

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES
COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA CRÔNICA DA VALVA
MITRAL**

Roberto Andrés Navarrete Ampuero

Médico Veterinário

Jaboticabal-SP-Brasil

2013

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES
COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA CRÔNICA DA VALVA
MITRAL**

**Roberto Andrés Navarrete Ampuero
Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Mestre em Medicina Veterinária (Clínica
Médica Veterinária).**

Jaboticabal-SP-Brasil

2013

“Todo comienza de una idea, llevarlo a término es sólo trabajo”

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir cumprir meus sonhos.

À família, minha mãe Amalia e minha irmã Francisca por seu amor e carinho incondicional. A minha namorada Ligia por sua companhia e amor.

Aos meus amigos Chilenos e Brasileiros pela amizade e pela energia.

Ao meu orientador Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho, pela oportunidade e confiança depositadas.

Aos meus irmãos da republica “ARAPUKA”, pela acolhida e amizade.

Aos meus colegas de cardiologia, carinhosamente chamados “Cardiobrother” pela ajuda, pela amizade e pelos ensinamentos.

A todos os professores e funcionários do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, pela ajuda e disponibilidade.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	7
3. HIPÓTESE	11
4. OBJETIVO GERAL	11
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
6. MATERIAL E MÉTODOS	11
6.1. Seleção dos animais	11
6.2. Exames	12
6.2.1. Exame físico.....	13
6.2.2. Ecocardiografia	13
6.2.3. Eletrocardiografia	14
6.2.4. Eletrocardiografia contínua (<i>Holter</i>).....	15
6.2.5. Análise estatística dos resultados	16
7. RESULTADOS	18
7.1. Exame físico.....	18
7.2. Ecocardiografia	19
7.3. Eletrocardiografia	31
7.4. Eletrocardiografia contínua.....	33
7.4.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca	36
7.5. Correlação entre as variáveis eletrocardiográficas, ecocardiográficas e eletrocardiográficas contínuas (<i>Holter</i>).....	45
8. DISCUSSÃO	49
9. CONCLUSÃO.....	54
10. REFERÊNCIAS.....	55
11. APÊNDICE	64

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 022142/12 do trabalho de pesquisa intitulado "**Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM)**", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 03 de outubro de 2012.

Jaboticabal, 04 de outubro de 2012.


Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi
Coordenador - CEUA

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA CRÔNICA DA VALVA MITRAL

RESUMO

Estudo da variabilidade da frequência cardíaca, no domínio do tempo, realizado em 48 cães de diferentes raças de pequeno a médio porte, com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral, estadiados em classes de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) proposta pela ISACHC. Os animais apresentaram sinais clínicos de: tosse, cansaço, dispneia no grupo classe 2, em ordem de prevalência. No exame eletrocardiográfico os cães perdem arritmia sinusal respiratória, passando para ritmo sinusal, junto podem apresentar: aumento da onda P em duração e amplitude, complexo QRS em duração e amplitude da onda R quando desenvolvem esta doença valvular e aumentam de classe. Os cães com DMVM em estádios de ICC moderados (classe 2) em comparação com estágios iniciais (classe 1a e classe 1b) da doença apresentaram maiores valores ecocardiográficos: relação AE/Ao, DIVEd/Ao, DIVEs/Ao, ESIVs/Ao, EPPVEd/Ao, EPPVEs/Ao, FE%, FEC%, PVE e PVA mitral.

O presente estudo mostrou que a insuficiência cardíaca em cães com DMVM, tinha diminuído os valores de NN médio (NNm), SDNN, SDNNindex e pNN50%. Inferindo uma diminuição da participação do **sistema nervoso parassimpático** e um aumento da participação do **sistema nervoso simpático**. Além disso, foi observado um aumento da FC média e aumento número de complexos QRS (NQRS) que também são indicadores de maior participação do sistema simpático. Determinou-se um predomínio das arritmias ventriculares nos três grupos, com semelhante proporção das arritmias supraventricular no grupo clínico. As arritmias tanto ventriculares como as arritmias supraventriculares foram de caráter isolado nos grupos pré-clínicos e de caráter complexo no grupo clínico. As correlações obtidas no exame *Holter* foram correlação positiva entre: NNm v/s NQRS na classe 2, classe 1b e classe 1a ($r=0,978$, $r=0,932$, $r=0,962$); NNm v/s pNN50% na classe 2 e classe 1b ($r=0,909$, $r=0,790$); correlação negativa entre: NQRS v/s pNN50% na classe 2 e na classe 1b ($r=-0,900$, $r=-0,790$). As correlações obtidas no exame ecocardiográfico foram correlação positiva entre: AE v/s DIVEd/Ao ($r=0,897$); AE/Ao v/s DIVEs/Ao nos pacientes classe 2 ($r=0,702$). Os cães com ICC por DMVM apresentam maior participação do sistema simpático em relação ao sistema parassimpático na medida em que a doença se desenvolve. As arritmias supraventriculares e principalmente as arritmias ventriculares podem manifestar-se ao longo da progressão da doença, inicialmente arritmias ventriculares, com posterior aumento das arritmias supraventricular como consequência da dilatação atrial. Os valores eletrocardiográficos e ecocardiográficos mostram um aumento das câmaras cardíacas e uma hipertrofia excêntrica do coração em resposta adaptativa ao aumento da pré-carga por refluxo mitral.

Palavras-chave: Degeneração mixomatosa, domínio do tempo, arritmias, variabilidade da frequência cardíaca.

HEART RATE VARIABILITY IN DOGS WITH CHRONIC MYXOMATOUS MITRAL VALVE

ABSTRACT

Study of heart rate variability in the time domain, performed in 48 dogs of different breeds of small to medium sized, with chronic myxomatous degeneration of the mitral valve, aged in heart failure classes (CHF) proposed by ISACHC. The animals showed clinical signs of: cough, fatigue, dyspnea group class 2, in order of prevalence. Electrocardiographic examination in dogs lose respiratory sinus arrhythmia, going to sinus rhythm, with display: increase in p wave duration and amplitude, QRS duration and in R wave amplitude when developing this valvular disease and increase class. Dogs with MMVD in stages of ICC moderate (class 2) compared with early stages (class 1a and class 1b) of the disease had higher echocardiographic values: Relations LA/Ao, DIVEd/Ao, DIVEs/Ao, ESIVs/Ao, EPPVEd/Ao, EPPVEs/Ao, FE%,FEC%, PVE e PVA mitral.

The present study showed that heart failure in dogs with MMVD, had decreased values of NN medium (NNM), SDNN, SDNNindex and pNN50%. Implying a decrease in the participation of the **parasympathetic nervous system** and an increase in the participation of the **sympathetic nervous system**. Furthermore, we observed an increase in mean HR and increased QRS complexes (NQRS) which are also indicators of increased participation of the sympathetic system. We determined the prevalence of ventricular arrhythmias in the three groups, with a similar proportion of supraventricular arrhythmias in the clinical group. Both ventricular arrhythmias and supraventricular arrhythmias were isolated character in the pre-clinical and complex character in the clinical group. Especially supraventricular arrhythmias and ventricular arrhythmias may manifest themselves throughout the progression of the disease, initial ventricular arrhythmias, with further increase supraventricular arrhythmias as a consequence of atrial dilation. The correlations obtained in *Holter* examination were, positive correlation between: NNM v/s NQRS in class 2, class 1b and class 1a ($r= 0.978$, $r= 0.932$, $r= 0.962$); NNM v/s pNN50% in class 2 and class 1b ($r= 0.909$, $r = 0.790$); negative correlation between: NQRS v/s pNN50% in class 2 and class 1b ($r= -0.900$, $r= -0.790$). The correlations obtained in echocardiography were, positive correlation between: AE v/s DIVEd/Ao ($r= 0,897$); AE/Ao v/s DIVEs/Ao in class 2 patients ($r= 0.702$). The dogs with CHF due MMVD have greater involvement of the sympathetic system in relation to the parasympathetic system in that the disease develops. Electrocardiographic and echocardiographic values show an increase of the cardiac chambers and eccentric hypertrophy of the heart in adaptive response to increased preload by mitral regurgitation.

Keywords: Myxomatous degeneration, time domain, arrhythmias, heart rate variability.

LISTA DE ABREVIATURAS

AE/Ao: Relação AE/Ao	ms: Milissegundos
AE: Diâmetro atrial esquerdo	mV: Milivoltagem
ANOVA: Análise de variância	NN médio: Intervalo NN médio de todo o registro
Ao: Diâmetro interno da artéria aorta	NN ou RR: Intervalo entre uma onda R e a onda R seguinte
Bpm: Batimentos por minuto	PVA: Pico de velocidade da onda A do fluxo mitral
DMVM: Degeneração mixomatosa crônica da valva mitral ou endocardiose mitral	PVE/PVA: Relação entre pico de velocidade da onda E do fluxo mitral e pico de velocidade da onda A do fluxo mitral
E/A mitral: Relação entre picos de velocidades das ondas E e A mitral	PVE: Pico de velocidade da onda E do fluxo mitral
E/A Tricúspide: Relação entre picos de velocidades das ondas E e A tricúspide	pNN50%: Percentagem de intervalos NN consecutivos com diferença superiores a 50 milissegundos
FC: Frequência cardíaca	EPPVEd/Ao: Relação espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole/ Diâmetro interno da artéria aorta
FE%: Fração de ejeção	EPPVEd: Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole
FEC%: Fração de encurtamento	EPPVEs/Ao: Relação espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole/ Diâmetro interno da artéria aorta
G1a: Grupo ICC 1a	EPPVEs: Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole
G1b: Grupo ICC 1b	rMSSD: Raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes
G2: Grupo ICC 2	Sd: Sem dado
GC: Grupo controle	SDANN: Desvio padrão dos intervalos NN médios obtidos a cada 5 minutos
GREG mitral: Gradiente de pressão da velocidade máxima da regurgitação mitral	SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos NN
GREG tricúspide: Gradiente de pressão da velocidade máxima da regurgitação mitral	SDNNindex: Média dos desvios padrão obtidos dos intervalos NN a cada 5 minutos
ICC: Insuficiência cardíaca congestiva	SNP: Sistema nervoso parassimpático
ESIVd/Ao: Relação da espessura do septo interventricular na diástole/ Diâmetro interno da artéria aorta	SNS: Sistema nervoso autônomo simpático
ESIVd: Espessura do septo interventricular na sístole	VFC: Variabilidade da frequência cardíaca
ESIVs/Ao: Relação da espessura do septo interventricular na sístole/ Diâmetro interno da artéria aorta	
ESIVs: Espessura do septo interventricular na sístole	
DIVEd/Ao: Relação diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole/ Diâmetro interno da artéria aorta	
DIVEd: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole	
DIVEs/Ao: Relação diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole/ Diâmetro interno da artéria aorta	
DIVEs: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole	
m/s: Metros/segundo	

LISTA DE TABELAS**Página**

- Tabela 1: Médias \pm desvio padrão dos valores ecocardiográficos de 38 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral divididos em classe com insuficiência cardíaca ICC 2 (Grupo 2), com insuficiência cardíaca ICC 1b (Grupo 1b) e com insuficiência cardíaca ICC 1a (Grupo 1a) e de 10 cães saudáveis. UNESP, Jaboticabal, 2013.67
- Tabela 2: Variabilidade da Frequência Cardíaca (Domínio do tempo) e frequências cardíacas mínima, média e máxima, mensuradas durante 24 horas de registro eletrocardiográfico, em cães com insuficiência cardíaca ICC 2 (Grupo 2), com insuficiência cardíaca ICC 1b (Grupo 1b) com insuficiência cardíaca ICC 1a (Grupo 1a) por degeneração mixomatosa da valva mitral e cães saudáveis (Grupo GC). UNESP, Jaboticabal, 2013 (média \pm desvio-padrão).....69
- Tabela 3: Valores eletrocardiográficos em cães com insuficiência cardíaca ICC 2 (Grupo 2), com insuficiência cardíaca ICC 1b (Grupo 1b) e com insuficiência cardíaca ICC 1a (Grupo 1a) devido a degeneração mixomatosa da valva mitral. UNESP, Jaboticabal, 2013 (média \pm desvio-padrão).....70

