvendo tanto a avaliação sistólica como a diastólica (Lee et al., 2002; Salgado et al., 2004). Este índice, baseado exclusivamente no método Doppler, consiste na soma do

tempo de contração isovolumétrica (TCI) (refletindo, portanto, a função sistólica ventricular) com o tempo de relaxamento isovolumétrico (refletindo, por sua vez, a função diastólica ventricular), divididos pelo tempo de ejeção (TE) (relacionado com a função sistólica ventricular), como mostra a Fig. 2 (Silva, 2003). Mesmo sendo um índice muito usado na medicina humana, poucos estudos foram encontrados a respeito do estudo do IDM em cães com IM (Lavine, 2005; Lavine, 2006).

### **2.3 Eletrocardiografia**

A eletrocardiografia convencional (ECG) é um exame que mensura as diferenças de potencial elétrico entre os eletrodos colocados na pele do paciente. O exame de ECG informa sobre o tempo necessário para a condução elétrica atravessar as várias partes do coração durante a despolarização e a repolarização, a voltagem necessária nas despolarizações e na repolarização ventricular, bem como a presença de arritmias (Muzzi e Nogueira, 2007).

Em humanos a identificação do infarto ao ECG é feita utilizando-se 12 derivações, porém depende do tamanho da área infartada e da localização da lesão, um ECG de 12 derivações só é diagnóstico em 40% dos casos. O aumento na altura da onda T é a alteração mais precoce, mas não frequente. Para ajudar a solucionar esse problema utiliza-se o ECG do exercício que propicia um aumento relativo da hipóxia muscular aumentando a detecção do infarto crônico, esse exame consiste da realização de exercício até atingir a frequência cardíaca desejada e a realização imediata do ECG (Topol et al., 1998).

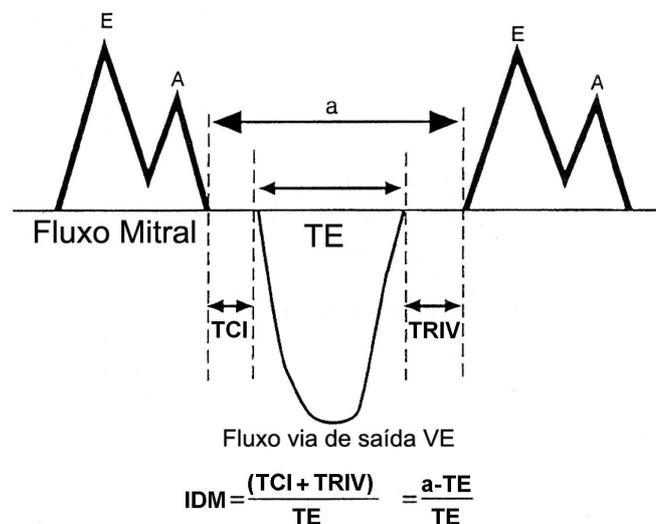


Figura 2. Representação esquemática dos intervalos de tempo no Doppler para cálculo do Índice de desempenho miocárdico (IDM) ou índice Tei. a = intervalo de tempo entre o término e o início do fluxo mitral; TE = tempo de ejeção; TCI = tempo de contração isovolumétrico; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; VE = ventrículo esquerdo.

As células isquêmicas apresentam potencial de ação alterado quando comparado as células normais e isso pode ser observado, principalmente por duas maneiras no ECG de esforço. 1- Durante a diástole as células lesadas apresentam o potencial de ação em repouso menos negativo, resultando no ECG em uma elevação no segmento TQ, e 2 - durante a sístole essas células alteradas se repolarizam mais rapidamente que as normais, portanto se tornam mais negativas antes que as normais, infradesnivelando o segmento ST. Como soma das duas alterações causadas pelo tecido isquêmico temos um grande infradesnivelamento de ST ao ECG (Topol et al., 1998).

O infarto pode predispor o coração a arritmias ventriculares, principalmente por mecanismos de automaticidade anormalmente alterada ou de reentrada miocárdicas (Topol et al., 1996; Bigger, 1998). O mecanismo de automaticidade anormalmente alterada ocorre em miócitos com potencial de membrana em repouso alterados para potencial próximo do limiar

de disparo/contração. A alteração do potencial de membrana em repouso ocorre em miócitos isquêmicos e em alterações iônicas (Waldo e Kaiser, 1973; Bigger, 1998; Pugsley et al., 1999). O mecanismo de reentrada ocorre quando um estímulo elétrico ao sair de uma área cardíaca com condução elétrica retardada (necrose/fibrose) atinge cardiomiócitos fora do período refratário, acarretando em re-excitação miocárdica (Waldo e Kaiser, 1973; Cavalcanti et al., 2006).

As alterações iônicas resultam da morte celular e dos mecanismos reparadores teciduais. Após o evento isquêmico há acúmulo local de resíduos metabólicos como lactato, hidrogênio e dióxido de carbono que lesam as células, além do acúmulo de radicais livres. O acúmulo de sódio se dá por inibição da função da bomba sódio/potássio que é dependente de ATP, portanto há o acúmulo de sódio e água no citosol celular (degeneração hidrópica). Os radicais livres lesam a membrana liberando fosfolípidos que

reduzem a entrada de cálcio no retículo sarcoplasmático e a atividade dos canais de sódio. Portanto há alteração local dos dois principais íons arritmogênicos: o potássio e o cálcio (Dhalla et al., 1996; Pereira, 2006).

De um a dois minutos após o evento isquêmico, devido à diminuição relativa do potássio no citosol, ocorre nos cardiomiócitos: 1- diminuição da fase 0 de despolarização, e 2- diminuição na amplitude e duração do potencial de ação. Esses mecanismos estimulam os circuitos reentrantes e as despolarizações frequentes (Bril, 1996). A influência do potássio na gênese das arritmias é grande, pois o uso de bloqueador dos canais de potássio ATP-sensíveis no pré-infarto causa aumento nos potenciais de ação de repouso dos cardiomiócitos isquêmicos (Spieckerman, 1990; Bril, 1996; Petrich et al., 1996) e o uso do bloqueador dos canais de potássio Dofetilide pode abolir a ocorrência de FV após IM (Al-Dashti e Sami, 2001).

O cálcio, além de suas funções no equilíbrio elétrico da membrana, desbloqueia os sítios de actina permitindo a contração muscular. O metabolismo dos fosfolípidos, a produção de radicais livres e o acúmulo de catecolaminas, causam liberação de cálcio (Hagler e Buja, 1990), e o uso de bloqueador de canal de cálcio diminui as arritmias após isquemia e reperfusão (Brill, 1996). No IM há aumento das catecolaminas circulantes que duplicam os receptores  $\alpha$ -1 (Corr et al., 1991) e aumentam a quantidade dos receptores  $\beta$  nos cardiomiócitos (Maisel et al., 1985), as catecolaminas causam arritmias por aumentar os mecanismos de disparo e o potencial tardio nos cardiomiócitos (Brill, 1996).

### **2.3.1 Eletrocardiografia contínua**

Uma nova eletrocardiografia foi iniciada em 1961 quando Norman J. Holter introduziu um sistema para gravar o

eletrocardiograma (ECG) de um indivíduo durante as suas atividades, por longos períodos de tempo. Este método passou a ser identificado como método de Holter ou eletrocardiografia pelo sistema Holter, eletrocardiografia de longa duração, eletrocardiografia contínua (EC), eletrocardiografia dinâmica ou monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Sosa et al., 1995; Topol et al., 1998).

O advento do EC na medicina veterinária contribuiu para o melhor entendimento das arritmias cardíacas, para o estudo da resposta cardíaca aos fármacos e para diagnosticar cardiopatias. Mas, antes de se efetuar o EC deve-se realizar o exame eletrocardiográfico (ECG) clássico, pois esses exames se complementam (Sosa et al., 1995; Nogueira e Cavalcanti, 2007).

O método mais adequado para avaliar o ritmo cardíaco em cães é o EC. Este exame permite a avaliação do ritmo durante 24 horas, enquanto a eletrocardiografia convencional cerca de 0,2% deste período. Assim, este método permite o reconhecimento do ritmo cardíaco com o animal em diferentes tipos de atividade (sono, exercício, refeição) e, conseqüentemente, sob estados fisiológicos variados (Ware, 2007; Cavalcanti et al., 2009).

Nos momentos de bradicardia, geralmente os miócitos especializados na condução elétrica, disparam estímulo que pode resultar em arritmias repetidas. Portanto, devido ao fato de algumas arritmias iniciarem em momento de grande estimulação parassimpática, é lógico pensar que um exame que é efetuado por 24h, com o animal realizando suas atividades cotidianas, é superior ao ECG clássico no qual o animal fica contido na mesa do ambulatório. Porém, o ECG fornece visão panorâmica do coração em dez vistas diferentes (derivações) não sendo

substituído pelo exame EC (Nogueira e Cavalcanti, 2007).

O EC durante 24 horas é especialmente útil, pois fornece detalhes do ritmo cardíaco do paciente, o número total e o tipo de complexos anormais, assim como o período específico do dia que ocorreram. O clínico avalia as atividades do animal no período de registro e correlaciona o resultado do exame com os sinais clínicos manifestados em cada momento (Nogueira e Cavalcanti, 2007; Cavalcanti et al., 2009; Oliveira, 2009).

O estudo da isquemia miocárdica pelo EC foi possível graças aos avanços tecnológicos conseguidos nos sistemas de gravação com aprimoramentos no registro do segmento ST. Sendo o segmento ST um sinal de baixa resposta de frequência, a sua correta captação e inscrição dependerão da amplitude de frequência dos gravadores, que deverá estar entre 0,05 e 100 Hz (Sosa et al., 1995; Nogueira e Cavalcanti, 2007).

Deverão ser considerados inadequados para o estudo do segmento ST pelo EC os casos que apresentem um dos seguintes elementos: bloqueio completo do ramo esquerdo, síndrome de Wolff –Parkinson-White, e complexos QRS de muito baixa amplitude. Ainda do ponto de vista técnico deverão ser analisados com reservas os casos que apresentem durante a gravação grandes variações na amplitude ou morfologia do complexo QRS, mesmo sendo de natureza postural. Ressalta-se que um EC normal não exclui a doença isquêmica, pela variabilidade dessa lesão (Sosa et al., 1995).

#### **2.3.1.1 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)**

Vários tipos de análise da variabilidade dos intervalos entre as ondas R são fornecidos pelo EC. A variabilidade RR é uma maneira de avaliar o funcionamento do sistema

autônomo cardíaco, alta variabilidade de RR indica um bom funcionamento do coração (Nogueira e Cavalcanti, 2007).

Na medicina humana a variabilidade do intervalo RR fornece informações úteis na definição prognóstica do paciente pós-infarto agudo do miocárdio e do indivíduo com CMD. Porém a variabilidade da FC tem se mostrado de menor utilidade nos cães, principalmente devido à arritmia sinusal fisiológica dessa espécie. Em estudo realizado com cães da raça Dobermann, houve apenas diminuição da variabilidade da FC em animais com CMD avançada (Calvert e Wall, 2001) e mais recentemente a análise por EC demonstrou que as variáveis que melhor detectaram diferença entre cães em diferentes classes da IC (American Heart Association) foram a porcentagem de diferenças maiores que 50 ms entre intervalos RR normais adjacentes (pNN50), o desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame (SDNN) e a média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos (SDNNindex), sendo o pNN50 a única variável que se alterou entre os animais das classes II e III de insuficiência cardíaca congestiva secundária a degeneração mixomatosa da valva mitral (Oliveira, 2009).

#### **2.4 Enzimas musculares creatina quinase (CK) e creatina quinase fração MB (CK-MB)**

A CK catalisa a fosforilação reversível de creatina em fosfocreatina, uma reserva de energia que participa da fosforilação de ADP em ATP, necessário para a contração muscular anaeróbia. As isoenzimas de CK são formadas por dois protômeros, M (músculo) ou B (cérebro). Assim, em humanos, a CK-BB está presente no cérebro, a CK-MM, nos músculos estriados e a CK-MB principalmente no coração. Por sua presença no miócito e atuação na contração muscular, a CK é a enzima mais

sensível para indicar lesão muscular, contudo apresenta meia vida curta. Apenas grandes aumentos nos níveis de CK têm significância clínica, pois injeções intramusculares, ferimentos e decúbito prolongado tendem a causar pequenos aumentos dessa enzima (Cardinet, 1997; Kramer e Hoffmann, 1997).

A fração CK-MB tem sido utilizada na determinação de lesões cardíacas em humanos, causadas principalmente por infarto do miocárdio (Ooi et al., 2000). Em mamíferos domésticos há discrepâncias na distribuição tissular das isoenzimas de CK, sendo que, em cães, intestinos, baço e pulmões têm importância particular na concentração de CK-MB, sendo que a associação desses órgãos representa 85% da atividade total de CK-MB (Aktas et al., 1993, Cardinet et al., 1997). Por isso, a isoenzima CK-MB não é um indicador confiável de lesão cardíaca em cães quando há lesão em múltiplos órgãos, diferente do que ocorre com humanos (Wyatt et al., 1998).

### **2.5 Aspectos anatomohistopatológicos**

Após evento isquêmico miocárdico, sem circulação colateral adequada, há redução no fornecimento de oxigênio e nutrientes induzindo nas células hipotrofia, degenerações (hidrópica e/ou esteatose), necrose e mais tarde fibrose reparadora. Há também aumento do conjuntivo endomísial nas áreas hipóxicas, por mecanismos ainda não esclarecidos. É possível que fique alterada a relação do sarcolema com as proteínas da matriz extracelular na hipotrofia das miocélulas, desencadeando sinais para aumento da síntese de colágeno pelos fibroblastos (Pereira et al., 2006).

As células necrosadas apresentam, além das alterações nucleares, citoplasma com aspecto de substância coagulada. O citoplasma se torna acidófilo e granuloso, gelificado. Nas fases iniciais do processo, os contornos celulares são nítidos, sendo possível a percepção dos aspectos básicos da arquitetura do tecido necrosado. Mais tarde, toda a arquitetura tecidual fica perdida. Macroscopicamente, a área atingida é esbranquiçada, fazendo saliência na superfície do órgão. A zona necrosada é geralmente circundada por um halo avermelhado de hiperemia (Pereira et al., 2006).

### **3. OBJETIVOS**

Tendo em vista a escassez de informações clínicas relativas ao IAM em cães, procurou-se nessa pesquisa:

- Avaliar as características clínicas no infarto de pequena extensão de região apical do VE durante 70 dias.
- Estudar as características eletrocardiográficas em dez derivações ao ECG e aos três canais do exame EC no IAM.
- Avaliar o IAM ao ECO, principalmente aplicação do método 2D no estudo do tamanho do VE e do índice IDM.
- Verificar se há alteração enzimática das enzimas creatinas quinases em cães com IM induzido experimentalmente.
- Avaliar o potencial pró-arrítmico da injeção intramiocárdica, que poderá ser utilizada como via terapêutica cardíaca.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Animais

Foram utilizados 6 cães machos, sem raça definida, com idade entre um e cinco anos, e peso médio de  $10,95 \pm 3,4$  kg, provenientes do centro de controle de zoonoses (CCZ) de Betim/MG. Esses animais foram selecionados a partir de 35 cães, por meio de exame clínico, ECO, ECG e exames hematológicos (hemograma, contagem plaquetária, pesquisa de anticorpos anti-leishmania, glicemia, determinações quantitativas de uréia, creatinina, atividade catalítica da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), lactato desidrogenase, potássio, glicemia, CK e CK-MB). O presente experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal/UFGM em 03/10/2007 sob o número de protocolo 133/2007 conforme mostrado no apêndice 3.

Dentre os animais que foram excluídos, 24 apresentaram sorologia positiva ou indeterminada para leishmaniose nos exames pré-experimento, três desses animais foram adotados no CCZ antes de serem introduzidos na pesquisa e dois animais se tornaram positivos sorologicamente para leishmaniose durante a pesquisa.

Os exames hematológicos citados acima foram repetidos nos dias 30 e 60 do experimento nesses seis animais e estão apresentados no apêndice 2 e na figura 7. Além de que foram avaliados também os exames bioquímicos bilirrubina total, proteína total e albumina, ao dia experimental 60. O número de animais escolhido fornece graus de liberdade no resíduo suficiente para realização das análises estatísticas de EC, ECO, CK e de CK-MB.

### 4.2 Identificação dos animais e critério de inclusão no estudo

Os cães foram identificados em fichas próprias, que continham o nome do animal, sexo, idade, peso corporal, número de ordem e procedência, sendo a comprovação macroscópica sete dias após a indução do IAM (segunda toracotomia) o critério de inclusão do animal no estudo.

### 4.3 Procedimentos cirúrgicos

Os animais receberam cefalexina 20 mg/Kg, endovenoso (IV), trinta minutos antes do procedimento cirúrgico, aplicou-se ainda medicação pré-anestésica (sulfato de morfina<sup>1</sup> 0,3 mg/Kg e cloridrato de tramadol<sup>2</sup> 2 mg/Kg), ambos via intramuscular. A indução anestésica foi realizada com propofol<sup>3</sup> 4 mg/Kg, IV, dez minutos após a medicação pré-anestésica. A manutenção anestésica foi efetuada com isoflurano e todos os animais tiveram o coração eletricamente monitorado<sup>4</sup> durante o procedimento cirúrgico de acordo com Kittleston (1998).