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Posicionamento dos eletrodos no animal para registro eletrocardiográfico contínuo de três vias: vermelho (xifóide), branco (manúbrio), preto (hemitórax esquerdo) e verde (hemitórax direito).....	15
Figura 2: Paciente com o colete que acomoda o equipamento de registro eletrocardiográfico contínuo (<i>holter</i>).....	16
Figura 3: Valores médios \pm erros padrão da relação AE/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	19
Figura 4: Valores médios \pm erros padrão da relação DIVEd/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	20
Figura 5: Valores médios \pm erros padrão da relação DIVEs/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	21
Figura 6: Valores médios \pm erros padrão da relação ESIVs/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	22
Figura 7: Valores médios \pm erros padrão da relação EPPVEd/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	23
Figura 8: Valores médios \pm erros padrão da relação EPPVEs/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	24
Figura 9: Valores médios \pm erros padrão da FE%, obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	25

Figura 10: Valores médios \pm erros padrão da FEC% obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	26
Figura 11: Valores médios \pm erros padrão do PVE (m/s) obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	27
Figura 12: Valores médios \pm erros padrão do PVA (m/s) obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	28
Figura 13: Valores médios \pm erros padrão da relação PVE/PVA obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	29
Figura 14: Porcentagem de animais com espessura classificada (três categorias) da valva mitral. Grupos G2, G1b e G1a. UNESP, Jaboticabal, 2013.	30
Figura 15: Porcentagem de animais com ritmos e arritmias cardíacas diagnosticados com o exame eletrocardiográfico convencional em cães com DMVM em graus variados de ICC. Grupos G2, G1b e G1a. UNESP, Jaboticabal, 2013. ASR=arritmia sinusal respiratória.	31
Figura 16: Porcentagem de animais com maior duração e amplitude das ondas eletrocardiográficas, em 38 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral e graus variados de ICC, G1a, G1b e G12. UNESP, Jaboticabal, 2013. Milissegundos (ms), milivoltagem (mV).....	32
Figura 17: Valores médios \pm erros padrão das frequências cardíacas máxima, mínima e média (bpm) obtidos dos cães do grupo com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a). UNESP, Jaboticabal, 2013.	32
Figura 18: Representação gráfica dos intervalos NN (Tacograma) em 24 horas de registro eletrocardiográfico contínuo. A: grupo GC, B: grupo G1a, C: grupo G1b e D: grupo G2.....	33
Figura 19: Porcentagem de pacientes com arritmia no <i>Holter</i> , classificadas em supraventriculares e ventriculares, de acordo com o grau de ICC (G1a), (G1b) e (G2). UNESP, Jaboticabal, 2013.....	34

Figura 20: Arritmias supraventriculares determinadas no exame <i>Holter</i> , classificadas em isoladas, pareadas e com taquicardia, em pacientes com DMVM e graus variados de ICC (G2, G1b e G1a). UNESP, Jaboticabal, 2013.	34
Figura 21: Arritmias ventriculares determinadas no exame <i>holter</i> , classificadas em isoladas, pareadas, taquicardia e bigeminismo, em pacientes com DMVM e graus variados de ICC (G2, G1b e G1a). UNESP, Jaboticabal, 2013.	35
Figura 22: Valores médios \pm erros padrão de NN médio (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	36
Figura 23: Valores médios \pm erros padrão de SDNN (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	37
Figura 24: Valores médios \pm erros padrão de SDANN (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	38
Figura 25: Valores médios \pm erros padrão de SDNNindex (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	39
Figura 26: Valores médios \pm erros padrão de rMSSD (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	40
Figura 27: Valores médios \pm erros padrão de pNN50% obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	41
Figura 28: Valores médios \pm erros padrão das frequências cardíacas máxima, mínima e média (bpm) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	42
Figura 29: Valores médios \pm erros padrão de NN total (números) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.	43
Figura 30: Valores médios \pm erros padrão do tempo, em horas, com FC maior que 160 bpm e menor que 60 bpm, obtidos nos cães com DMVM e insuficiência cardíaca em graus variados (G1a), (G1b) e (G2). UNESP, Jaboticabal, 2013.	44

Figura 31: Correlação entre número total de complexos QRS e NN médio (ms) registrado em 24 horas de exame, obtido nos cães do grupo com G2, G1b e G1a .UNESP, Jaboticabal, 2013.	45
Figura 32: Correlação entre NN médio (ms) e pNN50% registrado em 24 horas de exame obtido nos cães do grupo G2 e G1b. UNESP, Jaboticabal, 2013.	46
Figura 33: Correlação entre número total de complexos QRS e pNN50% registrado em 24 horas de exame obtido nos cães do grupo G2 e G1b. UNESP, Jaboticabal, 2013.	47
Figura 34: Correlação entre AE (cm) e DIVEd/Ao e entre AE/Ao e DIVEs/Ao, obtido nos cães do grupo G2, UNESP, Jaboticabal, 2013.	48
Figura 34: Porcentagem de pacientes com sinais clínicos cardio-respiratórios apresentados de acordo com o grau de insuficiência cardíaca congestiva, divididos em grupo G1a, G1b e G2. O grupo G1b apresenta tosse não cardiogênica (colapso de traqueia). UNESP-Jaboticabal, 2013.	64
Figura 35: Classificação do grau de sopro, (I-VI/VI) no foco mitral e tricúspide dividido por grupo de ICC, G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013.	64
Figura 36: Farmacologia cardiovascular administrada de acordo com o grau de ICC, divididos em G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013.	65
Figura 37: Porcentagem de pacientes com refluxo determinado por ecodopplercardiografia apical quatro câmaras esquerda, no foco mitral e no foco tricúspide. Dividido por grupo de ICC, G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013.	65
Figura 38: Velocidade do refluxo valvar determinado por ecodopplercardiografia apical quatro câmaras esquerda, no foco mitral e no foco tricúspide. Dividido por grupo de ICC, G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013. m/s= metros/segundo.	66
Figura 39: Raças dos cães utilizados divididos em grupos (G2, G1b, G1a e GC) expressados em porcentagem. SRD=sem raça definida. Outras= Fox, Teckel, Beagle, Cavalier King. UNESP, Jaboticabal, 2013.	66

1.- INTRODUÇÃO

Dentre as cardiopatias valvares adquiridas em cães, a degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) é a de maior prevalência, principalmente em animais idosos (acima de seis anos), machos e nas raças de pequeno porte.

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

Na eletrocardiografia contínua (*Holter*) são obtidas informações qualitativas e quantitativas das arritmias, bem como o período do dia em que ocorreram. Além disso, permite avaliar devidamente todos os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca diferenciando, durante o exame, momentos de vigília ou sono. Espera-se, em período de vigília, aumento da frequência cardíaca, com redução da sua variabilidade e, pelo contrário, no período de sono, aumento da variabilidade por diminuição da frequência cardíaca. Dessa forma, deve-se ter cuidado na interpretação dos resultados, a fim de evitar diagnósticos equivocados, por análise de um só período, pensando tratar-se do total de 24 horas.

Nesta pesquisa objetivou-se estabelecer a variabilidade e correlação da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral, classificados segundo o grau de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

2. REVISÃO DE LITERATURA

A degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), também denominada endocardiose, se caracteriza pela perda da arquitetura valvar normal, acompanhada de aumento em sua substância fundamental, sem reação inflamatória apreciável e substituição progressiva do tecido fibroso por tecido mixomatoso. As lesões iniciam-se nos bordos livres dos folhetos, evoluindo em direção à base, podendo alcançar as cordoalhas tendíneas e músculos papilares (MUCHA, 2007).

A descrição das mudanças valvares pode ser resumida como um processo distrófico afetando a valva mitral em um 62% dos casos, enquanto que o acometimento da valva tricúspide ou sua associação é de aproximadamente 33% (ABBOTT, 2002).

Dentre as cardiopatias valvares adquiridas em cães, a degeneração mixomatosa crônica da valva mitral é a de maior prevalência (BRIGHT e MEARS, 1997) representando de 75% a 80% das doenças cardíacas desta espécie, afetando principalmente cães adultos em idade avançada (DETWEILER & PATTERSON; 1965; KEENE, 1988).

A etiologia desta afecção não é totalmente compreendida e parece ser multifatorial. A existência de raças predispostas pressupõe envolvimento de um componente genético, principalmente no *Cavalier King Charles Spaniel*, considerada uma herança poligênica (DARKE, 1987; PEDERSEN et al., 1999b).

A degeneração avançada provoca espessamento e encurtamento dos folhetos valvares, tornando-os com margens nodulares e irregulares, permitindo a regurgitação sanguínea para os átrios durante a sístole ventricular, em decorrência da incompleta aposição dos folhetos parietal e septal valvar (BORGENTHAGEM et al., 1977; KITTLESON, 1998).

Nas primeiras etapas na insuficiência da valva mitral, o volume regurgitado é pequeno, mas com a progressão da doença, uma fração do débito cardíaco é ejetada para o átrio esquerdo, aumentando a pressão intra-atrial. A regurgitação crônica promove dilatação do átrio esquerdo, indicando adaptação do coração ao refluxo mitral, e mantendo a pressão intra-atrial baixa (BRAUNWALD, 1969). Na sequência, ocorre diminuição do rendimento cardíaco, resultando em queda da

pressão arterial, ativando os mecanismos compensatórios (MASSO, 1984; GUYTON, 1986) como o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNYDER, 1991; KNIGHT, 1992). Esses mecanismos compensatórios causam, inicialmente, taquicardia, vasoconstrição periférica, com retenção de sódio e água, elevando a pressão arterial e o débito cardíaco, favorecendo a perfusão tissular (AWAN & MASON, 1996; CAMACHO, 1996). Tudo isso, na fase inicial, ajuda a manter o débito cardíaco, mas, ao final, aumenta o trabalho cardíaco, o volume cardiovascular e a fração de regurgitação, resultando em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (MASON, 1984).

Em virtude da expressiva predominância da lesão mitral, os sinais clínicos relacionados a ICC esquerda, como tosse, dispnéia, taquipnéia e cansaço fácil, são bastante frequentes, resultando em morte súbita nos casos de edema pulmonar severo ou arritmia ventricular grave (KITTLESON, 1998). Na maioria das vezes, os sinais clínicos se desenvolvem de forma gradual à medida que a doença progride, sendo a tosse o mais evidente, geralmente presente à noite ou quando o animal é submetido a exercícios físicos (MUZZI et al., 2000). Com a progressão da doença surgem outros sinais clínicos, indicativos de perfusão insuficiente dos tecidos, tais como intolerância ao exercício, síncope, congestão venosa pulmonar intersticial e alveolar e, por fim, o quadro de edema pulmonar (LEWIS, 1937; CHAI KUSUKOTO, 1999).

O diagnóstico da degeneração valvar crônica mitral fundamenta-se no exame físico, com ênfase na avaliação cardíaca, exames laboratoriais, radiográfico, eletrocardiográfico e ecodopplercardiográfico. Na auscultação cardíaca realizada ao exame físico, o paciente apresenta sopro holossistólico no ápice esquerdo cardíaco em região audível da valva mitral, com a intensidade do som variando conforme o grau da insuficiência valvar, classificando entre grau I a VI (MUCHA, 2007).