Os animais tiveram a região torácica tricotomizada e foram preparados para execução de cirurgia asséptica. Com o animal anestesiado, foi realizada a toracotomia no quinto espaço intercostal esquerdo com incisão da pele com bisturi, divulsão romba do tecido subcutâneo, incisão do músculo longíssimo dorsal com tesoura, para obter a visualização do músculo serrátil ventral e do escaleno, após a incisão desses dois músculos, também com o uso da tesoura, observavam-se as costelas. Após esse ponto, incisavam-se os três grupos musculares intercostais, com pequena incisão com bisturi no momento de

<sup>1</sup> Dimorf 0,1 mg/mL – Cristália S.A.

<sup>2</sup> Tramal 50 mg – Pfizer S.A.

<sup>3</sup> Diprivan 1% - AstraZeneca S.A.

<sup>4</sup> Miniscope II – Instramed indústria médico hospitalar S.A.

inspiração máxima, sendo que o término da incisão era realizado com tesoura romba, equidistante a quinta e a sexta costelas esquerdas. Após, esses procedimentos, colocou-se gaze umedecida em solução cloreto de sódio 0,9%<sup>5</sup> para o afastamento dos pulmões e visualização do coração. Em seguida, o IM era induzido por ligadura com fio poliglecaprone 25<sup>6</sup> 3-0 da artéria coronária descendente anterior (DA) imediatamente ventral a última ramificação diagonal, de maneira a obstruir o fluxo da DA em seu terço final (dia 1). Para a realização da ligadura da DA, um pouco do tecido miocárdico adjacente e a veia descendente anterior também eram englobadas.

As suturas foram realizadas em quatro planos. No primeiro plano as costelas foram fechadas utilizando fio poliglecaprone 25<sup>5</sup> 0 ou 1 dependendo do tamanho do animal, em pontos simples separados, e de maneira que o último fio a ser fechado ficasse no centro da incisão e sendo efetuado em momento de inspiração máxima. A musculatura local foi suturada com o fio poliglecaprone 25<sup>5</sup> 2-0, com ponto festonado contínuo tentando-se preservar a anatomia. No terceiro plano de sutura suturou-se o tecido subcutâneo em plano simples contínuo com fio poliglecaprone 25<sup>5</sup> 3-0. A dermorráfia foi realizada em pontos simples separados com fio nylon monofilamentar<sup>7</sup> 2-0. Os cães eram mantidos com faixa compressiva torácica até a próxima cirurgia.

Após sete dias, realizou-se nova toracotomia da mesma forma descrita acima, porém no sexto espaço intercostal esquerdo de acordo com o preconizado por Eyster (1993). Nessa segunda toracotomia os animais recebiam cinco injeções de solução de cloreto de sódio 0,9%<sup>4</sup>, com volume de 0,04mL em cada injeção, via

intramiocárdica, em diferentes pontos na área infartada visualizada macroscopicamente, a fim de se testar o potencial pró-arrítmico de tais injeções. Os cães foram mantidos com faixa torácica compressiva até a retirada dos pontos externos, que ocorreu entre 9 a 11 dias. Como protocolo analgésico todos os animais receberam 0,1mg/kg de meloxicam<sup>8</sup>, via oral, a cada 24 horas, dos dias 1 ao 5º e do 7º ao 13º dia, além de 1,5 mg/kg de cloridrato de tramadol<sup>9</sup>, VO, a cada 6 horas, dos dias 1º ao 4º e do 7º ao 12º dia.

#### 4.4 Exploração clínica e metodologia de exames

Foram realizados os exames de acompanhamento ECG, EC, ECO, e das enzimas CK e CK-MB que estão apresentados na Fig. 3.

##### 4.4.1 Exames eletrocardiográficos

O ECG, em dez derivações, e o EC foram realizados segundo recomendações de Tilley (1992) e Mõise e Defrancesco (1995), respectivamente, e nos seguintes momentos: triagem (dia 0) e nos dias 1 (após a indução do infarto), 7 (após a injeção intramiocárdica) e aos 69 do experimento.

Foi realizado o exame eletrocardiográfico convencional (Ecafex ECG40 - Funbec), nas derivações I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V4 e V10 (velocidade de 50 mm/s, 1cm=1mv), como descrito por Tilley (1992) e Kittleston (1998).

<sup>5</sup> Fisiológico Linhamax – Glicolabon S.A.

<sup>6</sup> Monocryl – Ethicon S.A.

<sup>7</sup> Nylon MT20 – Brasuture S.A.

<sup>8</sup> Maxican 2mg – Ouro Fino S.A.

<sup>9</sup> Dorless 12 mg – União Agener S.A.

Dias	Triagem	1	2	3	5	7	17	30	34	51	60	69
Exame ECG												
EC												
ECO												
Exames laboratoriais de rotina												
CK e CK-MB												

Figura 3. Cronologia dos exames realizados. Exames laboratoriais de rotina - hemograma, glicemia, avaliação de anticorpos contra leishmaniose, contagem plaquetária, uréia, creatinina, alanina amino transferase, aspartato amino transferase, potássio, fosfatase alcalina, proteínas totais e albumina.

A injeção intramiocardial ocorreu no dia 7.

O exame de EC foi realizado a partir de adesivos com eletrodos que foram conectados à pele do animal, na região torácica, mediante tricotomia prévia e limpeza da região com álcool a 70% e lixa de água nº 400 para retirar os pêlos e a oleosidade. Os eletrodos foram posicionados nos mesmos locais padronizados para as derivações précordiais, da seguinte forma: eletrodo branco na localização V1, o vermelho em V2, o preto em V4 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 (Cardio flash plus – Cardio’s) ficava acondicionado no bolso lateral de uma “camiseta” usada pelo animal durante todo o exame e o animal recebia colar restritivo elizabetano (Fig. 4). A avaliação foi feita com o animal no Hospital Veterinário da UFMG, na presença de médico veterinário responsável para anotar as atividades no “diário do paciente”, sendo que nesse período o animal passeava e tinha contato visual com diversos cães e também

com gatos. Após o período de 24 horas, os dados registrados no cartão magnético (Flash memory card 64Mb – Cardio’s) foram analisados em software específico (Cardio Smart Institucional CS 550 – Cardio’s).

As arritmias ventriculares, além de quantificadas, foram qualificadas e agrupadas em episódios isolados, pareados, em taquicardias paroxísticas e taquicardias sustentadas (com duração superior a 30 segundos). Além de serem identificados os episódios de bigeminismo, trigeminismo, com sua duração e o número de ciclos cardíacos compreendidos. Pesquisou-se também, a existência de ondas P bloqueadas que foram identificadas para se diagnosticar o BAV de 3º grau e quantificar possíveis episódios de BAV de 2º grau. 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).



Figura 4. Animal nº 2 do presente experimento durante a realização do exame eletrocardiografia contínua. O aparelho era acondicionado no bolso latero-dorsal verde (seta amarela) e os animais recebiam colar restritivo elizabetano durante a realização do exame.

Para o estudo da VFC, foram analisadas as variáveis no domínio do tempo (NNmédio - média de todos os intervalos RR normais do exame, SDNN, SDANN - desvio padrão da média dos intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos, SDNNindex, rMSSD - raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes e pNN50), tanto para as 24 horas de exame, quanto para períodos previamente estipulados, com duração de 4 horas cada, compreendendo momentos de vigília (das 13 as 17 horas do dia de realização do exame) e de sono (das 2 as 6 horas da madrugada).

#### 4.4.2 Ecocardiografia

O acompanhamento por ECO foi realizado na triagem e nos dias 5, 17, 34, 51 e 69. Os

exames ecocardiográficos foram gravados em fitas de vídeo cassete para avaliações posteriores, e as datas dos exames ECO foram escolhidas devido às alterações ecocardiográficas poderem ocorrer a cada 17 dias e as alterações do IM iniciarem-se aos quatro dias. Sendo que o valor individual de cada parâmetro ECO em cada tempo utilizado foi resultado da média de pelo menos três medidas.

Os cães foram tricotomizados do terceiro ao quinto espaços intercostais direitos e esquerdos, na região entre as cartilagens costocodrais e o osso esterno e posicionados em decúbito lateral para a realização do exame ecocardiográfico com aparelho Hewlett Packard - Sonos 100CF (Fig. 5).



Figura 5 – Sala de realização dos exames ecocardiográficos. Aparelho ecoDopplercardiográfico, videocassete (seta azul) e animal 6 do experimento, contido para realização do exame. Os adesivos utilizados para a realização do ECG concomitante ao exame ecocardiográfico estão afixados no animal (setas verdes).

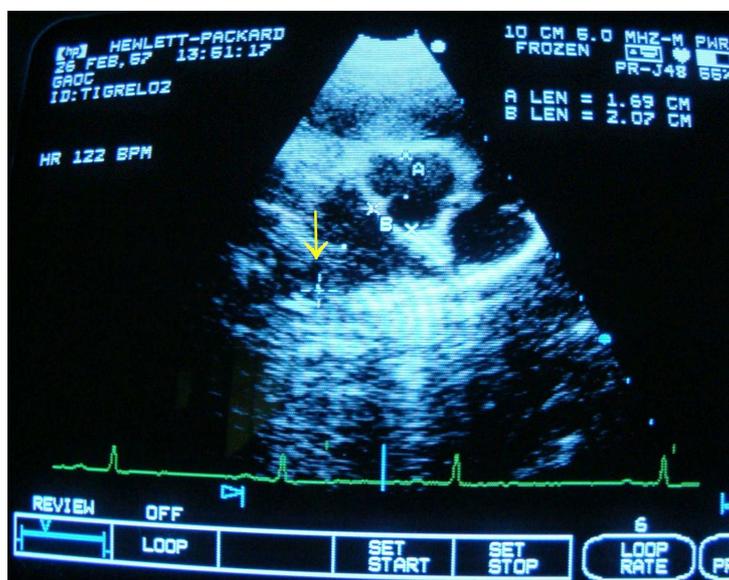


Figura 6. Cão nº 3: Medida do átrio esquerdo (AE) e da raiz aórtica (Ao) do presente experimento. Observar as medidas da raiz aórtica (A) e do átrio esquerdo (B) com os seus respectivos valores, além de uma veia pulmonar (seta amarela).

Para a realização do modo bidimensional seguiram-se as recomendações do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária e do Colégio de Cardiologia Veterinária (Thomas et al., 1993). As imagens foram obtidas com os animais em decúbito lateral, utilizando-se as regiões paraesternais direita e esquerda, do terceiro ao quinto espaços intercostais (janelas acústicas). Foram avaliadas as câmaras cardíacas, a contratilidade miocárdica e a espessura das paredes do VE de maneira subjetiva e numericamente de acordo com o peso do animal (Lombard, 1984).

No modo M realizaram-se as medidas de acordo com as recomendações de Lombard (1984) no corte paraesternal transversal direito ao nível das cordoalhas tendíneas. Ao final da diástole foram obtidas as medidas de dimensão interna do ventrículo esquerdo (DDVE); espessuras da parede septal do VE (SVE<sub>d</sub>) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (PP<sub>d</sub>). Foram medidas no final da sístole: dimensão interna do ventrículo esquerdo (DSVE); espessuras da parede septal do VE (SVE<sub>s</sub>) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (PP<sub>s</sub>).

Após a obtenção das medidas citadas acima, foram calculadas, segundo Boon et al., (1983): porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro ventricular esquerdo (%AD), fração de ejeção (FE), as porcentagens de espessamento sistólico da parede posterior do VE (%PP) e da parede septal do VE (%PS) e as relações PP<sub>d</sub>/DDVE, SVE<sub>d</sub>/PP<sub>d</sub>.

Ao modo bi-dimensional (2D) foram avaliados o volume diastólico final do VE (VDF), volume sistólico final do VE (VSf) e a fração de ejeção pelo método de Simpson (FES) biplanar, no corte 2 câmaras apical. A partir dos cortes apical esquerdo e corte paraesternal transversal direito (Silva et al., 2003).

As medidas de AE e Ao no modo B foram feitas de acordo com Rishnisw e Erb (2000) no primeiro “frame rate” no qual a valva aórtica apresentava-se fechada. A raiz aórtica foi medida em ponto de junção da parede interna da raiz aórtica com as cúspides não-coronária e coronariana direita, até a borda oposta interna da aorta. A medida Ao, foi feita seguindo-se a imagem formada pela comissura das cúspides citadas acima. A luz atrial esquerda foi medida a partir da região da comissura formada pelas cúspides não-coronária e coronária esquerda até a borda interna atrial oposta. Nas imagens de obtenção de AE e Ao foi possível observar a veia pulmonar entrando no AE em posição caudo-lateral, como mostrado na Fig. 6. Posteriormente foi calculada a relação AE e Ao (AE/Ao) de cada exame.

Conforme descrito por Bonagura et al. (1998), em corte apical esquerdo quatro câmaras foram estudados o fluxo da valva mitral, direcionando-se o volume da amostra de fluxo do Doppler pulsado no plano dos folhetos valvares. Analisou-se o tempo de desaceleração da onda E da valva mitral (TDE), o pico de velocidade da onda de enchimento inicial da valva mitral (Em), e o pico de velocidade de enchimento tardio da valva mitral (Am).

A via de saída do VE foi analisada pela posição apical esquerda, via de saída do VE, sendo obtido o fluxo pelo Doppler pulsado e calculado o tempo integral da velocidade (TVI) diretamente pelo aparelho, o tempo de ejeção (TE) e o tempo entre dois fluxos subsequentes da valva mitral (a). O índice de desempenho miocárdico (IDM) foi obtido da subtração do a e TE e dividindo-se o resultado encontrado pelo TE (Bonagura et al., 1998; Silva et al., 2003) como mostrado abaixo na Fig. 7.

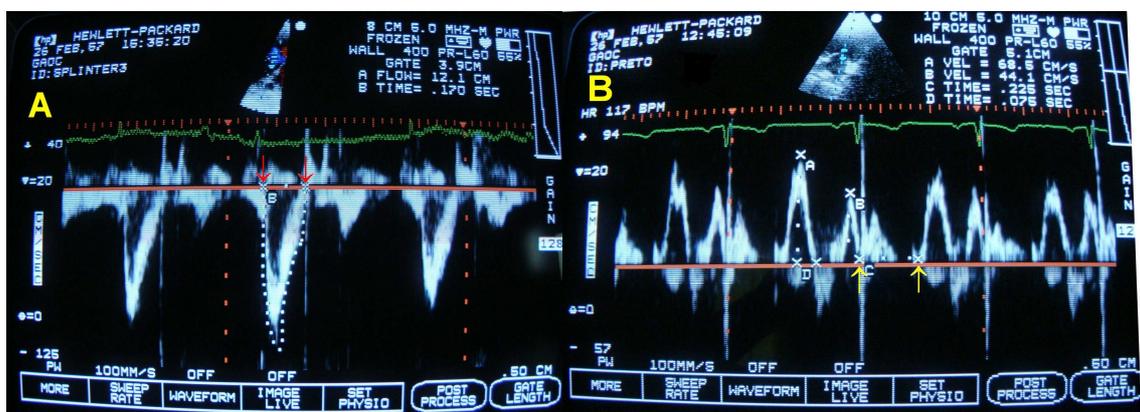


Figura 7. Fotos do exame ecocardiográfico pelo método Doppler, mostrando a avaliação do fluxo da via de saída ventricular esquerda (A) e o influxo do VE (B). A – Exemplo do valor obtido na avaliação do TVI (A FLOW) e do TE (entre as setas vermelhas – B TIME), e B – Exemplo da medida do tempo a (entre as setas amarelas – C TIME), além das medidas Em (A VEL), Am (B VEL) e do TDE (D TIME). As medidas do tempo a de do TE foram utilizados para o cálculo do IDM.

Durante o exame ECO realizou-se acompanhamento eletrocardiográfico no monitor. Os eletrodos foram colocados em membro anterior esquerdo e nos membros posteriores, como citado por Henik (1995). Gravaram-se todos os exames em fitas de vídeo cassete para posteriores avaliações (Fig. 5).

#### 4.4.3 Creatinina quinase

As enzimas CK e CK-MB foram avaliadas a partir de amostras sanguíneas colhidas dos cães a cada seis horas nos três primeiros dias após a realização do IM e repetidas nos dias 7, além dos dias 30 e 60 já citados anteriormente.

As dosagens séricas de creatinina quinase (CK) e de creatina quinase fração MB (CK-MB) foram realizadas por método colorimétrico cinético (Mícron Glass® - São Paulo-SP) em aparelho analisador bioquímico (Cobas Mira –Roche – GMI, Global Medical Instrumentations, Inc. – Ramsey, EUA).

Aos 70 dias pós IM, todos os animais foram eutanasiados com sobredose de duas a três vezes a dose anestésica calculada para cada animal do fármaco tiopental sódico<sup>10</sup> via IV. Macroscopicamente, avaliou-se a área infartada em % da área do ventrículo esquerdo empregando programa computacional (Ps Adobe® Photoshop CS3 extended). Amostras da área do IM foram colhidas, recortadas, fixada em solução de formaldeído 10% tamponada e processadas segundo técnica rotineira: inclusão em parafina. Cortes de 5 µm foram corados pela técnica de hematoxilina eosina (HE) e posteriormente avaliadas por microscopia de luz.

#### 4.5 Análise dos resultados e metodologia estatística

As alterações clínicas, hematológicas, arritmias observadas na tela do aparelho de monitoração cardíaca, as alterações pertinentes observadas ao ECG

<sup>10</sup> Thiopentax 1g – Cristália S. A.

convencional e as arritmias ventriculares detectadas pelo EC foram avaliadas de maneira descritiva.

Os dados quantitativos SVEd, SVEs, PPd, PPs, %PP, %PS, PPd/DDVE, SVEd/PPd, DDVE, DSVE, FE, %AD, Vdf, VSf, FES, Em, Am, relação entre os picos de velocidade das ondas de enchimento do VE (E/Am), TDE, TE, IDM, AE, Ao, AE/Ao, TVI, CK e CK-MB apresentaram-se normais ao teste Kolmogorov-Smirnov, sendo realizada a ANAVA com o teste Dunnett a 5% para esses resultados, com os valores obtidos na triagem como referência.

Os dados quantitativos obtidos pelo exame EC números de episódios de infra-desnivelamento, NNmédia, SDNN, SDANN, SDNNíndice, rMSSD e PNN50 apresentaram-se normais ao teste Kolmogorov-Smirnov, sendo realizada a ANAVA com o teste Tukey a 5% para esses resultados. Sendo que os dados NNmédia, SDNN, SDANN, SDNNíndice, rMSSD e PNN50 foram avaliados do mesmo modo citado acima, no número total, além dos estados de vigília e sono dos animais.

Foram descritas as médias e desvio padrão dos infra-desnivelamentos de ST ao EC e descritas às médias e os números mínimos e máximos das arritmias ventriculares observadas ao EC.

## 5. RESULTADOS

Todos os cães apresentaram sialorréia por até 8 horas após o procedimento cirúrgico da indução do IM (Fig. 8), vocalização por até 1,5 horas (n=3) e apresentaram-se muito apáticos (n=6) nas primeiras 24 horas após o IM. Além disso, três animais apresentaram hiporexia por até três dias após a indução do infarto. Dois dias após a indução do evento anóxico os animais apresentavam-se bem menos apáticos, sendo que após a injeção intramiocárdica não houve sialorréia, vocalização, hiporexia nem apatia extrema. No demais dias do estudo, os canídeos não exibiram sinais clínicos de IC, apresentando-se alertas e bem dispostos ao longo do experimento, além disso, os valores de hemograma e bioquímico avaliados mantiveram-se normais sendo os seus valores médios apresentados no apêndice 2.

As arritmias ventriculares observadas na monitoração cardíaca estão mostradas na Tab. 2 e na Fig. 9, sendo que nos dois cães que apresentaram TV por mais de 5 segundos utilizou-se imediatamente lidocaína<sup>11</sup> 2mg/Kg, IV, com resolução da arritmia. Os complexos ventriculares prematuros (CVP) apresentaram-se monomórficos e negativos a monitoração elétrica cardíaca. Além das arritmias ocorreu aumento da onda T durante as cirurgias e o grande aumento dessa onda ocorria quando ocorriam taquicardias ventriculares em grande quantidade. Todos os animais apresentaram de 1 a 4 CVP no momento exato da ligadura coronária, e essas últimas alterações eletrocardiográficas não estão colocadas nas tabelas por serem previstas (Cavalcanti et al., 2005).

---

<sup>11</sup> Lidojet – União química S.A.



Figura 8. Animal nº 6 apresentando sialorréia intensa (setas), três horas após a indução do infarto miocárdico (1d).

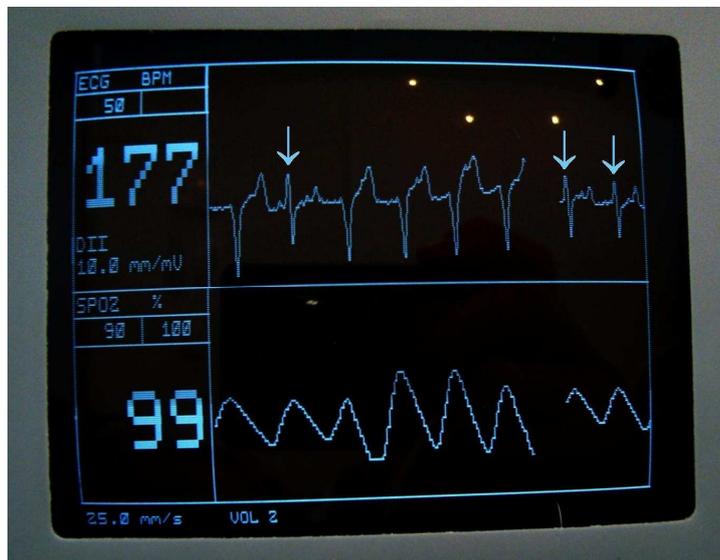


Figura 9. Resultados da monitoração cardíaca e saturação de oxigênio sanguíneo do animal 3 durante a cirurgia de indução do infarto. Nota-se a taquicardia ventricular no traçado de ECG e a presença de três complexos ventriculares normais (setas).

Tabela 2. Alterações observadas na monitoração elétrica cardíaca durante as cirurgias de indução do infarto e de injeção intramiocárdica dos cães desse experimento (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).

Animais	Indução do infarto do miocárdio	Injeção intramiocárdica
1	Nenhuma alteração encontrada	Nenhuma alteração encontrada
2	CVPi, além de episódios de bigeminismo em quantidade discreta	CVPi em quantidade discreta
3	TV com duração maior que 5 segundos	Nenhuma alteração encontrada
4	Nenhuma alteração encontrada	CVPi em quantidade discreta
5	CVPi em quantidade moderada	Nenhuma alteração encontrada
6	Nenhuma alteração encontrada	TV com duração maior que 5 segundos

CVPi- Complexos ventriculares prematuros isolados; TV- Taquicardias ventriculares.

Quanto as alterações observadas ao ECG convencional tem-se, de acordo com as classificações de Kittleson (1998) e Topol et al. (1998):

Cão 1; 1d – onda T de tamanho maior que o esperado (T maior que 25% a altura da onda R) na derivação II (exemplificado na Fig. 10); 7d – presença de fenestração em onda R (derivações II, III, aVF e V1) e supradesnivelamento de 2 mm do segmento ST nas derivações pré-cordias V1 e V2; 69d – mesmas alterações encontradas no 7d.

Cão 2; 69d – supradesnivelamento de 2,5 mm e de 2 mm do segmento ST nas derivações pré-cordias V1 e V2, respectivamente (exemplificado na Fig. 10).

Cão 3; 69d – onda T de tamanho maior que o esperado (T maior que 25% a altura da onda R) na derivação II, além de supradesnivelamento de 2 mm do segmento ST nas derivações pré-cordias V1 e V2.

Cão 4; 69d – onda T de tamanho maior que o esperado (T maior que 25% a altura da onda R) na derivação II, QRS com tempo de 0,06 segundo na derivação II, além de

supradesnivelamento de 2 mm do segmento ST nas derivações pré-cordias V1 e V4.

Cão 5; 1d – presença de um CVP negativo, onda T de tamanho maior que o esperado (T maior que 25% a altura da onda R) na derivação II, supradesnivelamento de 2,5 mm e de 2 mm do segmento ST nas derivações pré-cordias V1 e V2, respectivamente; 7d – onda T de tamanho maior que o esperado (T maior que 25% a altura da onda R) na derivação II, presença de ponto J nas derivações V1 e V2 (Fig. 10) e supradesnivelamento de 2,5 mm do segmento ST na derivação pré-cordial V1; 69d – presença de fenestração em onda R (derivações II, aVR, aVF e V1).

Cão 6; 1d- supradesnivelamento de 2 mm do segmento ST na derivação pré-cordial V1; 7d – presença de fenestração em onda R (derivação II, III, aVR, aVL e aVF), presença de ponto J em derivação II e QRS com tempo de 0,06 segundo na derivação II; 69d – presença de fenestração em onda R (derivações II, III, aVR, aVF e V4), presença de ponto J, QRS com tempo de 0,06 segundo na derivação II e supradesnivelamento de 2 mm na derivação V1 (Fig 10).

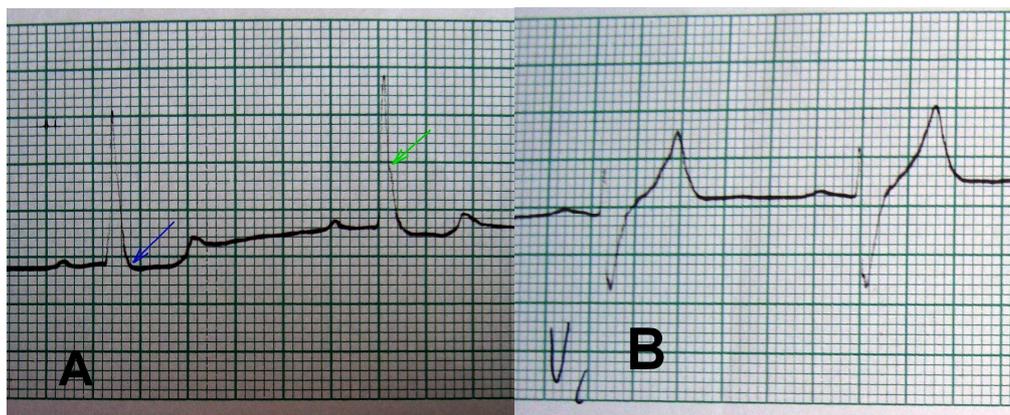


Figura 10. Exemplos de alterações ao ECG observadas no cão 6 deste experimento. A – presença de fenestração de parte descendente de onda R (seta verde) e alteração na angulação do ponto J (seta azul) na derivação II aos 69d, B – supradesnivelamentos de ST na derivação V1 aos 69d.

As médias e as observações extremas (mínima e máxima) a respeito das arritmias

ventriculares observadas ao EC estão apresentadas na Tab. 3.

Tabela 3. Frequência média (mínima - máxima) das arritmias ventriculares encontradas nos cães nos diferentes momentos de avaliação por eletrocardiografia contínua (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).

	CVPi	CV em Bigeminismo	CV pareados	TV
Triagem	0	0	0	0
1d	4196 (90-13371)	333,33 (0-1257)	2551 (0-8955)	7733 (0-15270)
7d	80,5 (0-477)	13 (0-78)	0,17 (0-1)	0
69d	0	0	0	0

CVPi- Complexo ventricular prematuro isolado; CV- complexo ventricular; TV- Taquicardia ventricular. 1d: primeiras 24 horas após a indução do infarto; 7d: primeiras 24 horas após a injeção intramiocárdica; 69d: 69 dias após a indução do infarto do miocárdio.

Os infradesnivelamentos detectados ao exame EC durante o experimento não apresentaram diferença estatística quanto aos diferentes dias de observação, sendo

que alguns dos desvios padrões apresentaram-se maiores que as respectivas médias mostrando a grande dispersão dos dados (Tab. 4).

Tabela 4. Avaliação de infradesnívelamento de ST nos diferentes canais do exame de eletrocardiografia contínua em seis cães com infarto miocárdico (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).

	1d		7d		69d	
	Nº de episódios (média±DP) <sup>A</sup>	Depressão máxima	Nº de episódios (média±DP) <sup>A</sup>	Depressão máxima	Nº de episódios (média±DP) <sup>A</sup>	Depressão máxima
<b>C1</b>	0 ± 0	-	7,5 ± 8,38 <sup>A</sup>	4,6mm	5,5 ± 11,62 <sup>A</sup>	3,8mm
<b>C2</b>	2,88 ± 4,44 <sup>B</sup>	4,3mm	12,83 ± 8,40 <sup>B</sup>	4,2 mm	9 ± 9,51 <sup>B</sup>	3,7 mm
<b>C3</b>	6,66 ± 5,57 <sup>C</sup>	4,5mm	13,67 ± 8,98 <sup>C</sup>	4 mm	7,83±8,28 <sup>C</sup>	3,4 mm

C1: canal 1; C2: canal 2; C3: canal 3; 1d: primeiras 24 horas após a indução do infarto; 7d: primeiras 24 horas após a injeção intramiocárdica; 69d: 69 dias após a indução do infarto do miocárdio; Nº : Número; DP: desvio padrão.

\* Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística ao Teste Tukey 5%.

Os valores obtidos pelo exame EC de sono e no exame total estão exibidos na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo nos estados de vigília, Tab. 5.

Tabela 5- Médias dos valores da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, nos diferentes tempos, obtidas com o exame de eletrocardiografia contínua, em cães infartados experimentalmente (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).

		Triagem	1d	7d	69d
<b>Exame total (24horas)</b>	NNmédia	651,5 <sup>AB</sup>	578,2 <sup>AB</sup>	543,0 <sup>A</sup>	695,2 <sup>B</sup>
	SDNN	226,3 <sup>B</sup>	184,2 <sup>AB</sup>	141,2 <sup>A</sup>	185,5 <sup>AB</sup>
	SDANN	130,3 <sup>B</sup>	79,67 <sup>AB</sup>	68,33 <sup>A</sup>	85,83 <sup>AB</sup>
	SDNNíndice	188,2 <sup>B</sup>	162,7 <sup>AB</sup>	118,5 <sup>A</sup>	160,0 <sup>AB</sup>
	rMSSD	70,17 <sup>A</sup>	199,8 <sup>A</sup>	72,17 <sup>A</sup>	148,3 <sup>A</sup>
	PNN50	54,71 <sup>A</sup>	46,60 <sup>A</sup>	46,33 <sup>A</sup>	57,49 <sup>A</sup>
<b>Vigília (4h)</b>	NNmédia	644,0 <sup>A</sup>	536,0 <sup>A</sup>	539,8 <sup>A</sup>	644,5 <sup>A</sup>
	SDNN	172,0 <sup>A</sup>	126,7 <sup>A</sup>	138,0 <sup>A</sup>	151,5 <sup>A</sup>
	SDANN	80,17 <sup>A</sup>	52,17 <sup>A</sup>	42,67 <sup>A</sup>	58,17 <sup>A</sup>
	SDNNíndice	155,0 <sup>A</sup>	110,3 <sup>A</sup>	127,2 <sup>A</sup>	135,3 <sup>A</sup>
	rMSSD	188,0 <sup>A</sup>	118,2 <sup>A</sup>	174,8 <sup>A</sup>	167,5 <sup>A</sup>
	PNN50	58,73 <sup>A</sup>	32,54 <sup>A</sup>	49,69 <sup>A</sup>	51,33 <sup>A</sup>
<b>Sono (4h)</b>	NNmédia	727,3 <sup>B</sup>	501,3 <sup>A</sup>	572,2 <sup>AB</sup>	690,0 <sup>B</sup>
	SDNN	229,5 <sup>A</sup>	147,5 <sup>A</sup>	135,3 <sup>A</sup>	175,8 <sup>A</sup>
	SDANN	111,0 <sup>B</sup>	65,17 <sup>AB</sup>	40,67 <sup>A</sup>	58,50 <sup>AB</sup>
	SDNNíndice	216,5 <sup>B</sup>	131,8 <sup>AB</sup>	125,2 <sup>A</sup>	161,0 <sup>AB</sup>
	rMSSD	224,8 <sup>A</sup>	142,8 <sup>A</sup>	181,3 <sup>A</sup>	201,2 <sup>A</sup>
	PNN50	58,75 <sup>B</sup>	31,44 <sup>A</sup>	51,69 <sup>AB</sup>	60,36 <sup>B</sup>

NNmédio: média de todos os intervalos RR normais do exame; pNN50: porcentagem de diferenças maiores que 50 ms entre intervalos RR normais adjacentes; 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; 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.

Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística ao Teste Tukey 5%.

Letras iguais na mesma linha representam igualdade estatística ao Teste Tukey 5%.

Aos cortes transversal direito e apical esquerdo foi visibilizada área ovalada hiperecólica na parede livre apical esquerda do VE desde o exame ECO 5d. A partir do exame ECO 17d essa área apresentou-se

também hipocinética e com parede afilada na sístole.

Os dados ecocardiográficos avaliados ao longo de 69 dias em cães com IM induzido estão apresentados na Tab. 6 e alguns apresentaram diferença estatística.

Tabela 6. Valores médios dos parâmetros ecocardiográficos avaliados em diferentes momentos em cães infartados experimentalmente (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).

	<b>Triagem</b>	<b>5d</b>	<b>17d</b>	<b>34d</b>	<b>51d</b>	<b>69d</b>
SVEd	673,3	702,8	677,7	642,7	644,7	646,2
SVEs	896,2	913,0	880,2	889,2	888,0	942,7
PPd	724,3	662,8	693,8	670,2	652,0	688,2
PPs	982,3	886,0	903,8	932,5	882,3	923,3
%PP	36,16	33,73	31,30	40,78	36,67	34,95
%PS	33,98	30,01	30,28	40,94	45,73	44,88
PPd/DDVE	0,238	0,208	0,225	0,210	0,198	0,197*
SVEd/PPd	0,935	1,06	0,978	0,967	0,980	0,945
DDVE	30,43	32,35	32,22	32,27	34,05*	35,02**
DSVE	17,70	19,25	19,35	18,78	21,48*	21,63*
FE	73,83	72,17	71,55	71,68	67,22	69,23
%AD	41,55	40,17	39,70	40,15	36,78	38,42
Vdf	20,80	20,46	22,65	23,45	26,35	29,37**
VSf	6,03	6,24	6,20	6,62	7,64	8,72**
FES	71,17	67,03	71,52	71,30	70,13	70,88
TVI	12,68	11,07	10,83	11,60	11,05	12,04
Em	79,01	68,68	73,08	70,57	67,26	73,98
AM	50,97	48,01	45,25	46,45	42,52	47,43
E/Am	1,59	1,46	1,62	1,53	1,60	1,56
TDE	83,47	79,02	84,72	82,50	82,36	89,30
TE	187,2	189,3	184,3	197,4	191,8	189,2
IDM	0,20	0,25	0,26	0,24	0,40**	0,37*
AE	1,8	1,8	1,71	1,99	1,78	1,81
Ao	1,46	1,46	1,48	1,47	1,52	1,55
AE/Ao	1,22	1,27	1,16	1,42	1,23	1,25

Xd: X dias após a indução do infarto miocárdico; SVEd: espessura da parede septal do ventrículo esquerdo (VE) na diástole (mm); SVEs: espessura da parede septal do ventrículo esquerdo na sístole (mm); PPd: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (mm); PPs: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole (mm); %PP: porcentagem do espessamento sistólico da parede livre do VE; %PP: porcentagem do espessamento sistólico da parede septal do VE; PPd/DDVE: relação da PPd e do diâmetro diastólico do VE; SVEd/PPd: relação do SVEd pela PPd; DDVE: diâmetro diastólico final do VE em mm; DSVE: diâmetro sistólico final de VE em mm; FE: fração de ejeção calculado pelo método de teichholz em porcentagem; %AD: fração de encurtamento da fibra miocárdica calculada pelo método de teichholz; Vdf: volume diastólico final do VE em mL calculado pelo método de Simpson; VSf: volume sistólico final de VE em mL calculado pelo método de Simpson; FES: fração de ejeção calculado pelo método de Simpson em porcentagem; Em: pico da velocidade da onda E mitral (cm/s); Am: pico da velocidade da onda A mitral (cm/s); E/Am: relação das ondas E e A mitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E mitral em ms; TE: tempo de ejeção; IDM: índice de desempenho miocárdico; AE: dimensão atrial esquerda ao modo B (mm); Ao: dimensão da raiz aórtica ao modo B (mm); AE/Ao: relação das dimensões entre AE e Ao; TVI: integral do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo (cm).