No exame eletrocardiográfico dos cães com endocardiose pode-se encontrar desde um traçado normal a grande variedade de alterações, como aumento duração e/ou na amplitude da onda P e do complexo QRS, desvio do eixo cardíaco para o lado esquerdo e presença de arritmias supraventriculares, principalmente nos casos de mega átrios. (TILLEY, 1992; MUCHA, 2007).

O átrio dilatado pode desencadear arritmias cardíacas, dentre elas as de origem atrial e juncional (VERHEULE et al., 2003; BRUNDEL et al., 2005). Nesses casos, diagnosticam-se mais comumente as extrassístoles supraventriculares (ou complexos supraventriculares prematuros) e a taquicardia supraventricular. Já a fibrilação atrial, mesmo sendo a arritmia mais comumente associada ao átrio esquerdo dilatado, apresenta baixa incidência na DMVM, especialmente em cães de pequeno porte, os quais são os mais acometidos (GUGLIELMINI et al., 2000).

Para o diagnóstico definitivo da DMVM, indica-se a realização do ecodopplercardiograma, incluindo o modo bidimensional, modo M e modo Doppler, que determinam, de forma precisa e anatômica, as alterações presentes na valvulopatia (MUZZI et al., 1999). Em geral, as alterações estão relacionadas à sobrecarga de volume, com o aumento gradativo da pressão atrial esquerda, saindo de 10 mmHg para 30 mmHg devido à regurgitação valvar mitral, com velocidade regurgitante aproximadamente 4,5 a 5,9 m/s (KITTLESON, 2006).

A ecocardiografia permite estabelecer uma relação entre os parâmetros quantitativos da função cardíaca e o estado clínico funcional de insuficiência cardíaca congestiva discreta, moderada e grave, enquadrando o paciente de acordo com a gravidade da doença (MUZZI et al., 2002; CHOI et al., 2004). Para Shah (1994) e Hyun (2005), além dessas características, pacientes com DMVM apresentam espessamento em graus variados da cúspide septal e, em menor grau, da cúspide parietal da valva mitral, que também apresenta boa correlação com o grau de regurgitação mitral, sendo um método útil na classificação de insuficiência cardíaca. A mensuração ecocardiográfica da valva mitral (espessura e o comprimento das cúspides) realizada em 81 cães com insuficiência cardíaca congestiva serviu como um importante fator de diagnóstico dos cães portadores de insuficiência cardíaca congestiva grave, (classe 3), mas não permitiu a diferenciação entre os pacientes classificados em classe 1 e classe 2 (MUZZI et al., 2009). Em contrapartida Trafny et al. (2012), determinou que a espessura, prolapso e área da cúspide septal mitral (indexadas) mensurada em 41 cães com DMVM classe ISACHC 1a e 1b da raça *Norfolk terriers* foram significativamente maiores quando comparados entre classes e cães normais.

No modo-M, são avaliadas as características da sobrecarga do volume ventricular esquerdo, incluindo aumento volume diastólico, hipercinesia septal demonstrada pelo aumento do valor da fração encurtamento (FEC%) (KIENLE & THOMAS, 2004). Cães de raças pequenas com regurgitação da valva mitral leve apresentam, em média, FEC de 37%; os cães com grau moderado apresentam valores de aproximadamente 40%; e os com grau grave esses valores podem chegar a 51% (KITTESON, 2006).

Estudo realizado em cães com a valvulopatia em questão, as variáveis do diâmetro interno do ventrículo esquerdo e da espessura septo interventricular em diástole e sístole (DIVEd, DIVEs, ESIVd e ESIVs), apresentam valores diferenciados entre as classes funcionais da ICC, podendo ser utilizadas como fatores prognósticos e na avaliação da eficácia dos protocolos terapêuticos utilizados (FRANCO, 2009).

A relação entre diâmetro do átrio esquerdo e dimensão interna da artéria aorta (AE/Ao) é utilizada para avaliar a dilatação atrial esquerda, com o valor de normalidade estipulado em 1,3 cm, com o aumento desse valor se considera dilatação atrial esquerda (KIENLE & THOMAS, 2004). Franco (2009), quando avaliou cães com endocardiose de valva mitral classe 1b e 2 da ICC, concluiu que este índice também pode ser considerado um fator prognóstico para avaliação da gravidade e na evolução da terapêutica utilizada.

Em 2002, Domenech et al. estudaram indicadores prognósticos ecocardiográfico em 704 cães portadores de insuficiência de valva mitral conforme a classificação ISACHC, utilizando as variáveis DIVEs, DIVEd, ESIVs, ESIVd e relação AE/Ao, concluindo que as mesmas variáveis podem ser utilizadas como indicadoras prognósticas da DMVM.

O fluxo através da valva mitral demonstra, no modo Doppler espectral, o componente diastólico inicial passivo e final ativo, resultando em duas ondas de fluxo diastólico. A onda diastólica inicial (Onda E) corresponde ao rápido preenchimento passivo ventricular, enquanto a onda diastólica final (Onda A) está associada com a sístole atrial (BOON, 1998). A onda E normalmente é maior em amplitude e duração quando comparada a onda A, com a proporção dos picos de

velocidade E/A maior que um. Frequências cardíacas aumentadas tendem a encurtar a diástole, causando a fusão das ondas E e A (KIENLE & THOMAS, 2004).

Em um estudo ecocardiográfico seriado, com intervalo de seis meses, realizado em 242 cães com endocardiose de mitral, se detectou incremento em DIVEd, DIVEs, relação DIVEd/EPPVEd, relação AE/Ao, onda E e uma diminuição na velocidade do refluxo mitral. Estes parâmetros indicam progressão da doença e podem identificar cães com maior risco de morte por insuficiência cardíaca (HEZZELL et al.,2012). No trabalho realizado por Reynolds e colaboradores (2012) em 82 cães com endocardiose, mostrou que o tamanho do ventrículo esquerdo (relação LDVd/Ao), que a relação AE/Ao, que o tamanho cardíaco vertebral (VHS), e que a concentração plasmática de NT-proBNP são parâmetros independentes de risco cardiovascular e propôs um limite de corte de insuficiência cardíaca congestiva em cães com DMVM.

Posteriormente à realização do diagnóstico definitivo, a ICC pode ser classificada de acordo com o desenvolvimento dos sinais clínicos, como estabelecido pelo *International Small Animal Cardiac Health Council* (MILLER & TILLEY, 1995) e descrito abaixo:

- Classe 1a: estão ausentes de sinais clínicos e ausentes de alterações nos exames complementares;
- Classe 1b: estão ausentes de sinais clínicos, porém já são detectadas alterações nos exames radiográficos e ecocardiográficos;
- Classe 2: presença de sinais clínicos, juntamente com alterações eletrocardiográficas, radiográficas e ecocardiográficas;
- Classe 3a: ICC de grau avançado, com as características descritas na classe 2 além da presença do edema pulmonar, necessitando de intervenção ambulatorial emergencial;
- Classe 3b: grave processo de ICC, com presença de edema pulmonar refratário à terapia convencional, necessitando de intervenção com internamento.

2.1. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

O automatismo se destaca por possibilitar a despolarização involuntária do coração e sustentar a vida. Ainda assim, a frequência intrínseca de despolarização cardíaca é modulada pelo sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e pelo sistema nervoso autônomo parassimpático (SNP), que proporcionam homeostase em diferentes situações cotidianas. A ativação do SNS resulta em maior cronotropismo, inotropismo e dromotropismo cardíaco, além de redistribuir a circulação sanguínea e ativar sistemas como o renina-angiotensina-aldosterona, preparando o organismo para situações de estresse. Em contrapartida, a ativação parassimpática modula de maneira inversa essas variáveis, constituindo desta forma, o balanço autonômico cardíaco (TILLEY, 1992; KITTLESON, 1998).

A modulação parassimpática do nó sinusal estimula os receptores muscarínicos, aumentando a permeabilidade celular ao potássio, diminuindo o potencial de membrana e frequência de despolarização destas células. A atuação do SNS no coração interfere nos receptores β -adrenérgicos, que aumentam o ritmo de despolarização sinusal. Embora trabalhem em sintonia e equilíbrio, a variação da frequência cardíaca parece ser mais dependente do tônus parassimpático, que é dominante em situações normais (MALIK et al., 1996).

A variação dos intervalos de despolarização cardíaca, promovida pela influência autonômica, pode ser detectada ao eletrocardiograma pelas diferentes distâncias entre as ondas R normais (intervalos RR ou NN). A variabilidade da frequência cardíaca, determinada no exame *Holter*, é o método que quantifica essas variações, assim, infere sobre a modulação autonômica cardíaca, que reflete o funcionamento do sistema nervoso autônomo. Embora existam vários métodos para determinação destes índices, utiliza-se principalmente a VFC no domínio do tempo, que se baseia em cálculos estatísticos, ou domínio da frequência, no qual as frequências cardíacas são transformadas em potência (RAVENSWAALJ-ARTS et al., 1993; STEIN et al., 1994; LOMBARDI et al., 1996; MALIK et al., 1996; BERNTSON et al., 1997; HUIKURI et al., 1999; STEIN & KLEIGER, 1999; KLEIGER et al., 2005; ACHARYA et al., 2006).

O *Holter* é o método mais completo para se avaliar o ritmo cardíaco, fornecendo informações qualitativas e quantitativas dos complexos anormais, assim como o período específico do dia em que ocorreram, correlacionando os resultados do exame com os sinais clínicos manifestados em cada momento (NOGUEIRA & CAVALCANTI, 2007). Este exame consiste na monitorização eletrocardiográfica ambulatorial por um longo tempo, normalmente de 24 horas, o que possibilita o diagnóstico de arritmias não demonstradas ao ECG, para o mesmo paciente (MEURS et al., 2001; YAMAKI et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2008).

Na medicina veterinária, o *Holter* pode ser solicitado nas seguintes ocasiões: diagnóstico de arritmias intermitentes (MEURS et al., 2001; SPIER et al., 2004), correlação dos sinais clínicos (síncope, desmaios e convulsões) ou do período do dia (manhã, tarde, noite) com a ocorrência de arritmias (BILLEN e VAN, 2006; NOGUEIRA et al., 2006), estratificação de risco nas cardiopatias (CALVERT & JACOBS, 2000 ; LINDE & KOCH, 2006), verificação da necessidade de se instituir terapia antiarrítmica e estudo da variabilidade da frequência cardíaca (OLIVEIRA et al., 2007; FUJII & WAKAO, 2003).

As recomendações são que o *Holter* seja realizado em um ambiente familiar, minimizando fontes potenciais de estresse, nesse sentido, o ideal seria que o exame fosse realizado em casa, junto ao proprietário. No entanto, em situações em que o proprietário não possa se responsabilizar pelo desenvolvimento do exame, o mesmo deverá ser realizado no hospital veterinário. Nesse caso, deve-se procurar manter o animal afastado, em ambiente o mais reservado possível, com água e alimentação (PETRIE, 2005).

O Controle autônomo do coração em pacientes saudáveis é predominantemente influenciado pelo tônus parassimpático, que resulta em maior VFC. No entanto, doenças no coração, especialmente quando a insuficiência cardíaca é desenvolvida, geram o aumento do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático, resultando em elevação da frequência cardíaca e uma redução na VFC (OLIVEIRA et al., 2012).

No domínio do tempo são avaliadas as variáveis NN médio (média de todos os intervalos RR normais do exame), SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame), SDANN (desvio padrão da média dos intervalos RR normais

tomados a cada cinco minutos), SDNNindex (média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos), rMSSD (raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo), pNN50% (porcentagem de diferenças maiores que 50 milissegundos entre intervalos RR normais adjacentes do exame todo) (MUZZI et al. 2011).