Valores diferentes pelo teste de Dunnet à 5% (\*) e a 1% (\*\*) em comparação com a triagem.

Os índices ECO que apresentaram diferença estatística estão apresentados nas Fig. 11 e 12. Sendo que os valores dos dados DDVE,

DSVE e PPd/DDVE foram divididos por 10 para serem apresentados nos gráficos abaixo.

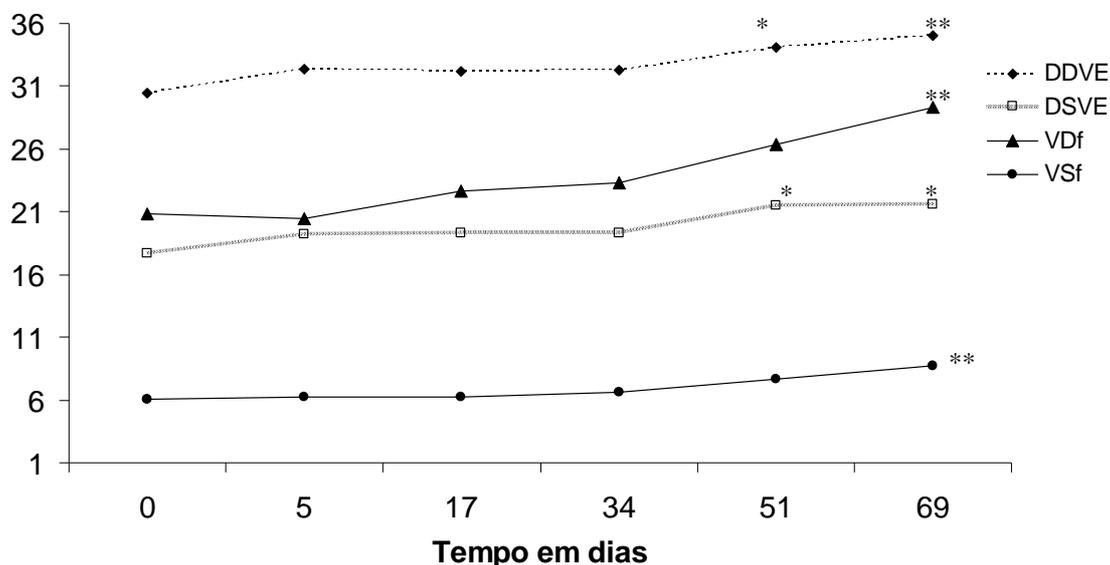


Figura 11. Representação gráfica dos valores médios dos volumes e diâmetros dos índices ecocardiográficos do ventrículo esquerdo DDVE (cmX10), DSVE (cmX10), VDf (mL) e VSf (mL) em seis cães com infarto do miocárdio induzido. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

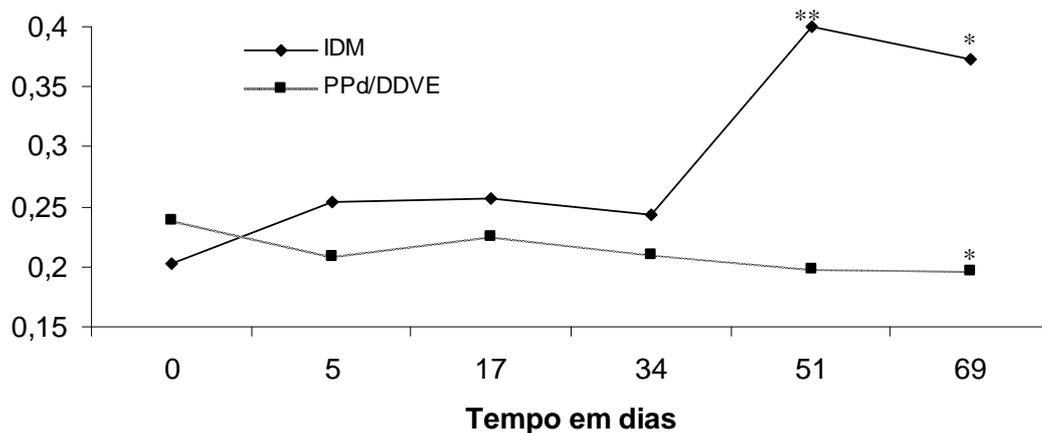


Figura 12. Representação gráfica dos valores médios dos índices ecocardiográficos IDM e PPd/DDVE (X10) em cães com infarto do miocárdio induzido. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

As alterações individuais na função diastólica avaliada pelo ECO ocorreram nas ondas de enchimento do VE e foram: - No dia 5 a velocidade de pico da onda Em

apresentou valor menor que o esperado (47cm/s) e relação E/Am de 0,81 no cão 1, sendo o valor da Em na triagem desse animal de 68,5cm/s. - Velocidade de pico

da onda Em de 56cm/s no exame do dia 17 também observada no cão 1. – O cão 6 apresentou velocidade de pico da onda Em de 55cm/s.

As avaliações enzimáticas de CK e de CK-MB realizadas nos animais apresentaram diferença estatística e estão apresentadas na Tab. 7 e na Fig. 13.

Tabela 7. Valores médios das análises obtidas de creatina kinase (CK) e de creatina kinase fração MB (CK-MB) em diferentes momentos em cães infartados experimentalmente (Belo Horizonte, MG, 2008 e 2009).

Momento	CK	CK-MB	Momento	CK	CK-MB
Triagem	168,4	69,5	48h	1059,0*	375,3*
6h	2276,1**	920,3**	54h	726,7*	373,4
12h	2560,9**	859,8**	60h	483,7*	360,2
18h	2102,5**	682,7**	66h	366,9	343,4
24h	1732,18**	599,6*	72h	298,4	225,1
30h	1685,7**	603,0**	7d	217,9	170
36h	1549,7**	509,7*	30d	187,0	77,8
42h	1383,2**	445,3*	60d	117,8	72,8

Xh- X horas após a indução do infarto do IM; Xd- X dias após o infarto miocárdico.

Valores diferentes pelo teste de Dunnet à 5% (\*) e a 1% (\*\*) em comparação com a triagem.

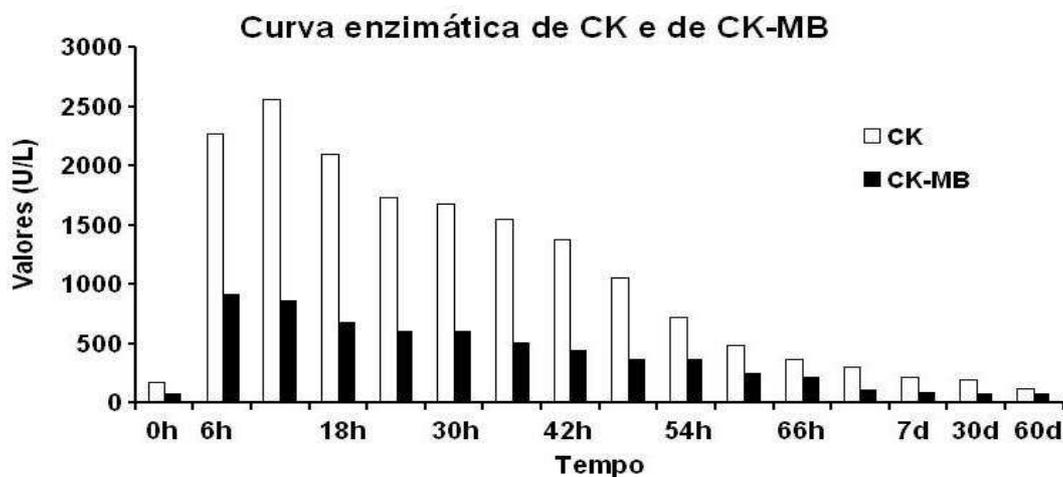


Figura 13. Representação gráfica da avaliação de CK e de CK-MB ao longo do experimento em cães com infarto do miocárdio induzido.

No dia 70, após a eutanásia dos animais, os corações foram coletados e o IM transmural confirmado macro e microscopicamente (Fig. 14). O infarto avaliado macroscopicamente correspondeu a

13,36±5,23% da área externa total do ventrículo esquerdo, ocorreu na região apical se apresentou com coloração brancacenta e a histopatologia identificou substituição de parte do tecido muscular necrosado por tecido fibroso colagénico.

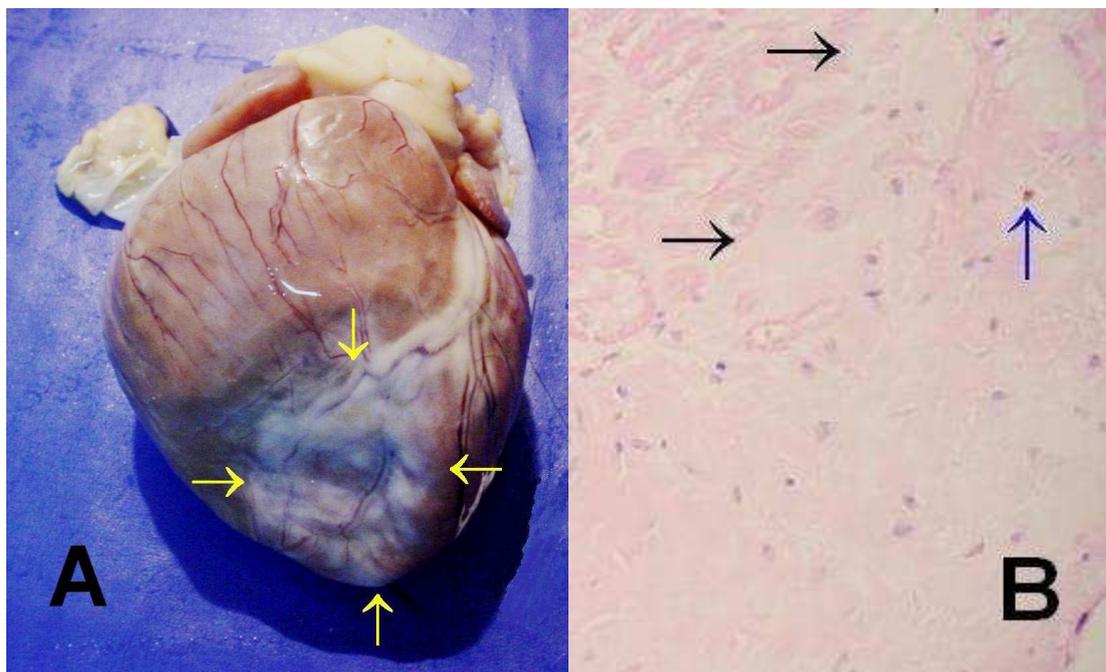


Figura 14. Apresentação macroscópica externa (A) e microscópica (B) da área infartada no cão 5. Nota-se em A: área necrosada com coloração brancacenta (setas amarelas) e em B: região limite (setas pretas) entre o tecido muscular necrosado (acima e á esquerda) e o tecido fibroso colágeno (abaixo e á direita). 100x, HE. Ainda em B é possível visualizar um macrófago com hemossiderina (seta azul).

## 6. DISCUSSÃO

Embora haja relatos de infarto em cães, há escassez na literatura da avaliação dessa afecção, além disso, não foram encontrados trabalhos de avaliação por EC da injeção no miocárdio, que é uma possível via terapêutica cardíaca para a utilização da terapia celular. Portanto, realizou-se esse estudo com a finalidade de se fornecerem importantes dados sobre uma cardiopatia que tem levado a muitas investigações no meio científico (Jegger et al., 2006), além de se obter informações sobre o procedimento da ITM que tem grande importância na administração de células com potencial regenerativo.

Os seres humanos com IM apresentam dor intensa e opressiva no peito que irradia para o braço esquerdo. Entretanto, outros sintomas como “peito pesado” ou “peito

queimando” com irradiação da sensação para a mandíbula, pescoço, ombro, costas ou ambos os braços podem ocorrer. Dispepsia, náuseas e vômitos também são comuns em seres humanos com IM recente (Topol et al., 1998). Sendo que o vômito ocorre mais em infartos de parede inferior e anterior (Ingram et al., 1980; Fuller et al., 2009).

Os sinais clínicos observados nesse trabalho (apatia extrema, hiporexia de grande duração, sialorréia e vocalização) são compatíveis com os sinais clínicos mais comuns apresentados pelos seres humanos. Nas primeiras 24 horas, após indução do IM, os animais apresentaram apatia intensa (n=6) e vocalização (n=3) o que pode ser devido à dor no peito. Acredita-se que a sialorréia apresentada pelos animais (n=6) (Fig. 8) seja devido a náuseas, mesmo que nenhum animal tenha apresentado vômito,

sabe-se que a sialorréia é um sinal de desconforto gástrico/entérico, podendo ser um equivalente ao estímulo vagal e/ou aos sintomas dispépticos observados em humanos (Hall, 2004; Hall e Simpson, 2004). A hiporexia (n=3) apresentada após a indução do IM pode ser devida a dor ou a dispepsia. No pós-operatório da segunda cirurgia (sete dias após a realização da primeira cirurgia) os animais apresentaram-se muito mais alertas e sem apresentar vocalização, apatia extrema, sialorréia e hiporexia, o que induz a idéia de que os sinais clínicos aqui apresentados sejam semelhantes aos descritos em seres humanos com IM.

Durante as monitorações elétricas cardíacas ocorreram arritmias que foram corrigidas farmacologicamente quando fosse necessário, logo essa monitoração foi fundamental no tratamento das arritmias graves no transcirúrgico. Nos procedimentos cirúrgicos 33% dos animais (n=2) apresentaram arritmias ventriculares de forma grave (as TV com duração de pelo menos 5 segundos) que poderiam ter ocasionado óbitos, sendo que em 1 animal ocorreu TV durante a indução do infarto (Fig. 7 e Tab. 2) e no outro durante a segunda cirurgia. Em ambos os casos foi realizado tratamento eficaz com lidocaína<sup>10</sup>, da mesma maneira citada acima.

Na cirurgia de indução do infarto todos os animais apresentaram de 1 a 4 CVP no momento da ligadura da coronária descendente anterior. De 3 a 30 minutos após a ligadura da coronária DA, 3 animais (50%) apresentaram arritmias ventriculares, sendo que os dois animais que apresentaram as arritmias de forma mais grave receberam lidocaína<sup>12</sup> IV, 2 mg/kg. o que resultou na resolução das arritmias apresentadas. Os CVP que ocorreram no momento da ligadura eram esperados, pois a lesão causada pela introdução de agulha leva a

batimentos ectópicos prematuros (Topol et al., 1998; Cavalcanti et al., 2005; Ware, 2007). No momento da segunda cirurgia, dois animais (33%) também apresentaram poucos CVP e apenas no momento da injeção, sendo esses CVP explicados da mesma maneira acima.

Durante a segunda toracotomia, o cão 5 apresentou taquicardia ventricular (TV) com duração de 7 segundos, sendo que essa alteração ocorreu imediatamente após a avaliação/manipulação da área infartada com gaze. De acordo com a literatura consultada (Waldo e Kaiser, 1973; Bigger, 1998; Pugsley et al., 1999) sabe-se que a área infartada apresenta condução retardada e o tecido adjacente apresenta condução lateralizada o que causa circuitos reentrantes na borda do IM, portanto é possível que a manipulação cardíaca nesse animal tenha desencadeado CVP que levaram a TV por circuitos reentrantes.

Além dos circuitos reentrantes, a isquemia causa alteração no potencial de ação de membrana em repouso o que deve ter sido foco inicial para as arritmias ventriculares vistas na monitoração do animal durante a cirurgia de indução do IM, e esses focos arrítmicos podem achar áreas propícias (infartadas) para a formação de circuitos reentrantes conforme descrições de Waldo e Kaiser (1973) e Pugsley et al. (1999).

Durante as cirurgias a onda T do eletrocardiograma aumentou de maneira brusca no momento das arritmias ventriculares, mas ocorreu aumento discreto desta onda no início das cirurgias. O aumento da onda T nesses casos foi devido à hipóxia, sendo que quando se realiza procedimento anestésico ocorre aumento discreto dessa onda (Ware, 2007). Além disso, de acordo com Topol et al. (1998) o aumento da onda T é um achado comum nos seres humanos com IM de fase inicial. Esta onda do ECG é a primeira grande deflexão após o complexo QRS e representa

---

<sup>12</sup> Lidojet – União Química S.A.

o período de repolarização ventricular. Inúmeras condições como hipóxia do miocárdio, distúrbios hidroeletrólíticos, procedimento anestésico, bloqueios de ramo, aumento ventricular, doenças metabólicas podem elevar a amplitude da onda T. Mesmo com o fato da onda T alta poder ser um achado eletrocardiográfico, quatro dos seis cães apresentaram aumento da referida onda, mas provavelmente por razões diferentes. De acordo com a literatura, sabe-se que o aumento da onda T devido ao IM em cães ocorre apenas nas primeiras horas após o evento isquêmico e que o aumento ventricular pode causar aumento dessa onda (Tilley, 1992; Kittleson, 1998). Apenas os cães 1 e 5 apresentaram o aumento dessa onda no dia 1 (dia do infarto), sendo que o cão 5 apresentou esse aumento também no dia 7, portanto, nos cães 1 e 5 do presente experimento, o aumento dessa onda pode ser devido ao infarto e a anestesia. Já nos outros dois cães (3 e 4) o aumento da onda T ocorreu no dia 69, o que pode representar aumento cardíaco, principalmente quando associado ao aumento de duração do complexo QRS como visto no canídeo 4.

O ECG não é o método de escolha para a avaliação do tamanho cardíaco, porém pode fornecer indicativos importantes (Kittleson, 1998). O aumento na duração do complexo QRS sugere aumento ventricular (Tilley, 1992; Ware, 2007) e foi identificado em dois cães do presente experimento (4 e 6). O cão 6 apresentou essa alteração nos dias 7 e 69 e o cão 4 apenas no dia 69. Mesmo sendo improvável que o ECG tenha detectado esse aumento tão precocemente nesse animal, pode ser que o aumento da duração do complexo QRS tenha acontecido em virtude do aumento ventricular. Já a avaliação nos cães 4 e 6 ao ECG do dia 69, que mostrou grande duração do QRS parece mesmo indicar aumento ventricular, pois concomitantemente ocorreu aumento da

onda T ao ECG e aumento do VE ao ECO (Tab. 6).

Em humanos, a presença de fenestração em onda R nas derivações précordiais é mais sensível na detecção de infarto anterior do que a presença de onda Q, porém, segundo Topol et al. (1998) menos específica. A presença de fenestração em onda R do ECG de cães pode ocorrer no IM (Liu et al., 1986) ou não apresentar significado clínico (Tilley, 1992). Essa fenestração ocorreu em metade dos animais nos momentos 7d e 69d, está ilustrada na Fig. 10, além de ser observada nas derivações précordiais V1 e V4. A presença de fenestração de onda R em précordiais pode ser útil na identificação do IM de parede anterior de maneira semelhante ao que acontece nos seres humanos.

A prevalência de fenestração em onda R nos animais desse experimento foi de 50%, contudo em estudo retrospectivo, dos sete animais com infarto que realizaram ECG apenas um apresentou tal alteração em onda R (Liu et al., 1986) e isso pode ser devido a: (a) falta de avaliação sistemática da onda R, (b) A referida fenestração não ter sido citada como alteração por ser um achado relativamente comum ao ECG de cães e (c) a sensibilidade diferente entre os diferentes aparelhos que executaram o exame causaram falha na identificação de tal alteração no experimento de Liu et al. (1986).

A onda Q presente nos ECG corresponde à despolarização septal do VE e quando apresenta grande amplitude pode indicar IM (Topol et al., 1998). Fuchs et al. (1982) ao selecionarem pacientes humanos com IM por cinecoronariografia, observaram que a associação do desenvolvimento da onda Q e a elevação de segmento ST é sugestiva de obstrução da artéria coronária DA. Porém, estudos em seres humanos realizados por Peixoto et al. (1984) e Park et al. (2009) com doença coronariana isquêmica

mostram alta correlação da alteração de onda Q ao ECG com FE baixas. Ainda, há estudo que não correlaciona a baixa função sistólica ao ECO com a presença de onda Q após o IM (Nagase et al., 1998). No presente experimento, o infarto foi realizado na coronária descendente anterior, porém não houve aumento da onda Q nos ECG realizados e isso talvez tenha ocorrido devido ao IM ter sido induzido no final da coronária DA, ou pelo fato dos índices da função sistólica ao ECO permanecerem normais durante todo estudo, como visto na Tab. 6. Acredita-se que mais estudos são necessários tanto em humanos quanto em cães para saber se os índices sistólicos ecocardiográficos são correlacionáveis à detecção de onda Q aumentada ao ECG e se o IM realizado em região final da coronária DA realmente não causa aumento dessa onda ao ECG de canídeos.

A junção que ocorre do final do complexo QRS com o início do segmento ST é chamada ponto J, corresponde ao início da repolarização ventricular e deve apresentar ângulo de aproximadamente 90° (Tilley, 1992; Topol et al., 1998). Alteração no ângulo dessa junção foi observada em dois animais (5 e 6) nos dias 7 e 69 (Fig. 10), não sendo encontrada descrição dessa alteração em cães na maioria dos trabalhos pesquisados (Liu et al., 1986; Driehuys et al., 1998; Falk e Jönsson, 2000), porém foi encontrada em um relato de caso de cão com IM secundário a um trombo (Almeida et al., 2007). Essa anormalidade ocorre comumente em seres humanos com doença isquêmica (Topol et al., 1998) e pode estar sendo subnotificada, já que o único caso registrado na veterinária (Almeida et al., 2007) foi detectado por colega veterinário que também é cardiologista humano\*. Porém, de qualquer maneira, a alteração no ponto J é menos importante na detecção do IM do que as outras anormalidades ao ECG que foram citadas nesse trabalho.

---

\* Comunicação pessoal.

Nenhum animal desta pesquisa apresentou insuficiência cardíaca congestiva ou veio a óbito devido às arritmias do pósinfarto imediato, mesmo sem receber terapia específica. Sabe-se que as arritmias ventriculares, principalmente a taquicardia ventricular (TV) causam cerca de 60% das mortes na primeira hora após o IM (Topol et al., 1998). Ao exame de EC todos animais do presente experimento apresentaram TV nas primeiras 24 horas após o IM, como visto na Tab. 3. Hubka e colaboradores (2006) estudaram as arritmias em cães três dias após a indução do IM por EC. Eles encontraram, aparentemente, menor quantidade de CVP isoladas (mínimo 0 e máximo de 4789 de episódios durante oito horas) do que no presente estudo (mínimo 90 e máximo de 13371 de episódios). Esse fato pode ser devido ao EC ter sido utilizado após o momento de maior frequência das arritmias ventriculares e pela menor duração dos exames realizados por esses autores, quando comparados com o atual estudo.

Em estudo retrospectivo de IM em pequenos animais, observou-se que cinco cães que vieram a óbito súbito e inexplicável apresentaram TV ao ECG, sendo o IAM posteriormente confirmado (Driehuys et al., 1998). Além disso, em estudo realizado com cães infartados experimentalmente, 22 dos 42 animais analisados vieram a óbito devido à fibrilação ventricular durante o protocolo experimental de infarto e reperfusão (Lefkowitz et al., 1988). Mesmo sabendo-se que a reperfusão é fonte de arritmias (Topol et al., 1998) deve-se assistir a cães com IAM e arritmias ventriculares graves.

Nas análises de EC do presente experimento, 67% (n=4) dos animais apresentaram TV, sendo que entre 2 e 12% dessa arritmia ocorreu de forma sustentada, não havendo ocorrência de TV após a injeção intramiocárdica. As arritmias ventriculares observadas ao EC estão

ilustradas na Tab. 3. Importante mostrar que ao ECG realizado no momento do infarto (1d) e no dia da injeção intramiocárdica (7d) mostrou apenas um CVP em um animal no 1d, o que não refletiu a gravidade das arritmias que ocorreram quando na monitoração por EC durante 24 horas. Esse achado poderia ocorrer já que o ECG acompanha apenas 0,2% das 24 horas que um dia é composto e o animal é contido em cima de uma mesa (Cavalcanti et al., 2007b; Ware, 2007).

Segundo Topol et al (1998) a observação de alteração de ST depende da localização do infarto e da porção do miocárdio acometido, e a quantidade de ECG realizados e a quantidade de derivações influenciam na constatação dessa alteração. Além das arritmias ventriculares, ocorreram supradesnívelamento de ST no ECG de todos os animais em algum dos exames, geralmente presente nas derivações pré-cordiais V1 e V2 aos 69 dias. Em cães com IM a observação de supradesnívelamento de ST ao ECG é pouco descrita. Na literatura pesquisada apenas um cão em estudo retrospectivo (Liu et al., 1986) e um relato de caso (Almeida et al., 2007) evidenciaram essa alteração, ambas na derivação II do ECG. O presente estudo observou o supradesnívelamento nas derivações pré-cordiais V1, V2 e V4 com predomínio da V1, seguido da V2 e com apenas uma ocorrência na derivação V4, como mostrado na Fig. 10. No IM anterior de seres humanos (IM localizado na DA) a derivação V2 é a mais sensível na detecção dessa afecção (Topol et al., 1998), no presente estudo as derivações V1 e V2, foram mais capazes de indicar o IM e apresentam localização semelhante a derivação V2 dos seres humanos, já que ambas estão localizadas próximas ao externo.

Já ao EC o desnívelamento de ST foi, aparentemente mais frequente que na avaliação ao ECG, ocorrendo em 67% dos

animais no 1d, em 83% dos animais aos 7 dias e 67% no 69d, contra 33, 33 e 83% respectivamente aos dias 1, 7 e 69 na avaliação por ECG. A frequência dessa alteração ocorreu sem diferença estatística na comparação entre os dias avaliados, provavelmente devido a grande variação de apresentação em 24 horas (Tab. 4), sendo a mediana de apresentação de 7,5, 30 e de 12,5 episódios, para as avaliações 1d, 7d e 69d respectivamente, portanto, aparentemente maior na avaliação do dia 7. O fato do EC ser mais sensível do que o ECG na identificação das alterações de ST é devido ao exercício físico aumentar a identificação do infarto (Topol et al., 1998), e os animais passeavam e passavam por situações de altas frequências cardíacas (FC) enquanto eram submetidos ao exame EC.

Nesse estudo, as situações nas quais foi mais detectado infradesnívelamento de ST foram no momento de colocação do aparelho e quando os cães passeavam. Para evitar danificações no aparelho de EC os animais recebiam durante o exame colar restritivo elizabetano, o que causava agitação nos animais nos dias 1 e 69. Todavia, em estudos realizados por Yamada e Tokuriki (2000) e Cavalcanti et al. (2007b), demonstraram que não há diferença na FC média avaliada por EC entre os cães que utilizam e os que não utilizam o colar elizabetano, e isso deve ter ocorrido pelo grande tempo de análise (24 horas) ocultar a agitação inicial provocada pela colocação do colar de restrição. No exame realizado no dia 7 os canídeos já estavam com colar restritivo, assim, é muito provável que a manipulação do animal no momento da colocação do aparelho cause nervosismo e conseqüentemente desníveis de ST. Além do momento de colocação do aparelho, quando os animais passeavam, eles se exercitavam e tinham contato com outras espécies animais o que aumentava a FC, por isso os muitos momentos de FC alta e de alteração de ST ocorriam nos

horários de passeio anotados nas fichas individuais dos cães.

O estudo da variabilidade cardiovascular em seres humanos portadores de IC, tem revelado o enorme potencial dos parâmetros de variabilidade como marcadores de risco de eventos arrítmicos graves e de mortes cardíacas associadas à IC (Szabo et al., 1997; La Rovere et al., 2003; Kuch et al., 2009). No domínio do tempo, uma redução da variância ou do desvio padrão dos intervalos RR sucessivos, é indicativa de modulação vagal diminuída, o que ocorre na IC. (Kleiger et al., 1987; Farrel et al., 1992). Um estudo com cães infartados experimentalmente mostrou que a variabilidade da FC aumentava após aplicação de  $\beta$ -bloqueador apenas no grupo não infartado (grupo sham), porém esse estudo foi realizado com ECG e apenas a variabilidade dos desvios padrões e os coeficientes de variação foram estudados (Adamson et al., 1994), assim nenhum estudo da variabilidade da FC ao EC em cães com IM foi encontrado na literatura.

Trabalhos publicados por Krüger et al. (1997) e Tobaldini et al. (2009), em que ratos foram infartados e houve acompanhamento da VFC, não mostraram alteração na VFC no domínio do tempo ou da frequência, provavelmente devido a grande variabilidade interindivíduos. Diminuição da variabilidade da FC, tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência, é uma característica consistente da IC (Topol et al., 1998). No presente experimento ocorreu diferença estatística da variabilidade da FC no exame total e durante o sono e não ocorreu diferença estatística no período de vigília, na comparação entre os diferentes tempos como mostra a Tab. 5.

Sabe-se que em indivíduos saudáveis a VFC é maior no período noturno devido à diminuição do estímulo simpático e aumento do parassimpático (Burger et al.,

1999; La Rovere et al., 2003) e Oliveira (2009) observou que os melhores períodos para avaliação da VFC em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral são o exame total e o período de sono, justamente os que apresentaram diferença estatística no presente experimento.

Porém, ao observar os resultados do presente experimento nota-se que as menores variabilidades ocorreram nos dias de realização das cirurgias quando comparadas com o dia 69, dia esse que deveria apresentar menor variabilidade pela evolução da doença cardíaca e provável IC. Portanto, a IC não foi percebida clinicamente nem ao exame de EC e as diferenças estatísticas observadas entre os dias 1 e 7 quando comparadas com os valores obtidos na triagem e ao dia 69 dos índices do exame total: NNmédica, SDNN, SDANN e SDNNíndice e dos índices avaliados durante a madrugada: NNmédica, SDANN, SDNNíndice e PNN50. De maneira geral, acredita-se que foram devidos principalmente ao maior estímulo simpático proporcionado pelo estresse cirúrgico e pela dor após a cirurgia, e podem ser vistos na Tab. 5.

No ECO a região da parede do VE sem irrigação apresenta movimentação anormal e não se espessa durante a sístole. Sendo que a alteração regional sistólica segmentar é muito mais importante do que a redução da motilidade para o diagnóstico de doença coronária, já que uma determinada parede isquêmica, que pouco se espessa, pode apresentar motilidade normal se for tracionada por outra parede contígua normal ou hipercinética. Além disso, a parede com redução da irrigação pode se apresentar hipercinética nos primeiros dias após o IM (Morcef, 1996; Topol et al., 1998). No presente trabalho, observou-se pequena região da parede livre apical do VE com afilamento sistólico e hipocinética em todas as avaliações por ECO após a

indução do IM, além dessa mesma área também ter se apresentado hiperecogênica no exame ECO do dia 5, portanto condizente com IM de parte final da DA (Weber et al., 1996).

A primeira alteração de remodelamento que ocorre ao ECO é a dilatação da câmara, secundário ao aumento da pressão ventricular interna o que pode ser visualizado na Tab. 6 e na Fig. 11. O diâmetro aumentado das câmaras cardíacas induz a um aumento na espessura das paredes livre e septal, caracterizando a hipertrofia excêntrica, além disso, também ocorre movimentação aumentada da parede saudável na tentativa de compensar a falha segmentar funcional (Weber et al., 1996; Topol et al., 1998). No presente estudo os índices SVE<sub>d</sub>, SVE<sub>s</sub>, PP<sub>d</sub>, PP<sub>s</sub> não se alteraram (Tab. 6), o que poderia acontecer, pois a hipertrofia é secundária à dilatação cardíaca, porém depende do tamanho da área infartada (Topol et al., 1998). Adicionalmente, é de conhecimento que a hipertrofia ventricular em seres humanos só ocorre em infartos que ocupam no mínimo 20% da área do VE, sendo mais prováveis em áreas maiores que 30% (Dhalla et al., 1996), portanto, é muito provável que as paredes do VE desse experimento não hipertrofiariam mesmo com aumento do tempo experimental, pois a área infartada média desse estudo foi de 13,36% da área do VE (Fig. 14).

Não houve alteração do índice PP<sub>d</sub>/SVE<sub>d</sub> mostrando regularidade na relação entre as espessuras septal e de parede livre ao longo desse experimento. Porém percebeu-se diminuição significativa do índice PP<sub>d</sub>/DDVE (Tab. 6 e Fig. 12), o que pode ter três explicações: 1- afilamento da parede livre na diástole ao longo do experimento; 2- dilatação diastólica da câmara ventricular esquerda ao longo do experimento; e 3- as possibilidades 1 e 2 ocorreram conjuntamente. Como exibido na Tab. 6, a PP<sub>d</sub> não se afilou ao longo desse estudo e o DDVE teve aumento detectado

estatisticamente, logo pode-se concluir que a possibilidade 2 é a mais concreta. Portanto nesse estudo ocorreu dilatação sem espessamento das paredes livre e septal do VE, e isso aconteceu pelo fato da área infartada ser pequena e/ou a dilatação ocorrer anteriormente à hipertrofia ventricular ou devido ao curto tempo de estudo (70 dias) (Weber et al., 1996; Topol et al., 1998).

Segundo Morcef (1996), já que as paredes saudáveis recebem estímulos neuroendócrinos de aumento de contração para compensar a pressão ventricular aumentada no IM, espera-se que a porcentagem de espessamento sistólico aumente. Porém a %PP e a %PS não se alteraram estatisticamente, mas percebeu-se um aparente aumento da %PS ao longo do experimento, principalmente aos 34d, 51d e 69d, o que pode ser devido a evolução da doença (Tab. 6).