A variabilidade da frequência cardíaca, no domínio de tempo, é representada como um histograma em formato de sino. No caso de cães e gatos, que apresentam maior variação fisiológica, o histograma se apresenta como um sino deslocado para a direita. Na fase inicial da ICC, antes mesmo do aparecimento de quaisquer sinais, o controle autonômico do coração já se altera, devido ao aumento do tônus simpático e à diminuição do parassimpático. Nessas situações, o histograma da variabilidade da frequência cardíaca no domínio de tempo deixa de se apresentar em seu formato característico, havendo maior aproximação dos parâmetros. Dessa forma, a correta avaliação de alterações na VFC é um importante fator a ser considerado para diagnosticar a insuficiência cardíaca precocemente (TASK FORCE, 1996).

Sabe-se que grande parte da magnitude do SDNN, em 24 horas de registro, é atribuída à diferença dos intervalos NN observada entre o dia e a noite (ritmo circadiano). Modificações nos valores desta variável podem ocorrer em consequência da edição inadequada ou tempo insuficiente de registro eletrocardiográfico, produzindo valores irreais (KLEIGER et al., 2005).

A base de cálculo empregada no índice SDANN permite detectar flutuações da frequência cardíaca a longo prazo, excluindo, por exemplo, a influência exercida pela estimulação vagal durante a respiração ou eventos estressantes menores que cinco minutos (MALIK et al., 1996; STEIN & KLEIGER, 1999). Situada entre as variáveis que sofrem interferências a curto (NN médio e SDNN) e longo prazos (SDANN), o SDNNindex altera-se por modificações de frequência cardíaca ocorridas dentro de períodos menores que 5 minutos (CALVERT, 1998).

Representando a diferença média e proporcional entre os intervalos NN, os índices rMSSD e pNN50% complementam a avaliação da VFC. Em ritmos sinusais, os índices rMSSD e pNN50% quantificam a modulação parassimpática veiculada

pela respiração (CALVERT, 1998; KLEIGER et al., 2005) ou não (STEIN et al., 1994; STEIN & KLEIGER, 1999). De forma geral, todos os índices se correlacionam em graus diferentes e indicam maior participação do sistema nervoso parassimpático em relação ao sistema nervoso simpático quando aumentam e menor participação quando diminuem (RAVENSWAAIJ-ARTS et al., 1993).

As variáveis no domínio do tempo que mensuram a atividade parassimpática diminuem significativamente em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral com sinais clínicos de insuficiência cardíaca. Sugere-se que a atenuação do sistema parassimpático e o realce do sistema simpático possa ser o fator inicial na DMVM em cães. O indicador pNN50% é sugerido como uma variável ótima para realçar as diferenças na VFC de cães com insuficiência cardíaca por DMVM. Menores valores de pNN50% e SDANN, indicam que a diminuição na atividade parassimpática está associada à síndrome insuficiência cardíaca em cães com DMVM (OLIVEIRA et al., 2012).

3. HIPÓTESE

O sistema nervoso autônomo, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o controle adrenérgico, entre outros sistemas, são mecanismos fisiológicos no controle da frequência cardíaca na insuficiência cardíaca congestiva. A participação do sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático), determinado pela análise da variabilidade da frequência cardíaca, poderia ser útil para caracterizar o estadiamento da ICC em cães com DMVM.

4. OBJETIVO GERAL

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral, estadiados de acordo com grau de insuficiência cardíaca congestiva proposto pelo *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC).

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a participação do sistema nervoso autônomo pela análise da VFC em cães com insuficiência cardíaca congestiva decorrente de DMVM;
- Correlacionar a VFC com os dados dos exames complementares cardiovasculares (Eletrocardiografia, Ecocardiografia).

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1. Seleção dos animais

Foram utilizados 48 cães de diferentes raças de pequeno a médio porte (figura 39), com idade média de $9,3 \pm 3,3$ anos, sendo 38 portadores de DMVM e 10 clinicamente sadios. O experimento foi conduzido no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" da UNESP-Jaboticabal. Os animais foram atendidos pelo serviço de Cardiologia Veterinária durante o ano 2013.

Os animais foram divididos em quatro grupos (GC; G1a; G1b; G2). O grupo GC foi composto por cães sadios. Para os demais grupos foram utilizados cães portadores de DMVM, apresentando sopro sistólico de regurgitação mitral e

classificados segundo o grau de ICC, proposto pelo *International Small Animal Cardiac Health Council*.

Este trabalho de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais (CEUA) protocolo n°.022142/12 e está de acordo com os princípios éticos na experimentação animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Os grupos experimentais foram os seguintes:

- **Grupo controle** (GC): Composto por 10 cães saudáveis (4 machos e 6 fêmeas), com idade média de $4,2 \pm 3,7$ e peso médio de $19,3 \pm 9,5$ kg.
- **Grupo 1a** (G1a): Composto por 13 cães (5 machos e 8 fêmeas) portadores de DMVM sem sinais clínicos, com idade média $8,7 \pm 2,8$ e com peso médio de $13,2 \pm 5,5$ kg.
- **Grupo 1b** (G1b): Composto por 10 cães (4 machos e 6 fêmeas) portadores de DMVM sem sinais clínicos com alteração de exames complementares (eletrocardiografia, ecocardiografia), com idade média de $11,0 \pm 2,7$ e com peso médio de $6,4 \pm 2,3$ kg.
- **Grupo 2** (G2): Composto por 15 cães (7 machos e 8 fêmeas) portadores de DMVM, com ICC discreta a moderada, apresentando sinais clínicos e alterações nos exames complementares, com idade média de $11,3 \pm 2,5$ e com peso médio de $8,6 \pm 4,3$ kg.

6.2. Exames

Os exames foram realizados em todos os pacientes na seguinte ordem: exame físico, eletrocardiograma, eletrocardiografia contínua (*Holter*) durante 24 horas e ecocardiograma. Esta sequência foi utilizada para diminuir o efeito do estresse e intervenção dele principalmente no *holter*.

6.2.1. Exame físico

O exame físico foi utilizado com a finalidade de classificar os animais dentro do estadiamento na ICC também serviu de exame discriminante e como método de exclusão de outra doença concomitante. No caso em que o paciente precisou ajustar as medicações cardiovasculares de acordo com as necessidades individuais, elas foram realizadas, obtendo no curto prazo a estabilidade do paciente dentro do estadiamento de ICC classe 2. Posterior a este ajuste foi incorporado o paciente neste estudo.

Contou de dados de anamnese, de exame físico geral dos animais, presença de sinais clínicos cardiovasculares: tosse, cansaço, intolerância ao exercício, síncope, taquipnéia, dispnéia, ascite, edema pulmonar. Foi realizada auscultação cardíaca e auscultação pulmonar. O sopro cardíaco no foco mitral e/ou tricúspide, quando presente, foi graduado na escala de I a VI, conforme sugerido por Ware (2001).

6.2.2. Ecocardiografia

Para a realização da ecodopplercardiografia, foi utilizado o ecocardiógrafo¹ equipado com transdutor multifrequencial de 3,5–10 MHz. Os cães de cada grupo foram posicionados em decúbito lateral, utilizando-se as janelas paraesternais direita e esquerda, para avaliação pelos modos bidimensional, modo-M, e modo Doppler pulsado e contínuo.

No modo bidimensional foram avaliados: as câmaras cardíacas (átrios ventrículos), dimensão interna da artéria aorta (Ao), diâmetro do átrio esquerdo (AE), bem como a relação destes (AE/Ao), aspecto da valva mitral (espessamento na cúspide, na zona média, na zona basal e completo) determinado a partir da metodologia proposta por MUZZI et al. (2009).

As variáveis ecocardiográficas analisadas, ao final da sístole e da diástole, no modo-M foram: espessura do septo interventricular (ESIV), dimensão interna do ventrículo esquerdo (DIVE), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo

¹ 300S Pandion Vet – Pie Medical ® Equipment – Maastricht –Holanda.

(EPPVE), sendo todas as referidas variáveis quantificadas no fim da diástole (d) e no fim da sístole (s). As variáveis foram calculadas com base em imagens ecocardiográficas obtidas do eixo curto do ventrículo esquerdo, em plano papilar. Foram também calculadas a fração de ejeção (FE%) e a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEC%).

As mensurações determinadas no modo-M, para fins comparativos entre os grupos foram divididas (indexadas) pela dimensão interna da artéria aorta (Ao), neutralizando, com isto, o efeito do peso dos cães nas mensurações das câmaras cardíacas (BOON, 2011).

No modo Doppler avaliaram-se os picos de velocidade dos fluxos transmitral, determinando o pico de velocidade da onda E (PVE) e o pico de velocidade da onda A (PVA), calculando-se a relação entre esses parâmetros (PVE/PVA), bem como quantificando-se a regurgitação mitral e tricúspide (BOON, 1998).

6.2.3. Eletrocardiografia

Para o ECG os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, sendo conectados os eletrodos² aos membros locomotores, permitindo a obtenção dos traçados eletrocardiográficos que foram gravados em arquivos eletrônicos para posterior interpretação, valendo-se um *software* que permite a mensuração das ondas diretamente na tela. Foi utilizado um aparelho computadorizado³, que possibilita a observação das derivações bipolares padrões (I, II e III), unipolares amplificadas (aVR, aVF, aVL) e pré-cordiais unipolares (rV2, V2, V4 e V10) (velocidade de 50mm/s, 1cm= 1mV) (TILLEY, 1992).

Foram avaliados ritmo cardíaco, frequência cardíaca (mínima e máxima), presença de arritmias supraventriculares e ventriculares, além das amplitudes (em mV) das ondas P, R e T e segmento ST, e as durações (em ms) da onda P, complexo QRS, intervalos PR e QT. Também foi determinado o eixo elétrico ventricular no plano frontal (TILLEY, 1992). O tempo de registro eletrocardiográfico para cada paciente foi de 3 minutos.

² Becton Dickinson B-D

³ Módulo de Aquisição de ECG para Computador (ECG-PC versão 2.27)® - Tecnologia Eletrônica Brasileira (TEB).

6.2.4. Eletrocardiografia contínua (*Holter*)

Para o *Holter* de ECG, os eletrodos foram conectados à pele do animal, na região torácica, conforme ilustrado na figura 1. Foi feito tricotomia prévia e limpeza da região com álcool e éter para retirar os pêlos e a oleosidade.

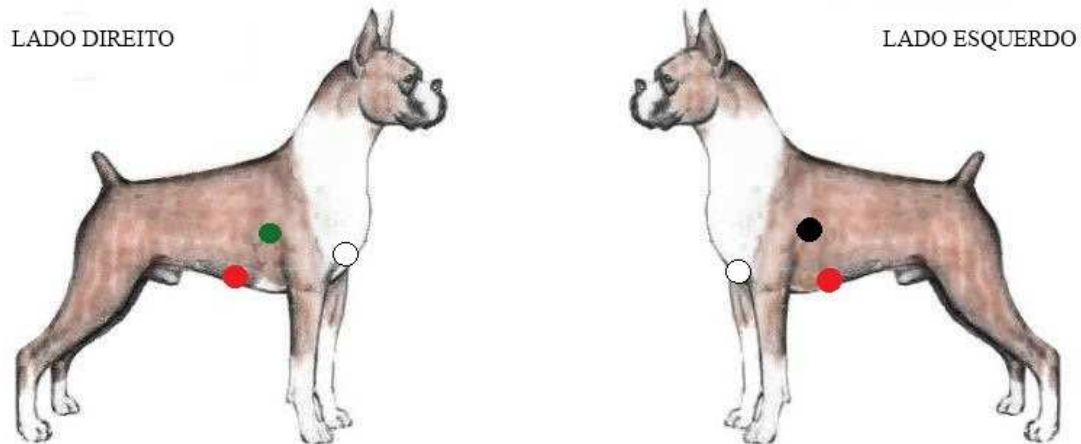


Figura 1: Posicionamento dos eletrodos no animal para registro eletrocardiográfico contínuo de três vias: vermelho (xifóide), branco (manúbrio), preto (hemitórax esquerdo) e verde (hemitórax direito)⁴.