O IM causa alteração segmentar enquanto que as cardiopatias em pequenos animais são alterações miocárdicas mais globais, como a degeneração mixomatosa crônica de valva mitral e a cardiomiopatia dilatada (CMD). Por isso existem índices mais fidedignos na avaliação por ECO de cada afecção (Topol et al., 1998; Ware, 2007). A diminuição dos índices sistólicos como FE, %AD e FE calculada pelo método de Simpson (FES) ocorre nas fases avançadas do remodelamento cardíaco e estão ligadas aos piores prognósticos (Morcef, 1996). No presente trabalho não houve diferença estatística dos valores desses índices sistólicos nos tempos avaliados, possivelmente pelo tempo de experimento ser curto ou pela área infartada não ser tão grande.

A FE calculada pelo método de Teichholz é bem correlacionada (r de 0,79 à 0,88) com medida de ventriculografia por porta de equilíbrio de radionucleotídeos e indicada por Sisson et al. (1989) e Abduch (2004),

para a avaliação de corações com aumento ventricular esquerdo ou alteração de contratilidade homogênea. A FE apresenta maiores valores nas raças pequenas e menores nas raças gigantes. Koch et al. (1996) encontraram valores de 57 % na raça Terra Nova e 48 % na raça Dogue Alemão. As raças Schnauzer miniatura e Beagle apresentam valores médios de 75 e 77 %, respectivamente, segundo relatado por Crippa et al. (1992) e Silva (2005). A FE é um índice de função sistólica muito utilizado na rotina ecocardiográfica veterinária e é calculado a partir do modo M (Kirberger, 1991; Knight, 1997; Ohara e Aguilar, 2003). Porém, apenas um local pequeno e específico do miocárdio é estudado, sendo menos usado na medicina humana quando comparado a medicina veterinária, principalmente devido ao IM ser mais comum nos seres humanos. No atual experimento, os valores médios das FE mantiveram-se dentro dos valores de referência para a espécie (Lombard, 1984) e não se alteraram estatisticamente como ilustra a Tab. 6.

A %AD também utiliza o cursor do modo M para avaliação do mesmo local específico do miocárdio no qual a FE é obtida, portanto apresentando a mesma limitação da FE em corações que deveriam ser avaliados de maneira mais ampla. Mas, mesmo assim é um índice muito importante e o principal indicador da hipercinesia ventricular, alteração que pode ocorrer nos casos de IM. A % $\Delta$ D é um índice sistólico de contratilidade miocárdica do VE que se correlaciona bem com medidas invasivas e depende da pré e da pós-carga. A maioria dos trabalhos obtém índices médios de 30 a 45 % (Boon et al., 1983; Lombard, 1984). Há tendência de cães de raças pequenas apresentarem valores mais altos (40 e 42 % nas raças Beagle e Schnauzer miniatura, respectivamente) (Crippa et al., 1992; Silva, 2005), do que as raças gigantes (25 e 28 % para as raças Dogue Alemão e Greyhound, respectivamente) (Snyder et al., 1995; Kock

et al., 1996). No presente estudo, obtiveram-se valores dentro dos padrões da espécie e não houve mudança significativa ao longo do experimento (Tab. 6).

Em estudos comparativos entre as diversas técnicas de avaliação ecocardiográfica do volume do VE mostram que a mais fiel é a que utiliza o método de Simpson, mesmo assim há tendência de subestimar o volume da cavidade do VE ao ECO, quando comparado com a angioventriculografia (Carr et al., 1979; Schbuttger et al., 1982). Uma razão para esta subestimação é que na medida da área do VE pela angiografia o limite externo da cavidade é aquele traçado pelo contraste, incluindo as trabeculações, já que o contraste penetra nelas. No ecocardiograma, o limite externo é a própria trabeculação, tendo em vista que o ultrassom irá refletir-se nessa estrutura (Morcef, 1996).

Neste trabalho o método avaliado ao modo M mostrou diferença estatística mais precoce (aos 51d) que o método de cálculo de volume medido a partir do modo B (Tab. 6) e três possíveis explicações cabem nesse caso: 1- Maior familiaridade do ecocardiografista às mensurações efetuadas ao modo M, realizando medidas mais precisas, 2- Dificuldade encontrada para avaliar a medida H ao modo B, por dificuldade de visibilização do ápice cardíaco em alguns cães, o que pode ter levado a medidas menos precisas e 3- Ao contrário do esperado, a avaliação ao modo M (Teichholz) é mais eficaz em mostrar dilatação precoce do VE do que o modo B (Simpson) em cães com IM de terço final da DA.

De acordo com Ware (2007), a CMD é considerada a doença cardíaca mais comum de cães de raças grandes e cursa com diminuição dos índices da função sistólica. Porém é possível que parte desses animais apresente arteriosclerose, principalmente do tipo hialina acarretando em isquemia,

dilatação cardíaca, diminuição dos índices sistólicos e IC congestiva (Falk e Jönsson, 2000). Os estudos em cães mostram que 77% dos animais que exibiram IM apresentavam mais de 15 Kg (Falk e Jönsson, 2000) ou eram de raças grandes (Driehuys et al., 1998). Esses animais vinham a óbito por causas cardíacas ou durante o procedimento anestésico e apresentavam infartos pequenos ao exame patológico (Falk e Jönsson, 2000).

No estudo de Falk e Jönsson (2000) dentre os 65 animais avaliados 16 tiveram morte súbita, 14 (87%) apresentaram arteriosclerose hialina, um animal com arteriosclerose mista e apenas um com arteriosclerose fibromuscular. A avaliação ecocardiográfica desse estudo identificou 18 animais (de 24 avaliados por ECO) com diminuição na %AD com valores entre 15 e 30%, sendo o valor médio de 22%. Portanto, na rotina clínica, os cães apresentando IM podem vir a óbito subitamente, além disso, apresentam valores da %AD um pouco menores que o esperado para a espécie, porém maiores que nos animais portadores de cardiopatia dilatada (%AD entre 8 e 25%) (Boon et al., 1983). Desta forma, os dados obtidos nesta pesquisa, se constituem em uma contribuição científica para a identificação do infarto com diferentes ferramentas cardiológicas. Contudo não se sabe se os achados de Falk e Jönsson (2000) são regionais ou se o diagnóstico é que está sendo mal executado na veterinária.

A diástole é composta de duas fases: de relaxamento e de complacência. O relaxamento miocárdico é um processo dependente de energia, que começa na metade da sístole e termina no primeiro terço da diástole formando a primeira onda de enchimento do VE (Em). A constante de decaimento da pressão ventricular isovolumétrica ( $\tau$ ) e o tempo da mudança do pico negativo de pressão do VE são aceitos como parâmetros de avaliação do

relaxamento em estudos invasivos e não variam com a FC (Shimizu et al., 1998). A fase de complacência é secundária a contração atrial e é nessa fase que a onda Am se forma. Na disfunção diastólica, há deficiência do enchimento ventricular esquerdo no início da diástole, causando aumento da contribuição da fase de contração atrial, isto é há diminuição da onda Em e aumento da onda AM (Knight, 1997; Nishimura e Tajik, 1997; Cavalcanti et al., 2007a).

Na avaliação da função diastólica pelo fluxo mitral, apenas um animal, cinco dias após o IM apresentou alteração da relação E/Am, enquanto que o TDE não se alterou individualmente durante o experimento (Tab. 6). A disfunção diastólica tem se mostrado um importante marcador quando a função sistólica não diferencia o prognóstico dos pacientes ou não explica os sinais clínicos apresentados, além de preceder a disfunção sistólica em muitas cardiopatias, inclusive nas coronariopatias (Topol et al., 1998). O cão 1 do presente experimento apresentou no 5d uma diminuição da onda Em (47cm/s) que ficou abaixo dos padrões para a espécie (59-118cm/s) e menor que o valor obtido na triagem para esse cão (68,5cm/s), exibindo no exame do dia 5, relação E/Am alterada (0,81). O valor de referência da relação E/Am é entre 1 e 2 com média para a espécie de 1,5 (Abduch, 2004). Além disso, esse mesmo animal apresentou a velocidade da onda E de 56cm/s no exame 17d, mas a relação E/Am foi de 1,17. Outro animal também mostrou a onda Em de tamanho inferior ao esperado (cão 6 aos 51d = 55cm/s). Mostrando a detecção de deficiência no relaxamento do miocárdio em apenas dois animais e em momentos distintos, portanto de pouca valia no contexto geral. Adicionalmente os picos das ondas Em, Am e a relação E/Am não se alteraram significativamente ao longo do experimento (Tab. 6).

O TDE, do presente estudo, não se alterou nos momentos analisados (Tab. 6) e é um índice de avaliação da função diastólica que aumenta no relaxamento prejudicado segundo Cohen et al. (1996). Schober et al. (2003), em estudo de índices diastólicos invasivos e diastólicos ao ECO em gatos sob efeito de drogas  $\beta$ -bloqueadora (esmolol), estimuladora  $\beta$  (dobutamina) e medicamento inibidor da frequência cardíaca (cilobradine), observaram que o TDE se correlacionou com a FC ( $r = -0,54$ ). Portanto havia duas possibilidades para o aumento desse índice nesse experimento: 1- na taquicardia secundária a IC e 2- no relaxamento prejudicado após o IM, porém esse índice não se alterou pelo fato dos animais não apresentarem IC e o TDE geralmente não se altera precocemente em seres humanos com coronariopatias (Morcef, 1996; Munagal et al., 2003).

A baixa capacidade dos índices sistólicos e diastólicos na avaliação da disfunção ventricular pós IM é também relatada em humanos. O IDM é um índice que avalia as funções diastólicas e sistólicas ao mesmo tempo, sendo, muitas vezes, o único índice que aumenta nessa afecção (Fig. 2), além dos índices que avaliam o tamanho ventricular de acordo com Ling et al. (2003). No presente artigo, as alterações significativas encontradas ao ECO foram o aumento do IDM, dilatação ventricular esquerda e diminuição do índice PPd/DDVE (Tab. 6).

O IDM não é influenciado de forma significativa pela FC e pressão arterial segundo Poulsen et al. (2000) e Salgado et al. (2004), dilatação ou pressão de câmaras direitas ou refluxo tricúspide (Lee et al., 2002), bem como apresenta aumento do seu valor médio com o aumento da idade, todavia de maneira discreta ( $r = 0,08$ ,  $p=0,014$ ) (Munagal et al., 2003). Além disso, se correlaciona com os índices invasivos tau, o tempo da mudança do pico

negativo de pressão do ventrículo esquerdo (o tempo máximo e o tempo mínimo) e é influenciado pela pré e pela pós carga (Broberg et al., 2003; Jegger et al., 2006).

Jegger et al. (2006) estudaram IM induzido em ratos após ligadura da DA, que ocupou  $37\pm 7\%$  da área do VE durante oito semanas. Esses pesquisadores observaram aumentos do VDf, VSf e do IDM ao ECO; e da medida invasiva tau que é a “medida de ouro” para avaliação diastólica (Schober et al., 2003). Jegger et al. (2006) mostraram também que o IDM é independente da geometria do VE e ideal para o estudo de doenças associadas com remodelamento cardíaco como o IM. O atual estudo teve duração próxima ao de Jegger et al. (2006) (56 dias X 70 dias) e com resultados semelhantes de dilatação do VE aos índices VDf e VSf, além da mudança significativa do IDM (Tab. 6, Fig. 11 e Fig. 12). Mesmo com a área infartada do estudo de Jegger et al. (2006) muito maior (37% X 13%) do que a do presente estudo, o que sugere que se fosse provocado um infarto maior os resultados desse experimento seriam semelhantes, todavia as espécies são diferentes o que dificulta a comparação.

Uma das variáveis que chamou a atenção nesta pesquisa foi o IDM que chegou a aumentar em 100% quando comparado o valor médio do dia 51 com o valor observado na triagem (Tab. 6 e Fig. 12). Os índices avaliados pelo método de Simpson aumentaram 41,2% (VDf) e 44,6% (VSf), enquanto que o DDVE aumentou 15% e o DSVE 21%, mostrando um maior aumento de IDM, seguido dos índices propostos por Simpson. Esses achados corroboram com a medicina humana que utiliza o Método Simpson em detrimento do método calculado pelo modo M na avaliação do remodelamento cardíaco no IM e da utilização do IDM em pacientes com coronariopatias (Morcef, 1996; Jegger et al., 2006). Porém as medidas obtidas pelo modo M apresentaram diferenças

significativas mais precoces que as medidas avaliadas ao modo B, sendo esse fato já discutido anteriormente.

Darke et al. (1993) sugerem a posição paraesternal esquerda apical, via de saída do VE para se alinhar bem o volume de amostra com o fluxo da VSVE, observar o TE e realizar a análise integral desse fluxo (TVI). O TVI é utilizado em estudos como parâmetro de avaliação do fluxo ejetado do VE sendo obtido por planimetria da curva do fluxo da VSVE e pode ser descrito como sendo a distância percorrida pelo volume de sangue durante um ciclo cardíaco (Darke et al., 1993; Kerr et al., 1998; Mou et al., 2009). Nos cães infartados desse estudo, não houve diferença no TVI entre os diferentes dias, sendo que essa diferença poderia ocorrer já que uma falha na contração de uma área do VE acarreta em alteração no TVI (Fig. 6).

O TE tem a tendência de diminuir sob estímulo adrenérgico e de aumentar com a diminuição da pós-carga (Brown et al., 1991; Snyder et al., 1995; Lee et al., 2002). O TE é medianamente correlacionado com a frequência cardíaca (FC) ( $r = - 0,51$ ) (Silva, 2005). A IC acarreta em aumento da FC e da pós-carga (Topol et al., 1998), portanto provavelmente por não ter havido instalação de IC o TE não se alterou.

De acordo com a literatura consultada pesquisada (Jaudon et al., 1991; Martin, 1995; Muzzi et al., 2000), a relação do átrio esquerdo (AE) e da raiz da aorta (Ao) é um dos índices mais utilizados na avaliação do tamanho atrial esquerdo. A medida da aorta não varia na grande maioria das doenças cardíacas e é muito correlacionada com o peso corporal dos cães ( $r = 0,748$ ), já o átrio esquerdo pode aumentar na dilatação cardíaca e possui menor correlação com o peso corporal ( $r = 0,622$ ) (Lombard, 1984). Na medicina humana são realizadas mensurações de AE/Ao em modo M no corte paraesternal transversal direito em

região da base cardíaca. Na veterinária, há tendência, de se fazer essa medida no mesmo corte, porém em modo B (Fig. 5). O local de medida realizada no modo M em seres humanos avalia o apêndice auricular do AE nos cães, subestimando o tamanho atrial real (Rishnisw e Erb, 2000; Cavalcanti et al., 2010).

A dilatação cardíaca após o IM em seres humanos atinge também o átrio esquerdo, porém em momento posterior a dilatação do VE (Morcef, 1996; Topol et al., 1998). Falk e Jönsson (2000) observaram a dilatação do AE ao ECO em 70% dos animais afetados por isquemias miocárdicas naturais, portanto uma alteração ecocardiográfica frequente. No presente estudo o tamanho do AE não se alterou possivelmente devido à área infartada do VE ser pequena e/ou devido ao final do experimento ter acontecido antes da dilatação dessa câmara.

A creatina quinase (CK) é uma enzima amplamente utilizada para determinação de doenças neuromusculares dos animais domésticos e apresenta a fração MB que é a subunidade específica do músculo cardíaco. Em humanos, a dosagem da CK-MB tem sido fundamental como principal método para confirmação ou exclusão de infarto agudo do miocárdio (Roe et al., 1977).

Nesse estudo, os valores de CK obtidos na triagem e de 66 horas em diante encontraram-se dentro da margem de referência para cães (20 – 473 U/l) adicionalmente foram exatamente os valores que se apresentaram estatisticamente iguais (Tab. 7 e Fig. 13) (Kaneko et al., 1997).

Os valores de CK e de CK-MB variam com o sexo, lesão muscular, idade, atividade física e tamanho da área cardíaca infartada. Em estudo realizado avaliando as enzimas CK e CK-MB no IM de cães, durante quatro dias, foram encontrados valores antes do evento para CK de 223 IU/L (31 a

914) e para CK-MB 19,28 (mín 0 e Max 76) IU/L (Roe et al., 1977). A dosagem seriada da CK e de CK-MB é fundamental para o diagnóstico de infarto e os valores médios do atual experimento obtidos na triagem (CK: 168 IU/L; CK-MB: 69,5 IU/L) estão contidos na variação encontrada por Roe et al. (1977), porém há poucos trabalhos na literatura a respeito da dosagem de CK-MB em cães para se inferir comentários mais confiáveis.

No presente trabalho, observou-se que o pico de CK-MB foi à mensuração de 6 horas após o IM e o pico de CK em 12 horas, porém os cães foram submetidos a toracotomias o que pode ter influenciado nos resultados. Em seres humanos 45% dos indivíduos apresentam pico de CK-MB antes do pico de CK total, e o pico da CK-MB ocorre entre 10 a 24 horas após o evento isquêmico nessa espécie (Topol et al., 1998). Portanto é provável que os cães apresentem o pico de CK-MB antes que o observado em seres humanos. É necessário dar continuidade a pesquisas nessa espécie para melhores conclusões.