Posteriormente foi colocada uma fita de esparadrapo sobre os eletrodos para garantir maior fixação. O aparelho⁵ ficou alojado no bolso dorsal de um colete (figura 2) usado pelo animal durante todo o exame. A avaliação holter foi feita no Hospital Veterinário, foi fornecida alimentação, roupa de cama, medicamentos e implementos particulares de cada paciente por parte dos proprietários durante as 24 horas do registro, tempo que permaneceu no hospital veterinário sob controle do médico veterinário responsável desta pesquisa (sempre o mesmo examinador). Após o período de 24 horas, o equipamento foi removido, o paciente liberado e os dados gravados no cartão magnético foram analisados em software específico⁶.

⁴ Instalação-Posicionamento dos Eletrodos. Cardios. Apêndice D.

⁵ Gravador Digital CardioFlash+ ® ou Cardiolight ®.

⁶ Cardiosmart© 2006 - Cardio Sistemas - Versão 5.0.382.51.



Figura 2: Paciente com o colete que acomoda o equipamento de registro eletrocardiográfico contínuo (*holter*). Gravador digital **CardioLight** de quatro cabos: vermelho, branco, preto e verde.

Os exames foram detalhadamente avaliados, devido ao fato do programa computacional ser elaborado para análise de *Holter* em seres humanos. Dessa forma, foram corrigidas a morfologia normal, supraventricular e ventricular, exclusão de artefatos de cada intervalo N-N e nomeadas novamente as ondas do registro em caso de determinação incorreta pelo programa. Este análise é fundamental para obter um registro confiável para a espécie canina.

No exame *Holter* foram determinadas frequência cardíaca (mínima, média, máxima), período em horas de frequência cardíaca maior que 160 bpm e tempo em horas de frequência cardíaca menor que 60 bpm, total de complexos QRS em 24 horas. As arritmias foram qualificadas e quantificadas. As supraventriculares foram agrupadas em episódios isolados, pareados e taquicardias. Para as ventriculares, além dessa mesma análise, foram identificados os episódios de bigeminismo e ectopias ventriculares mono ou polimórficas.

Para o estudo da VFC, foram avaliadas as variáveis no domínio do tempo (NN médio, SDNN, SDANN, SDNNindex, rMSSD e pNN50%) por 24 horas de exame.

6.2.5. Análise estatística dos resultados

Para os resultados de exame físico, espessura da valva mitral, no ritmo e as arritmias cardíacas diagnosticadas tanto no ECG quanto no *Holter* empregou-se análise descritiva.

Foram submetidos à análise de variância univariada (ANOVA) e teste de Tukey ($p < 0,05$) para comparação entre os grupos classificados por classes de insuficiência cardíaca congestiva os valores do diâmetro do átrio esquerdo (AE),

dimensão interna da aorta (Ao), relação AE/Ao, FE%, FEC%, PVE, PVA, relação PVE/PVA, regurgitação mitral e tricúspide, mensuração do ventrículo esquerdo obtidos pela ecodoppler cardiografia (modo-M), os dados eletrocardiográficos e os parâmetros do domínio do tempo no *holter*.

Os estudos das correlações entre VFC, exames complementares foram realizados por meio do teste de Pearson. Os resultados foram analisados mediante programa Prism Graphpad⁷.

⁷ Graphpad 5,0 ®.

7. RESULTADOS

Os resultados serão detalhados da seguinte forma: exame físico, exames complementares (ecocardiografia, eletrocardiografia, eletrocardiografia contínua) e as correlações obtidas entre estas variáveis.

7.1. Exame físico

Ao exame físico dos cães dos grupos GC, G1b e G1a, não foram encontradas alterações nas anamneses, nem evidências de sinais clínicos de ICC. Todos os cães dos grupos G2, G1b e G1a apresentaram sopro mitral e, em alguns deles, sopro tricúspide concomitante (apêndice; figura 34). Nos cães do grupo G1a se diagnosticou a presença de sopro sistólico no foco da valva mitral, sendo em 85% de grau I/VI e 7,7% de grau II-III/VI, apresentando, além disso, sopro tricúspide em 7,7% (apêndice; figura 35). No G1b, da mesma maneira que G1a, determinou-se sopro sistólico no foco da valva mitral em todos os animais, sendo 60% de grau II/VI, 30% grau de III/VI e 10% de grau IV/VI. Enquanto que no foco tricúspide houve só um caso dentre os 10 animais que constituíram o grupo G1b (classificado grau II/VI). Todos os cães do grupo G2 apresentaram algum sinal clínico de ICC. Em ordem de incidência foram identificados: tosse (66,7%), cansaço ao exercício (40%) e dispneia 6,7%. Os 15 animais do grupo exibiram sopro sistólico no foco mitral, 46,7% de grau III/VI e 33,3% de grau IV/VI. Em 5 dos 15 animais também houve sopro tricúspide, sendo determinado grau II e III/VI na mesma porcentagem (13,3%).

Os pacientes dos grupos G1b e G2 foram medicados com fármacos cardiovasculares, dependendo da necessidade de cada paciente, com o propósito de manter estável cada paciente dentro do grau de insuficiência cardíaca congestiva por ele apresentado. A figura 36 no anexo ilustra os fármacos utilizados segundo estadiamento da insuficiência cardíaca.

7.2. Ecocardiografia

Os resultados dos principais parâmetros avaliados ao exame ecocardiográfico encontram-se na tabela 1 (apêndice).

7.2.1. Relação entre o diâmetro do átrio esquerdo (AE) e a dimensão interna da artéria aorta (Ao): AE/Ao

A relação AE/Ao apresentou valor maior e significativo no valor médio do grupo G2 quando comparados com os grupos restantes ($p > 0,05$), e da mesma forma, o grupo 1b foi estatisticamente superior ao grupo GC. Foram evidenciadas valores maiores desta relação conforme aumenta o grau de ICC (G1a-G1b-G2). Pacientes normais mantem uma relação AE/Ao perto de um. A figura 3 representa graficamente o aumento desta variável conforme aumenta o grau de ICC.

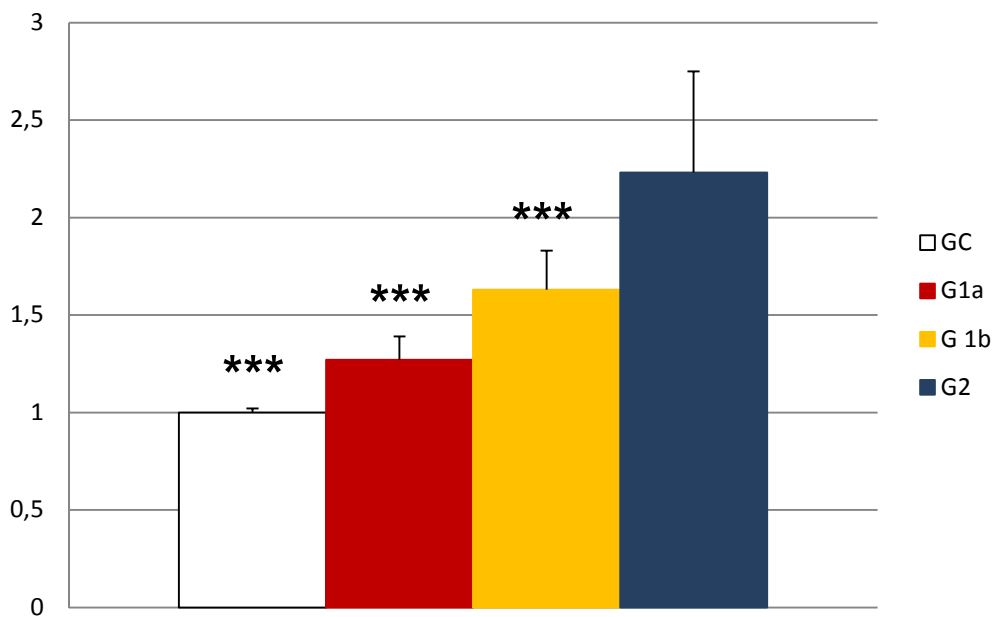


Figura 3: Valores médios \pm erros padrão da relação AE/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) *** = $p < 0,01$.

7.2.2. Relação entre a dimensão interna do ventrículo esquerdo na diástole (DIVEd) e a dimensão interna da artéria aorta (Ao): DIVEd/Ao

Observou-se diferença significativa da relação DIVEd/Ao do grupo G2 quando comparados com o grupo G1b, G1a, GC ($p > 0,05$). Os valores médios desta variável se incrementam ao aumentar o grau de ICC. Tabela 1(apêndice) e figura 4.

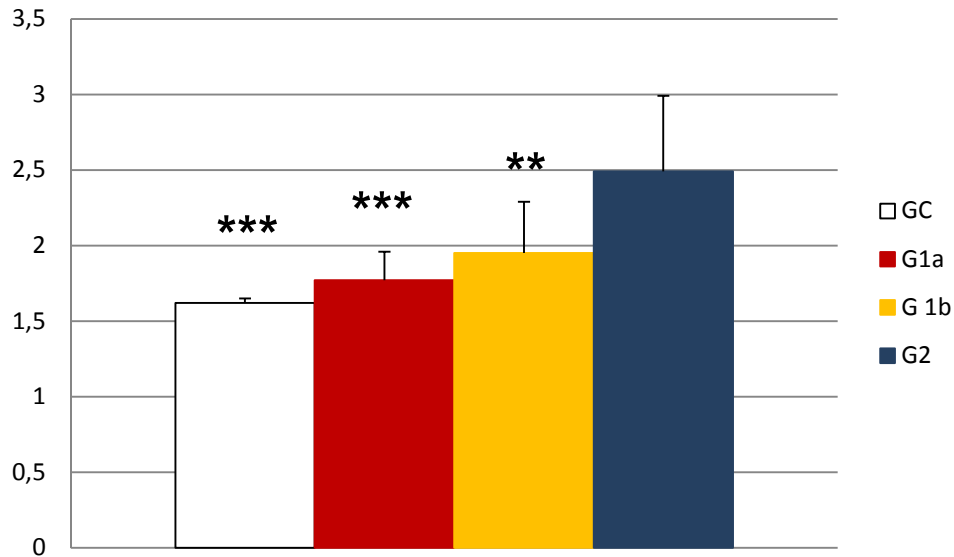


Figura 4: Valores médios \pm erros padrão da relação DIVEd/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

, * = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) *** = $p < 0,01$; ** = $p (0,01-0,05)$.

7.2.3. Relação entre a dimensão interna do ventrículo esquerdo na sístole (DIVEs) e a dimensão interna da artéria aorta (Ao): DIVEs/Ao

A relação DIVEs/Ao mostra valores significativamente maiores no grupo G2 quando comparados com o grupo G1a e o grupo GC. Esta mesma condição se manifesta entre o grupo G1a e GC ($p > 0,05$). Os valores se comportam de modo semelhante que à relação DIVEd/Ao, aumentando o valor da relação à medida que progride o grau de ICC (figura 5).

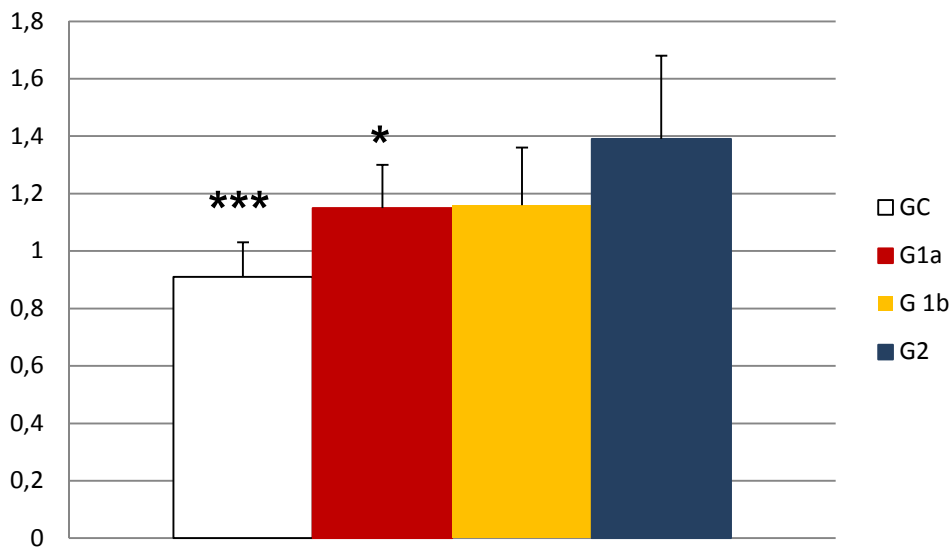


Figura 5: Valores médios \pm erros padrão da relação DIVEs/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*, *** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) *** = $p < 0,01$; * = $p < 0,05$.

7.2.4. Relação entre a espessura do septo interventricular na sístole e a dimensão interna da artéria aorta (Ao): ESIVs/Ao

Observou-se diferença estatística na relação ESIVs/Ao do grupo G2 quando comparada com o grupo G1a e o grupo GC ($p > 0,05$). Os valores médios se distribuem de forma crescente desde o grupo GC para o grupo G2. Esta distribuição é apresentada na tabela 1 e ilustrada na figura 6.

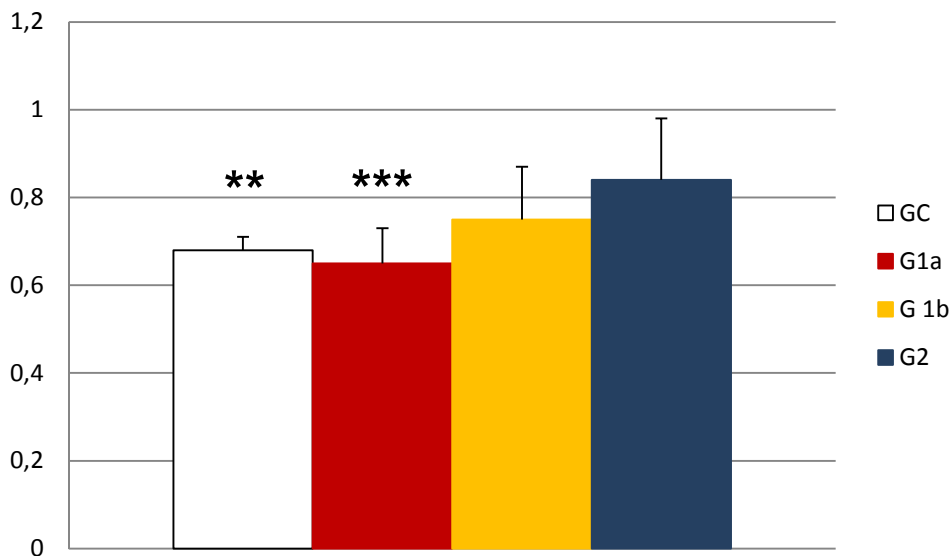


Figura 6: Valores médios \pm erros padrão da relação ESIVs/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

, * = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) ***= $p < 0,01$; **= $p (0,01-0,05)$.

7.2.5. Relação entre a espessura parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (EPPVEd) e a dimensão interna da artéria aorta (Ao): EPPVEd/Ao

A relação EPPVEd/Ao apresentou valores significativamente maiores no grupo G2 comparativamente aos grupos GC e o grupo G1a ($p > 0,05$). O grupo G1b apresenta distribuição semelhante da relação EPPVEd/Ao quando comparada ao grupo GC. Os valores médios se distribuem de forma crescente desde GC para o grupo G2, conforme apresentado na tabela 1(apêndice) e ilustrado na figura 7.

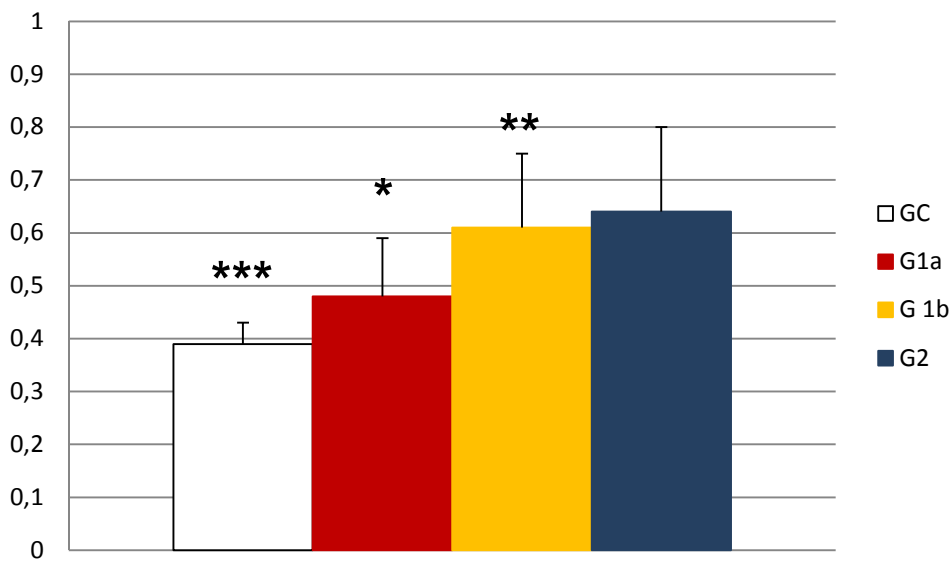


Figura 7: Valores médios \pm erros padrão da relação EPPVEd/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*, **, *** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) ***= $p < 0,01$; **= $p (0,01-0,05)$; *= $p < 0,05$.

7.2.6. Relação entre a espessura parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole (EPPVEs) e a dimensão interna da artéria aorta (Ao): EPPVEs/Ao

Observaram-se valores significativamente maiores da relação EPPVEs/Ao no grupo G2 quando comparados com os grupos G1b, G1a e grupo GC. Condição semelhante aconteceu entre o grupo G1b e o grupo GC. Os valores médios desta variável se elevaram conforme progrediu o grau de ICC (tabela 1(apêndice) e figura 8).

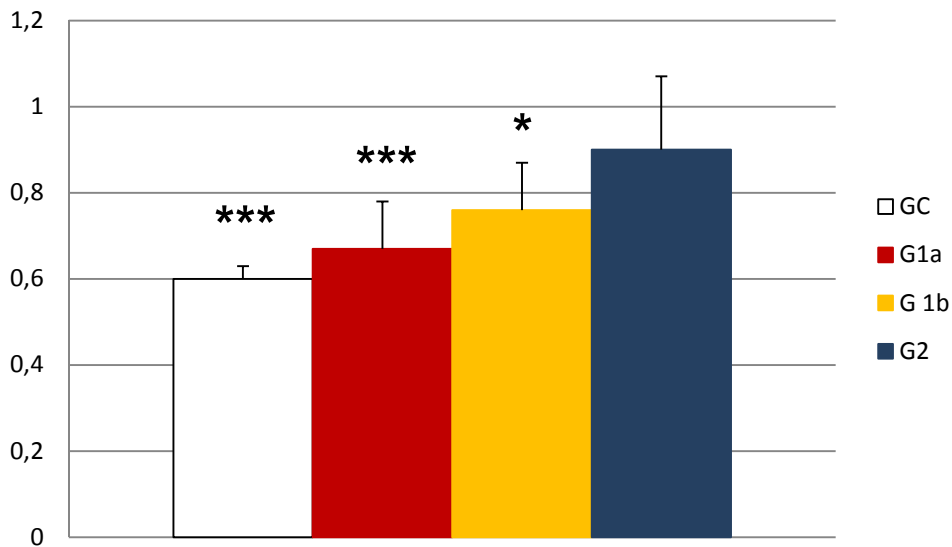


Figura 8: Valores médios \pm erros padrão da relação EPPVEs/Ao obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*, **, *** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) ***= $p < 0,01$; **= $p (0,01-0,05)$; *= $p < 0,05$.

7.2.7. Fração de ejeção: FE %

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi estatisticamente maior nos cães do grupo G2, quando comparados ao grupo G1a e ao grupo GC ($p > 0,05$). Foi perceptível o aumento dos valores médios conforme os cães desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva por endocardiose (figura 9 e tabela 1).

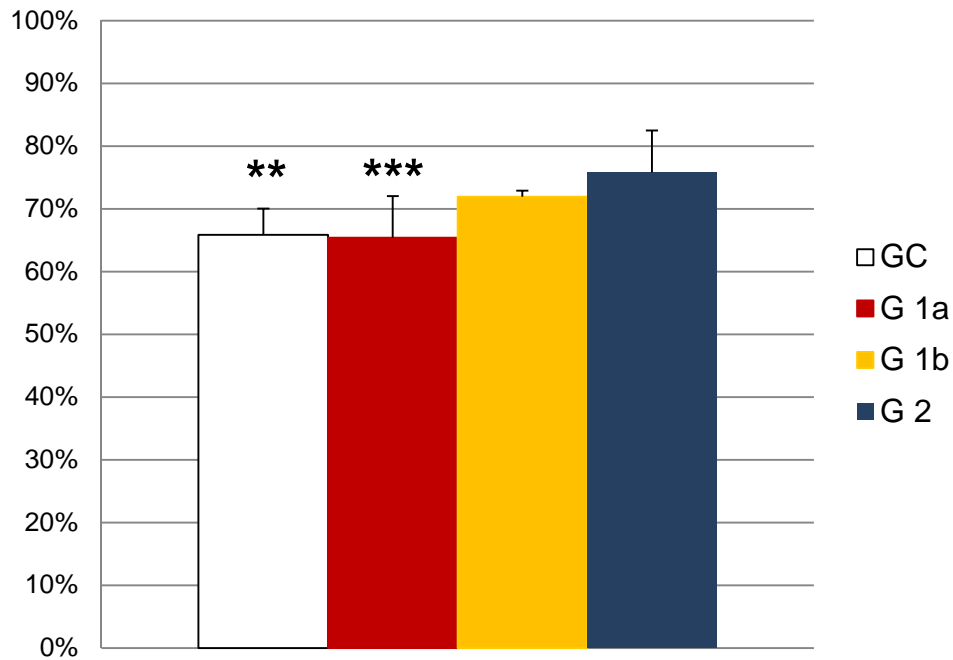


Figura 9: Valores médios \pm erros padrão da FE%, obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*, **, *** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) ***= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$.

7.2.8. Fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo: FEC %

Houve diferença significativa na fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, com valores maiores do grupo G2 quando comparados com o grupo G1a e o grupo GC. O Grupo G1b apresentou maior média em relação ao G1a, sendo significativa esta diferença ($p > 0,05$). Os valores de FEC% aumentaram progressivamente a medida que progride a ICC, com valores variando de 35% a 43%.