Os resultados anatomohistopatológicos, aos 70 dias de estudo, confirmaram o infarto por visualização de área externa brancacenta menos rígida em região apical do VE. Nos cortes longitudinais dessa mesma parede ventricular, observaram-se afinamento e palidez da região apical, e ao exame histológico constataram-se morte das células musculares e substituição do tecido contrátil por tecido colágeno (Fig. 14), alterações essas que de acordo com Pereira (2006), são observadas no infarto do miocárdio.

## 7. CONCLUSÕES

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

1. O infarto do miocárdio provoca salivação excessiva, hiporexia e prostração acentuada em cães.
2. O IAM predispõe o coração a arritmias ventriculares potencialmente letais, principalmente, nas primeiras 24 horas, com melhora dentro da primeira semana após o evento isquêmico.
3. A variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, avaliada pelo EC, não foi influenciada pela indução do infarto.
4. As eletrocardiografias convencional e EC detectaram a ocorrência do infarto, por desnivelamento de ST tanto aos três canais do EC, quanto nas derivações pré-cordiais do ECG.
5. O infarto de  $13,36 \pm 5,23\%$  da área ventricular esquerda causou dilatação cardíaca detectada ao modo M e ao modo 2D ecocardiográficos, porém sem ocasionar hipertrofia cardíaca nas avaliações ecocardiográficas.
6. O índice ecocardiográfico IDM mostrou alteração a partir de 51 dias após o evento anóxico cardíaco.
7. As concentrações séricas das enzimas CK e CK-MB foram sensíveis aumentando drasticamente após o evento

isquêmico, sendo portanto parâmetros fundamentais na identificação do IM em cães.

8. As injeções intramiocárdicas não produziram arritmias ventriculares, podendo ser recomendadas como via terapêutica.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUCH, M. C. D. Ecocardiografia. In: CARVALHO, C. F. Ultrassonografia em Pequenos Animais. São Paulo: Roca, 2004. Cap. 22, p. 287-345.
- ADAMSON, P. B.; HUANG, M. H.; VANOLI, E. et al. Unexpected Interaction Between  $\beta$ -Adrenergic Blockade and Heart Rate Variability Before and After Myocardial Infarction: A Longitudinal Study in Dogs at High and Low Risk for Sudden Death. *Circulation*, v. 90, n. 2, p. 976-982, 1994.
- AL-DASHTI, R.; SAMI, M. Dofetilide: A new class III antiarrhythmic agent. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 17, n. 1, p. 63-67, 2001.
- ALMEIDA, G. L. G.; TORTELLY, R.; SOARES, J. R. F. et al. Relato de caso de infarto agudo do miocárdio em cão. *Revista da Universidade Rural – Série Ciências da Vida*, v. 27, supl., p. 521-523, 2007.
- AKTAS, M., AUGUSTE, D.; LEFEBVRE, H. P.; et al. Creatine kinase in the dog: a review. *Veterinary Research Communications*, v. 17, n. 5, p. 353-369, 1993.
- APPLETON, C. P.; GALLOWAY, J. M.; GONZALEZ, M. S. et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. *Journal American College of Cardiology*, v. 22, n. 7, p. 1972-1982, 1993.
- BIGGER Jr., J.T, Epidemiological and mechanistic studies of atrial fibrillation as a basis for treatment strategies. *Circulation*, v. 98, n. 10, p. 943- 945, 1998.
- BONAGURA, J. D.; MILLER, M. W.; DARKE, P. G. G. Doppler echocardiography I: pulsed-wave and continuous-wave examinations. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 28, n. 6, p. 1325-1359, 1998.
- BOON, J., WINGFIELD, W. E., MILLER, C. W. Echocardiographic indices in the normal dog. *Veterinary Radiology*, v. 24, n. 5, p. 214-221, 1983.
- BROBERG, C. S.; PANTELY G. A.; BARBER, B.J. et al. Validation of the myocardial performance index by echocardiography in mice: a noninvasive measure of left ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 16, n. 8, p. 814-823, 2003.
- BRIGUORI, C.; BETOCCHI, S.; LOSI, M. A. et al. Noninvasive evaluation of left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, v. 81, n. 2, p. 180-186, 1998.
- BRILL, A. Cellular mechanisms of cardiac arrhythmias in the ischemic and cellular reperfused heart. In: KARMAZYN, M. 1 Ed. *Myocardial ischemia: mechanisms, reperfusion, protection*. Berlin: Birkhäuser, 1996. p. 135-154.
- BROWN, D. J.; KNIGHT, D. H.; KING, R. R. Use of pulsed-wave Doppler echocardiography to determine aortic and pulmonary velocity and flow variables in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 52, n. 4, p. 543-550, 1991.

BURGER, A. J.; CHARLAMB, M.; SHERMAN, H. B. Circadian patterns of heart rate variability in normals, chronic stable angina and diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*, v. 71, n. 1, p. 41-48, 1999.

CALVERT, C. A.; WALL, M. Effect of severity of myocardial failure on heart rate variability in Doberman pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 219, n. 8, p. 1084-1088, 2001.

CAVALCANTI, G. A. O.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B. Evaluation of left atrium in two-dimensional and M-mode echocardiography in Brazilian boxer dogs. *Revista Electrónica de Veterinária*, v. 11, n. 1, p. 282-289, 2010.

CAVALCANTI, G. A. O.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B. et al. Avaliação ecoDopplercardiográfica da função diastólica em cães da raça Boxer. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 59, n. 5, p. 1169-1176, 2007a.

CAVALCANTI, G. A. O.; MUZZI, R. A. L.; BEZERRA JÚNIOR, P. S. et al. Fibrilação atrial em cão associada ao quimiodectoma infiltrativo atrial: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 58, n. 6, p. 1043-1047, 2006.

CAVALCANTI, G. A. O.; NOGUEIRA, R. B.; MUZZI, R. A. L. et al. Avaliação eletrocardiográfica da punção cardíaca em cães. In: XXXII Congresso Brasileiro de Veterinária, 2005, Uberlândia. *Anais do XXXII Congresso Brasileiro de Veterinária: CONBRAVET*, 2005.

CAVALCANTI, G. A. O.; NOGUEIRA, R. B.; SAMPAIO, G. R. et al. Avaliação por eletrocardiografia contínua (holter) em cães da raça Pastor Alemão praticantes de atividade física regular. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 61, n. 6, p. 1446-1449, 2009.

CAVALCANTI, G. A. O.; NOGUEIRA, R. B.; ARAÚJO, R. B. et al. Influência da Utilização de Colar Elizabetano ou Colar Cervical em cães submetidos à Eletrocardiografia Contínua (HOLTER). *Revista da Universidade Rural - Série Ciências da Vida*, v. 27, supl., p. 461-463, 2007b.

CARDINET, G. H. Skeletal Muscle Function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5ed. San Diego:Academic Press, 1997. p. 407-440.

CARR, K. W.; ENGLER, R. L.; FORSYTHE, J. R. et al. Measurement of left ventricle ejection fraction by mechanical cross-sectional echocardiography. *Circulation*, v. 59, n. 6, p. 1196-1206, 1979.

CHAMOUN, A. J.; XIE, T. ; TROUGH, M. et al. Color M-mode flow propagation velocity versus conventional doppler indices in the assessment of diastolic left ventricular function in patients on chronic hemodialysis. *Echocardiography*, v. 19, n. 6, p. 467-474, 2002.

CHETBOUL, V.; CONCORDET, D.; POUCHELON, J. L. et al. Effects of Inter- and intra-observer variability on echocardiographic measurements in awake cats. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, v. 50, n. 6, p. 326-331, 2003.

- COHEN, G. I.; PIETROLUNGO, J. F.; THOMAS, J. D. et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *Journal American College of Cardiology*, v. 27, n. 7, p. 1753-1760, 1996.
- CORR, P. B.; SHAYMAN, J. A.; KRAMER, J. B. et al. Increased alpha-adrenergic receptors in ischemic cat myocardium. A potential mediator of electrophysiological derangements. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 67, n. 4, p. 1232-1236, 1981.
- CRIPPA, L.; FERRO, E.; MELLONI, E. et al. Echocardiographic parameters and indices in the normal Beagle dog. *Laboratory Animals*, v. 26, n. 3, p. 190-195, 1992.
- DARKE, P. G. G.; BONAGURA, J. D.; MILLER, M. Transducer orientation for Doppler echocardiography in dogs. *Journal of Small Animal Practice.*, v. 34, n. 1, p. 2-8, 1993.
- DHALLA, N. S.; KAURA, D.; LIU, X. et al. Mechanisms of subcellular remodeling in post-infarct heart failure. In: KARMAZYN, M. 1 Ed. *Myocardial ischemia: mechanisms, reperfusion, protection*. Berlin: Birkhäuser, 1996. p. 463-478.
- DRIEHUYS, S.; VAN WINKLE, T. J.; SAMMARCO, C. D. et al. Myocardial infarction in dogs and cats: 37 cases (1985-1994). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 213, n. 10, p. 1444-1448, 1998.
- DUVAL-MOULIN, A. M.; DUPOUY, P.; BRUN, P. et al. Alteration of left ventricular diastolic function during coronary angioplasty-induced ischemia: a color M-mode Doppler study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 29, n. 6, p. 1246-1255, 1997.
- EYSTER, G. E. Cardiovascular System. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Animal Surgery*. 2.ED. Pennsylvania: Saunders Company, 1993. p. 820-929.
- FALK, T.; JÖNSSON, L. Ischemic heart disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice.*, v. 41, n. 3, p. 97-103, 2000.
- FARREL, T. G.; ODEMUYIWA, O.; BASHIR, Y. et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *British Heart Journal*, v. 67, n. 2, p. 129-137, 1992.
- FLICKINGER, G. L.; PATTERSON, D. F. Coronary lesions associated with congenital subaortic stenosis in the dog. *Journal of Pathology and Bacteriology*, v. 4, n. 35, p. 133-140, 1967.
- FUCHS, I. M.; ACHUFF, S. C.; GRUNWALD, L. et al. Electrocardiographic localization of coronary artery narrowings: Studies during myocardial ischemia and infarction in patients with one vessel disease. *Circulation*, v. 66, n. 6, p. 1168-1176, 1982.
- FULLER, E. E.; ALEMU, R.; HARPER, J. F. et al. Relation of Nausea and Vomiting in Acute Myocardial Infarction to Location of the Infarct. *American Journal of Cardiology*, v. 12, n. 104, p. 138-140, 2009.
- GETTY, R. Coração e os vasos sanguíneos. In: GETTY, R. *Anatomia dos animais domésticos – Sisson/Grossman*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986, p. 153-162.

- GONÇALVES, A. C.; ORTON, C.; BOON, J. A. et al. Linear, logarithmic, and polynomial models of M-mode echocardiographic measurements in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 63, n. 7, p. 994-999, 2002.
- HAGLER, H. K.; BUJA, L. M. Subcellular calcium shifts in ischemia and reperfusion. In: PIPER, H. M. 1 Ed. *Pathophysiology of severe ischemic myocardial injury*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990. p. 283-296.
- HALL, J. A. Doenças do estômago. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.D. 2 Ed. *Tratado de medicina interna veterinária*. São Paulo: Manole, 2004. p. 1218-1246.
- HALL, J. A.; SIMPSON, K. W. Doenças do Intestino delgado. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.D. 2 Ed. *Tratado de medicina interna veterinária*. São Paulo: Manole, 2004. p. 1247-1304.
- HENIK, R.A. Echocardiography and Doppler ultrasound. In: MILLER, M.S., TILLEY, L.P. *Manual of canine and feline cardiology*. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995, p. 75-107.
- HIGUSCHI, M. L.; AIELLO, V. D.; GUTIERREZ, P. S. Coração. In: FILHO, G. B. *Bogliolo - Patologia*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 408-456
- HUBKA, P.; BERNADIC, M.; HULÍN, I. Long-term Monitoring of the Changes in Signal-Averaged ECG after Coronary Artery Occlusion and Intracoronary Endothelin-1 Injection in Dogs. *Physiological Research*, v. 55, n. 1, p. 9-14, 2006.
- INGRAM, D. A.; FULTON, R. A.; PORTAL, R. W. et al. Vomiting as a diagnostic aid in acute ischaemic cardiac pain. *British Medical Journal*, v. 281, n. 6241, p. 636-637, 1980.
- JAUDON, J.P., PERROT, C., VIAUD, F. et al. Bases físicas, tecnológicas e semiológicas da ultra-sonografia clínica. *A Hora Veterinária*, v. 11, n. 64, p. 10-16, 1991.
- JEGGER, D.; JEANRENAUD, X.; NASRATULLAH, M. et al. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index in rats with myocardial infarction: validation and correlation by conductance catheter. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, v. 290, n. 4, p. 1540-1548, 2006.
- KANEKO, J. J.; HERVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Appendixes. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5ed. San Diego:Academic Press, 1997. p. 885-905.
- KERR, A. J.; SIMMONDS, M. B.; STEWART, R. A. H. Influence of heart rate on stroke volume variability in atrial fibrillation in patients with normal and impaired left ventricular function. *American Journal of Cardiology*, v. 82, n. 12, p. 1496-1500, 1998.
- KIRBERGER, R.M. Doppler echocardiography: facts and physics for practitioners. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 13, n. 11, p. 1679-1686, 1991.

KIRBERGER, R. M.; VAN-DEN BERG, P. B.; DARAZS, B. Doppler echocardiography in the normal dog: part II – factors influencing flow velocities and a comparison between left and right heart blood flow. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 33, n. 6, p. 380-386, 1992.

KITTLESON, M. D. Electrocardiography: basic concepts, diagnosis of chamber enlargement, and intraventricular conduction disturbances. In: KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis: Mosby, 1998. Cap. 5, p. 72-94.

KLEIGER, R. E.; MILLER, J. P.; BIGGER Jr., J. T. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, v. 59, n. 4, p. 256-262, 1987.

KNIGHT, D. H. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca e avaliação clínica da função cardíaca. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. D. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. São Paulo: Manole, 1997. Cap. 91, v. 2, p. 1185-1217.

KOCK, J.; PEDERSEN, A. L.; JENSEN, A. L. et al. M-mode echocardiographic diagnosis of dilated cardiomyopathy in giant breed dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, v. 43, n. 5, p. 297-304, 1996.

KRAMER, J. W.; HOFFMANN, W. E. Clinical Enzymology. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5ed. San Diego: Academic Press, 1997. p. 303-325.

KRÜGER, C.; KALENKA, A.; HAUNSTETTER, A. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in conscious rats with myocardial infarction. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, v. 273, n. 5, p. 2240-2247, 1997.

KUCH, M.; JANISZEWSKI, M.; MAMCARZ, A. et al. Major adverse cardiac event predictors in survivors of myocardial infarction with asymptomatic left ventricular dysfunction or chronic heart failure. *Medical Science Monitor*, v. 15, n. 6, p. PH40-48, 2009.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R. et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, v. 107, n. 4, p. 565-570, 2003.

LAVINE, J. L. Index of myocardial performance is afterload dependent in the normal and abnormal left ventricle. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 18, n. 4, p. 342-350, 2005.

LAVINE, J. L. Effect of changes in contractility on the index of myocardial performance in the dysfunctional left ventricle. *Cardiovascular Ultrasound*, v. 4, n. 45, p. 1-8, 2006.

LEE, B. H.; DUKES-McEWAN, J.; FRENCH, A. T. et al. Evaluation of a novel Doppler index of combined systolic and diastolic myocardial performance in Newfoundland dogs with familial prevalence of dilated cardiomyopathy. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 43, n. 2, p. 154-165, 2002.

- LEFKOWITZ, C. A.; PACE, D. P.; GALLAGHER, K. P. et al. The effects of a critical stenosis on myocardial blood flow, ventricular function, and infarct size after coronary reperfusion. *Circulation*, v. 77, n. 4, p. 915-926, 1988.
- LERI, A.; ANVERSA, P.; FRISHMAN, W. H. *Cardiovascular regeneration and stem cell therapy*. 1.ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2007. 229p.
- LINDSAY S., CHAIKOFF I.L., GILMORE J.W. Arteriosclerosis in the dog. I. Spontaneous lesions in the aorta and the coronary arteries. *A.M.A. Archives of Pathology*, v. 53, n. 4, p. 281-300, 1952.
- LING, L. H.; TEI, C.; MCCULLY, R. B.; BAILEY, K. R. et al Analysis of systolic and diastolic time intervals during dobutamine-atropine stress echocardiography: diagnostic potential of the Doppler myocardial performance index. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 14, n. 10, p. 978-986, 2003.
- LIU, S.K.; TILLEY, L.P.; TAPPE, J.P.; FOX, P.R. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 189, n. 2, p. 227-232, 1986.
- LOMBARD, C.W. Normal values of the canine M-mode echocardiogram. *American Journal of Veterinary Research*, v. 45, n. 10, p. 2015-2018, 1984.
- LÖWEL, H.; DOBSON, A.; KEIL, U. et al. Endothelial function, coronary blood flow, coronary artery disease syndromes: Coronary heart disease case fatality in four countries: a community study. *Circulation*, v. 88, p. 2524-2531, 1993.
- LUNNEY, J.; ETTINGER, S.J. Arritmias cardíacas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.D. (Ed) *Tratado de medicina interna veterinária*. São Paulo: Manole, 1997. p.1338-1382.
- MADY, C. Remodelagem, remodelação e remodelamento. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 66, n. 2, p. 51-53, 1996.
- MAISEL, A. S.; MOTULSKY, H. J.; INSEL, P. A. Externalization of B-adrenergic receptors promoted by myocardial ischemia. *Science*, v. 230, n. 4722, p. 183-186, 1985.
- MANSUR, A. de P.; MATTAR, A. P. L.; ROLIM, A. L. et al. Distribuição dos fatores de risco em pais e irmãos de pacientes com doença arterial coronariana precoce. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 80, n. 6, p. 579-581, 2003.
- MARTIN, M.W.S. Small animal echocardiography. In: GODDARD, P.J. *Veterinary Ultrasonography*. UK: Cab International, 1995, p. 131-165.
- MAXWELL, M. P.; HEARSE, D. J.; YELLON, D. M. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, v. 21, n. 10, p. 737-746, 1987.