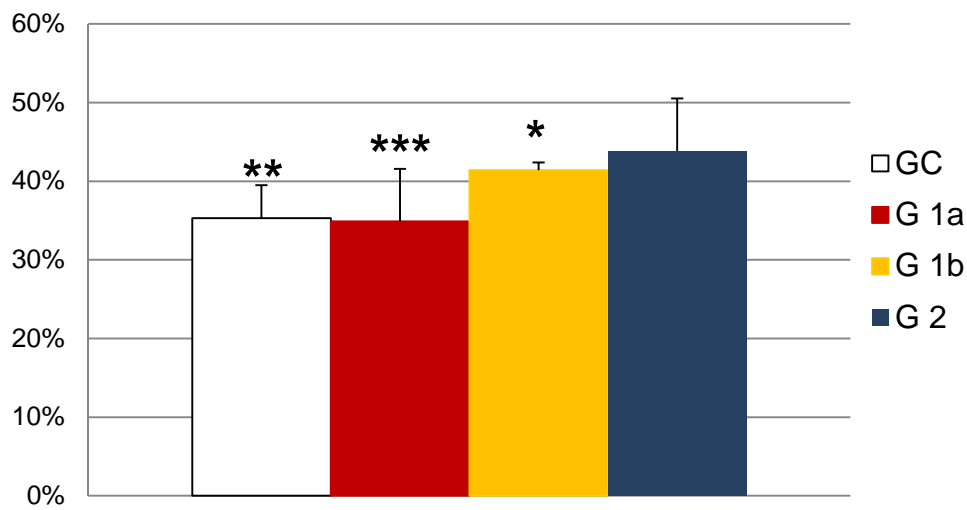


Figura 10: Valores médios \pm erros padrão da FEC% obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*, **, *** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) *** = $p < 0,01$; ** = $p (0,01-0,05)$; * = $p < 0,05$.

7.2.9. Pico de velocidade da onda E mitral: PVE

O pico de velocidade da onda E mitral mostrou aumento ascendente do valor médio conforme progrediu o grau de ICC, existindo diferença significativa entre o grupo G2 e o grupo G1a ($p > 0,05$) (tabela 1 e figura 11).

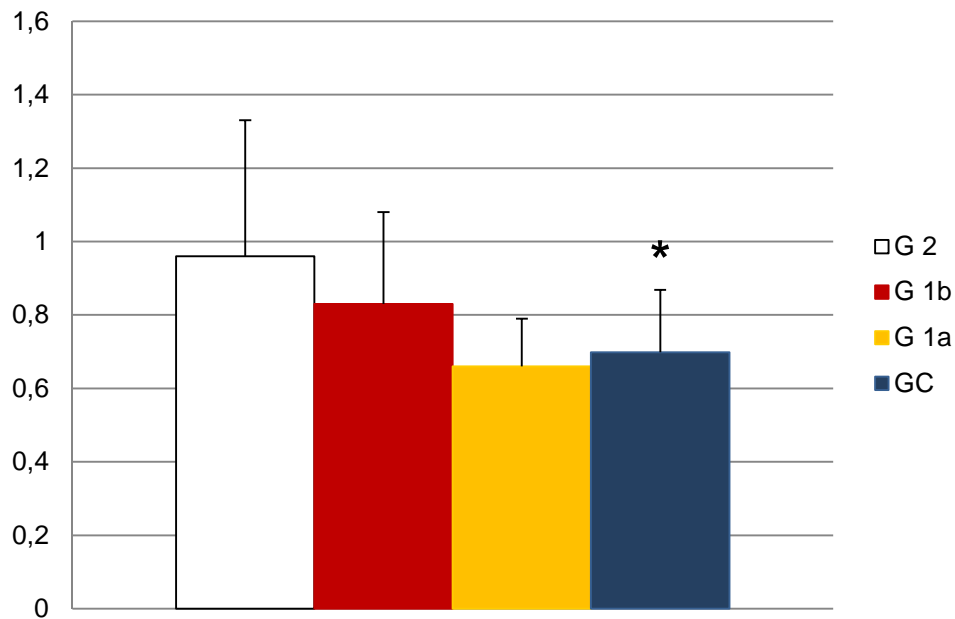


Figura 11: Valores médios \pm erros padrão do PVE (m/s) obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

* = Indica diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) $* = p < 0,05$.

7.2.10. Pico de velocidade da onda A mitral: PVA

Os valores médios do PVA do fluxo mitral se distribuem de forma semelhante aos valores de PVE analisado anteriormente. Os grupos G1a e G2 diferiam estatisticamente. O grupo G2 apresentou velocidades maiores do pico da onda A mitral em comparação ao grupo com menor grau de ICC (G1a), conforme ilustrado na figura 12.

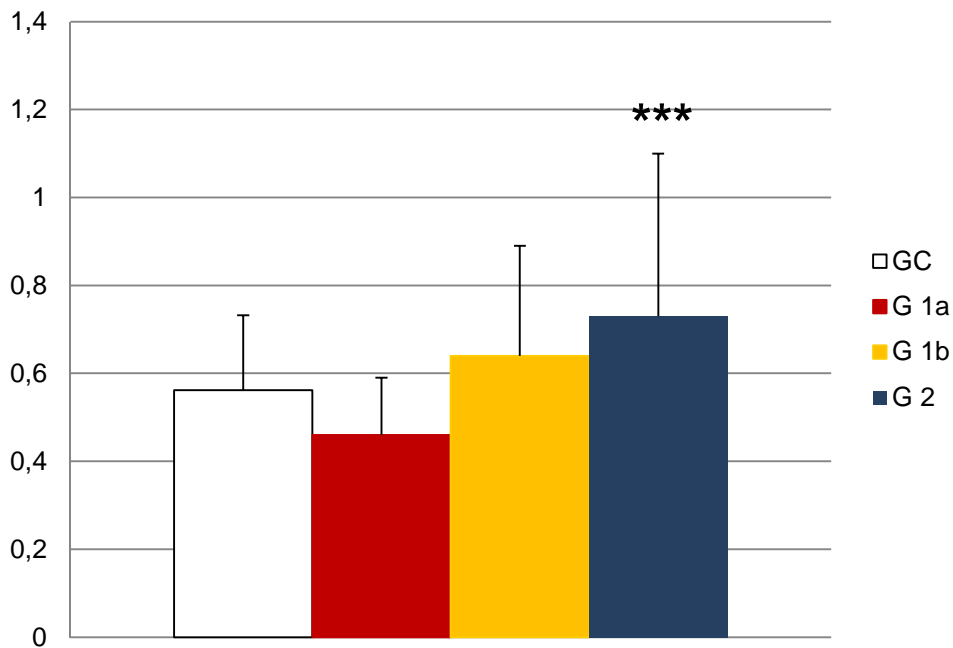


Figura 12: Valores médios \pm erros padrão do PVA (m/s) obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*, **, *** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) ***= $p < 0,01$; **= $p (0,01-0,05)$; *= $p < 0,05$.

7.2.11. Relação entre o pico de velocidade da onda E mitral (PVE) e o pico de velocidade da onda A mitral (PVA): PVE/PVA

Não se observou diferença significativa da relação PEV/PAV entre os grupos G2, G1b, G1a e GC ($p>0,05$). Os grupos G2 e G1b apresentaram valores semelhantes, e o grupo G1a relação levemente maior, conforme apresentado na tabela 1 (apêndice) e ilustrado na figura 13. Todas as relações foram superiores a um.

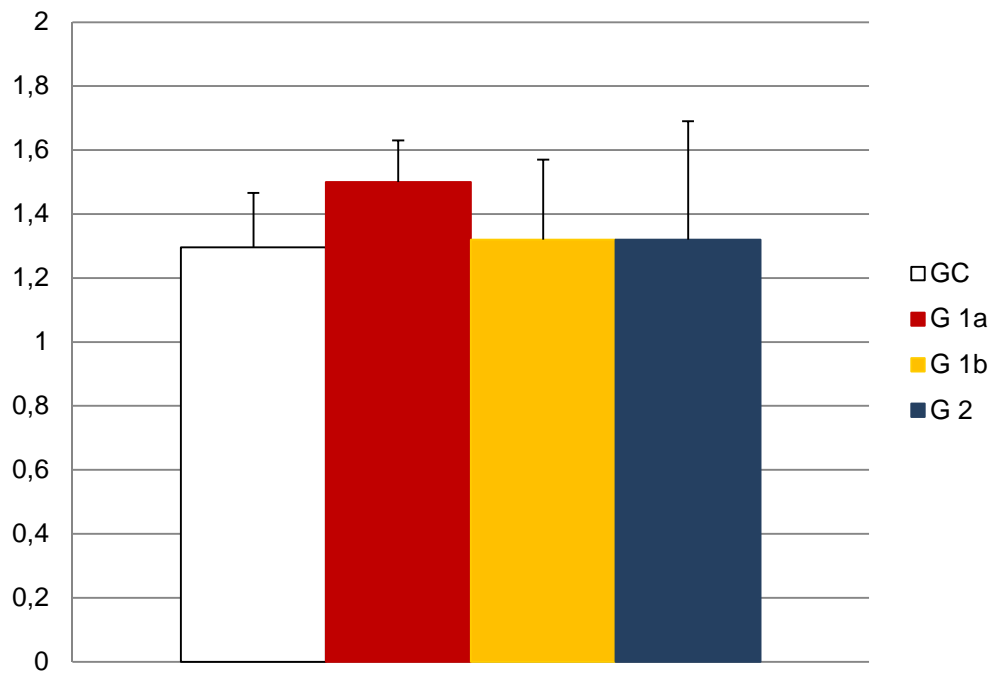


Figura 13: Valores médios \pm erros padrão da relação PVE/PVA obtidos por ecodopplercardiografia dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.2.12 Avaliação morfológica da valva mitral e refluxos transvalvares mitral e tricúspide

O espessamento determinado no folheto septal da valva mitral, não mostrou diferença significativa na zona da cúspide do folheto, na zona média do folheto e na zona basal do folheto nos grupos G2, G1b e G1a. Todos os grupos apresentaram espessamento completo no folheto septal mitral (figura 14).

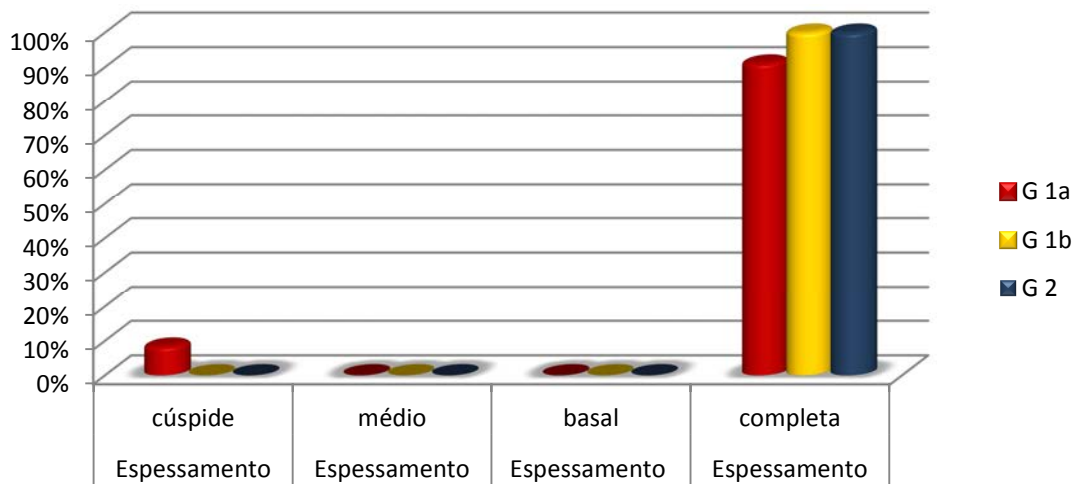


Figura 14: Porcentagem de animais com espessura classificada (três categorias) da valva mitral. Grupos G2, G1b e G1a. UNESP, Jaboticabal, 2013.

No modo Doppler se determinou a porcentagem de pacientes que apresentavam endocardiose da valva tricúspide concomitante à endocardiose de mitral. Foi evidenciado que 60% dos animais no grupo G2, 30% no grupo G1b e 15,4% no grupo G1a também apresentaram insuficiência tricúspide (apêndice; figura 37).

Os valores do refluxo transvalvar médio (pico de velocidade máxima) determinado por ecodopplercardiografia de acordo ao grau de ICC atribuída à endocardiose mitral corresponderam a 5,19 (m/s) para o grupo G2 e 3,69 m/s de ambos os grupos (G1b e G1a), sem diferença estatística entre eles. A figura 38 (apêndice) ilustra os valores dos refluxos, incluindo os valores da valva tricúspide.

7.3. Eletrocardiografia

O ritmo cardíaco preponderante correspondeu à arritmia sinusal respiratória (ASR) em todos os grupos: 100% dos animais do G1a, 90 % dos animais do G1b e 80% dos animais do G2. Os pacientes do grupo G2 e G1b apresentaram além de ASR, ritmo sinusal (20% e 10%, respectivamente). No caso das arritmias determinadas no ECG, as supraventriculares se manifestaram em todos os grupos em porcentagem semelhantes, enquanto as ventriculares foram constatados apenas no grupo G2 (figura 15).

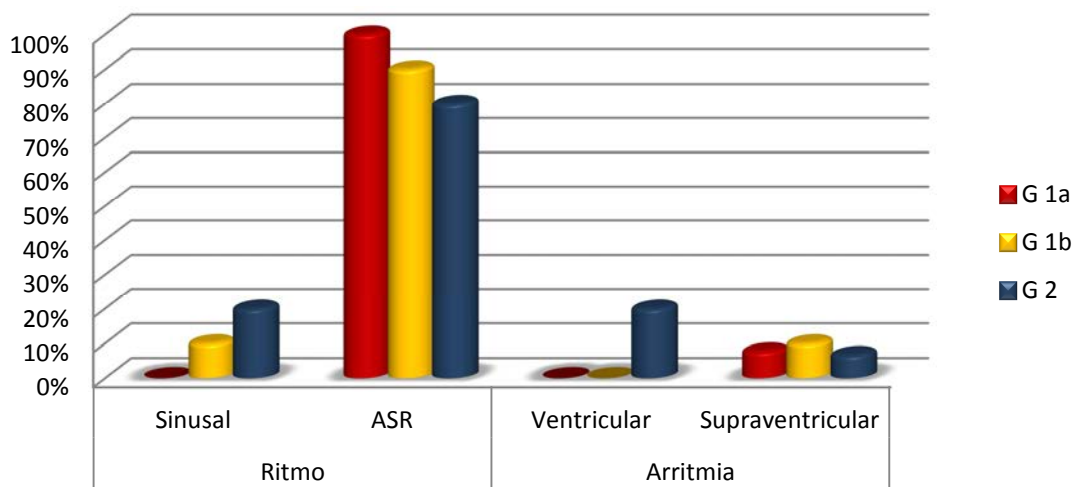


Figura 15: Porcentagem de animais com ritmos e arritmias cardíacas diagnosticados com o exame eletrocardiográfico convencional em cães com DMVM em graus variados de ICC. Grupos G2, G1b e G1a. UNESP, Jaboticabal, 2013. ASR=arritmia sinusal respiratória.

As ondas eletrocardiográficas analisadas que mostraram aumento em duração e amplitude se ilustram na figura 16. A onda P aumentou em duração nos grupos G2 e G1b e, em menor proporção, no G1a. A amplitude desta mesma onda só apresentou aumento no G2. A duração do complexo QRS aumentou mais no G1b que no G2 e no G1a. A amplitude da onda R aumentou só no grupo G2. A onda T evidenciou maior aumento em amplitude no grupo G2 que nos grupos restantes (apêndice; tabela 3).

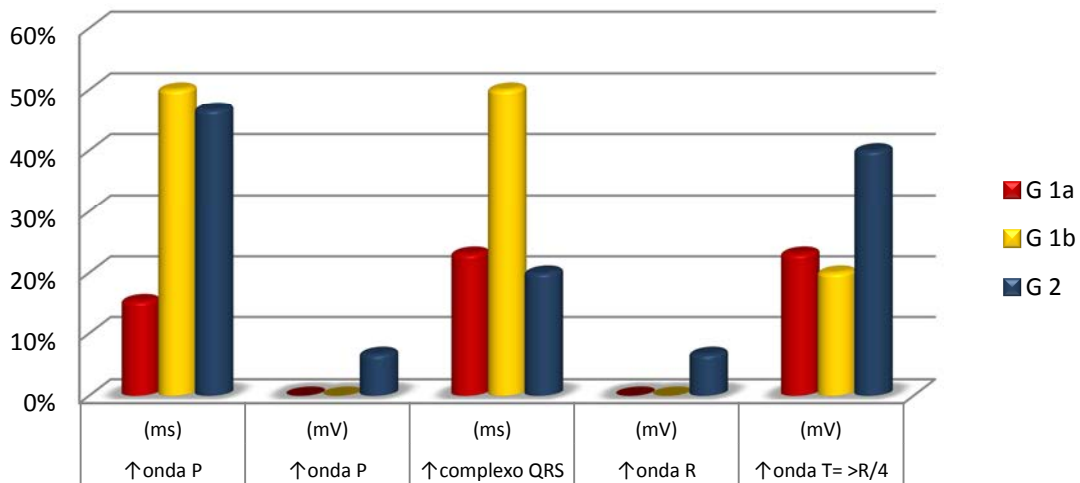


Figura 16: Porcentagem de animais com maior duração e amplitude das ondas eletrocardiográficas, em 38 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral e graus variados de ICC, G1a, G1b e G12. UNESP, Jaboticabal, 2013. Milissegundos (ms), milivoltagem (mV).

As frequências cardíacas mínimas e máximas, determinada nos pacientes de todos os grupos por registro eletrocardiográfico convencional, não evidenciaram diferença significativa (figura 17).

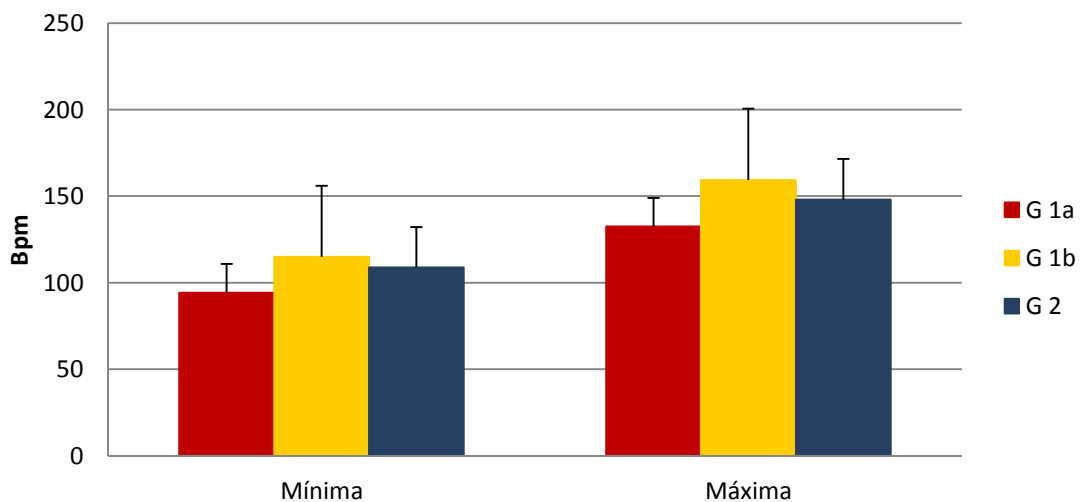


Figura 17: Valores médios \pm erros padrão das frequências cardíacas máxima, mínima e média (bpm) obtidos dos cães do grupo com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a). UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.4. Eletrocardiografia contínua

O exame *holter* pode ser compreendido de melhor maneira ao se analisar o tacograma, que mostra a distribuição dos intervalos NN durante as 24 horas de registro eletrocardiográfico. No caso dos cães normais (tacograma A), o tacograma possui como uma distribuição heterogênea dos intervalos NN, existindo intervalos maiores e intervalos menores. Nos grupos estadiados por classe de ICC os tacogramas se distribuem de maneira mais homogênea, existindo menor flutuação nos intervalos NN durante as 24 horas de registro.

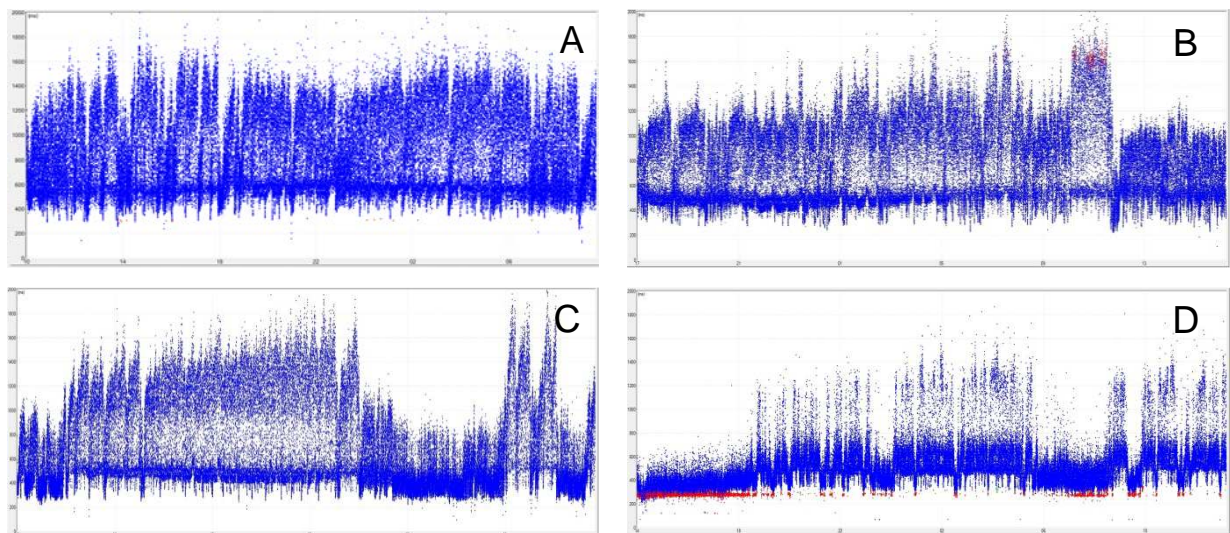


Figura 18: Representação gráfica dos intervalos NN (Tacograma) em 24 horas de registro eletrocardiográfico contínuo. **A:** grupo GC, **B:** grupo G1a, **C:** grupo G1b e **D:** grupo G2.

7.4.2. Arritmias no *Holter*

As arritmias, determinadas no *Holter*, foram quantificadas e qualificadas em supraventriculares e ventriculares constatando-se no total de animais com DMVM um 40% de arritmias supraventriculares e 60% de arritmias ventriculares. A figura 19 ilustra a porcentagem de arritmia supraventricular e ventricular separadas por grupo analisado. As arritmias ventriculares foram preponderantes em todos os grupos em relação às arritmias supraventriculares.