MINISTÉRIO DA SAÚDE:  
Indicadores de mortalidade – C.8 Taxa  
de mortalidade específica por doenças  
do aparelho circulatório. Ministério da  
saúde, 2005. disponível em  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2005/c08.pdf>,  
acessado em 26/03/2007.

MÖISE, N.S. & DEFRANCESCO, T.  
Twentyfour-hour ambulatory  
eletrocardiography (Holter monitoring).  
In: \_\_\_ *KIRK'S current veterinary  
therapy. XII: Small animal practice.*  
Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, p.  
792-799.

MORCERF, F.A.P. *Ecocardiografia  
uni-bidimensional e Doppler.* 2 ed. Rio  
de Janeiro: Livraria e Editora Revinter,  
1996, 671p.

MOU, Y. A.; REBOUL, C.; ANDRE,  
L. et al. Late exercise training improves  
non-uniformity of transmural  
myocardial function in rats with  
ischaemic heart failure. *Cardiovascular  
Research*, v. 81, n. 3, p. 555-564, 2009.

MUNAGAL, V. K.; JACOBSEN, S. J.;  
MAHONEY, D. W. et al. Association  
of newer diastolic parameters with age  
in healthy subjects: a population-based  
study 2003. *Journal American Society  
of Echocardiography*, v. 16, n. 10, p.  
1049-1056, 2003.

MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B.;  
MUZZI, L. A. L. et al. Ecocardiografia  
modo M em cães normais da raça  
pastor alemão (origem americana) do  
canil da polícia militar do estado de  
Minas Gerais, Brasil. *Ciência Rural*, v.  
30, n. 5, p. 819-824, 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.

NAGASE, K.; TAMURA, Y.;  
MIKURIYA, Y. et al. Significance of  
Q- wave regression after anterior wall  
acute myocardial infarction. *European  
Heart Journal*, v. 19, n. 5, p. 742-746,  
1998.

NAGUEH, S. F.; LAKKIS, N. M.;  
MIDDLETON, K. J. et al. Doppler  
estimation of left ventricular pressures  
in patients with hypertrophic  
cardiomyopathy. *Circulation*, v. 99, n.  
2, p. 254-261, 1999.

NISHIMURA, R. A.; TAJIK, A. J.  
Evaluation of diastolic filling of left  
ventricle in health and disease: Doppler  
echocardiography is the clinician's  
rosetta stone. *Journal of the American  
College of Cardiology*, v. 30, n. 1, p. 8-  
18, 1997.

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.

NUNES, M. C. P.; BARBOSA, M. M.;  
ROCHA, M. O. C. Valor prognóstico  
da disfunção diastólica em pacientes  
com miocardiopatia dilatada chagásica.  
*Revista Brasileira de Ecocardiografia*,  
v. 17, n. 4, p. 15-22, 2004.

OHARA, V. Y. T.; AGUILAR, R. E.  
M. Ecocardiografia. In:  
BELERENIAN, G. C.; MUCHA, C. J.;  
CAMACHO, A. A. *Afecções  
Cardiovasculares em Pequenos  
Animais.* São Paulo: Interbook, 2003. p.  
58-67.

O'LEARY, C. A.; MACKAY, B. M.; TAPLIN, R. H. et al. Echocardiographic parameters in 14 healthy English Bull Terriers. *Australian Veterinary Journal*, v. 81, n. 9, p. 535-542, 2003.

OLIVEIRA, M. S. *Eletrocardiografia contínua (holter) na avaliação de cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral*. 2009. 41f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

OOI, D. S.; ISOLATO, P. A.; VEINOT, J. P. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clinical Chemistry*, v. 46, n. 3, p. 338-344, 2000.

PALECEK, T.; LINHART, A.; BULTAS, J. et al. Comparison of early diastolic mitral annular velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic function. *European Journal Echocardiography*, v. 5, n. 3, p. 196-204, 2004.

PARK, C. S.; KIM, H.; PARK, H. et al. Clinical, Electrocardiographic, and Procedural Characteristics of Patients With Coronary Chronic Total Occlusions. *The Korean Society of Cardiology*, v. 39, n. 3, p. 111-115, 2009.

PEDONE, M. D.; CASTRO, I.; HATEM, D. et al. Variações de parâmetros da função diastólica do ventrículo esquerdo de acordo com a idade através da ecocardiografia com Doppler tecidual. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 83, n. 6, p. 462-465, 2004.

PEIXOTO, E. C. S.; RODRIGUES, L. F.; FILHO, C. M. B. et al. Correlação entre a onda Q indicativa de infarto do miocárdio e a função ventricular esquerda na insuficiência coronária crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 43, n. 3, p. 167-172, 1984.

PEREIRA, F. E. L. Degenerações, morte celular, alterações do interstício. In: FILHO, G. B. *Bogliolo - Patologia.7* ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 43-82.

PETRICH, E. R.; SCHANNE, O. F.; ZUMINO, A. P. Electrophysiological responses to ischemia and reperfusion. In: KARMAZYN, M. 1 Ed. *Myocardial ischemia: mechanisms, reperfusion, protection*. Berlin: Birkhäuser, 1996. p. 115-134.

PITTELLA, J. E. H.; VASCONCELOS, A. C. Pigmentações. Calcificações. In: FILHO, G. B. *Bogliolo - Patologia.7* ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 83-96.

POULSEN, S. H.; NIELSEN, J. C.; ANDERSEN, H. R.; The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index. *Journal American Society of Echocardiography*, v. 13, n. 5, p. 379-384, 2000.

PUGSLEY, M. K.; WALKER, M. J. A.; YONG, S. L. Are the arrhythmias due to myocardial ischaemia and infarction dependent upon the sympathetic system? *Circulation Research*, v. 43, n. 4, p. 830-831, 1999.

- RISHNIW, M.; ERB, H. N. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, n. 4, p. 429-435, 2000.
- ROE, C.R.; COBB, F.R.; STRAMER, C.F. The relationship between enzymatic and histologic estimates of the extent of myocardial infarction in conscious dogs with permanent coronary occlusion. *Circulation*, v. 55, n. 3, p. 438-449, 1977.
- SALGADO, A. A.; ALBANESI, F. M.; CASTIER, M.; et al. Índice de Performance Miocárdica: Fim da fração de ejeção? *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, v. 17, n. 3, p. 69-74, 2004.
- SANTILLI, R. A.; BUSSADORI, C. Doppler Echocardiographic study of left ventricular diastole in non-anesthetized healthy cats. *The Veterinary Journal*, v. 156, n. 3, p. 203-215, 1998.
- SCHBUTTER, I.; FITZGERALD, P. J.; DAUGHTERS, G. T. et al. Limitations of comparing left ventricular volumes by two dimensional echocardiography, myocardial makers and cineangiography. *American Journal of Cardiology*, v. 50, n. 3, p. 512-519, 1982.
- SCHÖBER, K. E.; FUENTES, V. L.; BONAGURA, J. D. Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 64, n. 1, p. 93-103, 2003.
- SHIMIZU, Y.; UEMATSU, M.; SHIMIZU, H. et al. Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as a noninvasive indicator of left ventricular diastolic function – comparison with transmitral flow velocity indices. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 32, n. 5, p. 1418-1425, 1998.
- SILVA, C. E. S. S.; FERREIRA, L. D. C.; MONACO, C. G. et al. *O ecocardiograma no apoio à decisão clínica*. 3.ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2003, 274p.
- SILVA, E. F. *Índices ecoDopplercardiográficos de função ventricular esquerda em cães das raças Boxer e Schnauzer miniatura*. 2005. 33f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- SILVA, E. F.; MELO, M. B.; MUZZI, R. A. L. et al. Índices ecoDopplercardiográficos de função ventricular esquerda em cães das raças Boxer e Schnauzer miniatura. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 60, n. 1, p. 71-75, 2008.
- SISSON, D. D.; DANIEL, G. B.; TWARDOCK, A. R. Comparison of left ventricular ejection fractions determined in healthy anesthetized dogs by echocardiography and gated equilibrium radionuclide ventriculography. *American Journal of Veterinary Research*, v. 50, n. 11, p. 1840-1847, 1989.

- SNYDER, P. S.; SATO, T.; ATKINS, C. E. A comparison of echocardiographic indices of the nonracing, healthy greyhound to reference values from other breeds. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 36, n. 5, p. 387-392, 1995.
- SOSA, E. A.; TERZI, R.; GRUPPI, S. et al. Consenso SOCESP-SBC sobre Eletrocardiografia pelo Sistema Holter. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 65, n. 5, p. 447-450, 1995.
- SPIECKERMANN, P. G. The critical ATP threshold hypothesis. In: PIPER, H. M. 1 Ed. *Pathophysiology of severe ischemic myocardial injury*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990. p. 27-40.
- STEPIEN, R. L.; RAPOPORT, G. S.; HENIK, R. A. et al. Comparative diagnostic test characteristics of oscillometric and doppler ultrasonographic methods in the detection of systolic hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, n. 1, p. 65-72, 2003.
- STRAUER, B. E.; BREHM, M.; ZEUS, T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*, v. 106, n. 15, p. 1913-1918, 2002.
- SZABO, B. M.; VAN VELDHUISEN, D. J.; VAN DER VEER, N. et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, v. 79, n. 7, p. 978-980, 1997.
- TEI, C.; LING, L. H.; HODGE D. O. et al.; New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of myocardial function – A study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, v. 26, n. 6, p. 357-366, 1995.
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 7, n. 4, p. 247-252, 1993.
- TILLEY, L. P. *Essentials of canine and feline electrocardiography*. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470p.
- TOBALDINI, E.; PORTA, A.; WEI, S. G. et al. Symbolic analysis detects alterations of cardiac autonomic modulation in congestive heart failure rats. *Autonomic Neuroscience*, v. 150, n. 1-2, p. 21-26, 2009.
- TOPOL, E.J.; CALIFF, R.M.; ISNER, J.M. et al. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. 2732p.
- VULLIET, P. R.; GREELEY, M.; HALLORAN, S. M. et al. Intracoronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *The Lancet*, v. 363, p. 783-784, 2004.

YAMADA, M.; TOKURIKI, M. Effects of a canine Elizabethan collar on ambulatory electrocardiogram recorded by a holter recording system and spontaneous activities measured continuously by an accelerometer in beagle dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 62, n. 5, p. 549-552, 2000.

WALDO, L.; KAISER, G. A. A study of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction in the canine heart. *Circulation*, v. 47, n. 6, p. 1222-1228, 1973.

WARE, W. A. *Cardiovascular disease in small animal medicine*. 1.ed. London: Manson Publishing, 2007. 396p.

WEBER, K. T.; SUN, Y.; CLEUTJENS, J. P. M. Structural remodeling of the infarcted rat heart. In: KARMAZYN, M. 1 Ed. *Myocardial ischemia: mechanisms, reperfusion, protection*. Berlin: Birkhäuser, 1996. p. 489-500.

World Health Organization: The world health report – changing history. Evans, Tim, Beaglehole, Robert, Kim, Jim, and Teixeira, Paulo. 2004. France, World Health Organization. Ref. Type: Report.

World Health Organization: Avoiding heart attacks and strokes – Don't be a victim protect yourself. Barceló, Cameron, Filipe Junior et al. 2005. France, World Health Organization. Ref. Type: Report. 48p.

WYATT, H. L.; HENG, M. K.; MEERBAUM, S. et al. Cross-sectional echocardiography. II Analysis of mathematic models for quantifying volume of the formalin-fixed left

ventricle. *Circulation*, v. 61, n. 6, p. 1119-1125, 1980.

WYATT, K. M.; LABUC, R.; WYATT, G. L. Measurement of creatine kinase MB in canine cardiac patients. *Australian Veterinary Journal*, v. 76, n. 12, p. 826-826, 1998.

## 9. APÊNDICE 1– FÓRMULAS UTILIZADAS

a) Fração de ejeção pelo método de Teichholz (FE):

$$FE = \frac{Vol.d - Vol.s}{Vol. d} \times 100 [\%]$$

Onde: Vol.d = volume diastólico do ventrículo esquerdo na diástole; Vol.s = volume sistólico do ventrículo esquerdo.

b) Percentual de encurtamento sistólico do diâmetro do ventrículo esquerdo (% $\Delta$ D):

$$\% \Delta D = \frac{VEd - VEs}{VEd} \times 100 [\%]$$

Onde: VEd = dimensão interna do ventrículo esquerdo na diástole; VEs = dimensão interna do ventrículo esquerdo na sístole.

c) Fração de ejeção pelo método de Simpson (FES):

$$FES = \frac{Vol.d - Vol.s}{Vol. d} \times 100 [\%]$$

E o volume calculado da seguinte forma:

$$Volume = (\pi \times A1/2 \times A2/2) \times H$$

Onde: Sendo A1 a área avaliada ao nível da valva mitral medida ao corte transversal direito; A2 a área avaliada ao nível dos músculos papilares medida ao corte transversal direito e H a altura/diâmetro maior medido no corte apical esquerdo. Além do Vol.d = volume diastólico do ventrículo esquerdo na diástole; Vol.s = volume sistólico do ventrículo esquerdo.

d) Espessamento sistólico das paredes do VE, posterior (%PP) e septal (%PS):

$$\%PP \text{ ou } \%PS = \frac{(\text{espessura sistólica da parede} - \text{espessura diastólica da parede})}{\text{espessura diastólica da parede}} \times 100$$

e) Relação parede posterior / diâmetro diastólico (PPd/DDVE):

$$PPd/DDVE = \frac{PPd}{DDVE}$$

Onde: PPd = espessura da parede posterior na diástole do VE medida ao modo M e DDVE = diâmetro diastólico do VE medido ao modo M.

f) Relação parede septal / parede posterior (SVEd/PPd):

$$SVEd/PPd = \frac{SVEd}{PPd}$$

Onde: SVEd = espessura da parede septal na diástole do VE medida ao modo M e PPd = espessura da parede posterior na diástole do VE medida ao modo M.

g) Índice de desempenho miocárdico (IDM):

$$IDM = \frac{TCI + TRIV}{TE}$$

Onde: TCI = tempo de contração isovolumétrico; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico e TE = tempo de ejeção.

h) Relação diâmetro do átrio esquerdo/aorta no modo B (AE/Ao):

$$AE/Ao = \frac{AE}{Ao}$$

Onde: Ae(b) = diâmetro interno do átrio esquerdo no primeiro “frame rate” após o fechamento aórtico; Ao(b) = diâmetro da raiz aórtica no primeiro “frame rate” após o fechamento aórtico.

i) Relação entre as ondas Em/Am (E/Am):

$$Em/Am = \frac{\text{Pico de velocidade da onda Em}}{\text{Pico de velocidade da onda Am}}$$

**10. APÊNDICE 2– RESULTADOS HEMATOLÓGICOS: VALORES MÉDIOS DO HEMOGRAMA E BIOQUÍMICA SÉRICA**

	Triagem	30 dias	60 dias	Referência
Volume globular (%)	40,8	44,75	43,36	37 a 55
Hemoglobina (g/dL)	12,72	14,12	14,62	12 a 18
Hemácias (x 10 <sup>6</sup> céls/μL)	5,82	7,18	6,98	5,5 a 8,5
VCM (fL)	71,08	62	63,6	60 a 77
CHCM (g/dL)	31,1	31,58	34,83	32 a 36
HCM (g/dL)	21,84	19,7	22,75	19,5 a 24,5
RDW (%)	15,1	14,58	14,28	12 a 15
Leucócitos totais (céls/ μL)	10430	10395	10748	6000 a 17000
Segmentados (céls/ μL)	5963	5698	6433	3000 a 11500
Eosinófilos (céls/ μL)	752,5	1105,5	287,6	100 a 1250
Linfócitos (céls/ μL)	3789,6	2431	3373,4	1000 a 4800
Monócitos (céls/ μL)	636,8	639,25	581,8	150 a 1350
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> céls/μL)	241,8	188,44	215,6	175 a 500
Uréia (m/dL)	30,2	20,75	38,4	20 a 56
Creatinina (m/dL)	0,9	1,05	0,98	0,5 a 1,5
LDH (U/L)	211,08	96,25	92,2	0 a 236
AST (IU/L)	51,2	63,25	40,6	0 a 100
ALT (IU/L)	76	77,5	72,2	0 a 110
FA (IU/L)	27	39,25	29,2	20 a 156
Bilirrubina total (mg/dL)	NA	NA	0,15	0,1 a 0,5
Proteína Total (g/dL)	NA	NA	6,97	5,4 a 7,5
Albumina (g/dL)	NA	NA	3,02	2,3 a 3,1
Potássio (mmol/L)	4,79	4,0	4,72	3,9 a 5,1
Glicose (mg/dL)	91	119,5	106,6	76 a 119

NA- Não avaliado. VG – volume globular, VCM - volume corpuscular médio, CHCM – concentração da hemoglobina corpuscular média, HCM – hemoglobina corpuscular média, RDW – reticulócitos, AST - aspartato aminotransferase, ALT - alanina aminotransferase, FA - fosfatase alcalina, LDH - lactato desidrogenase. Referência: Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Escola de Veterinária da UFMG.

## **11. APÊNDICE 3– CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA**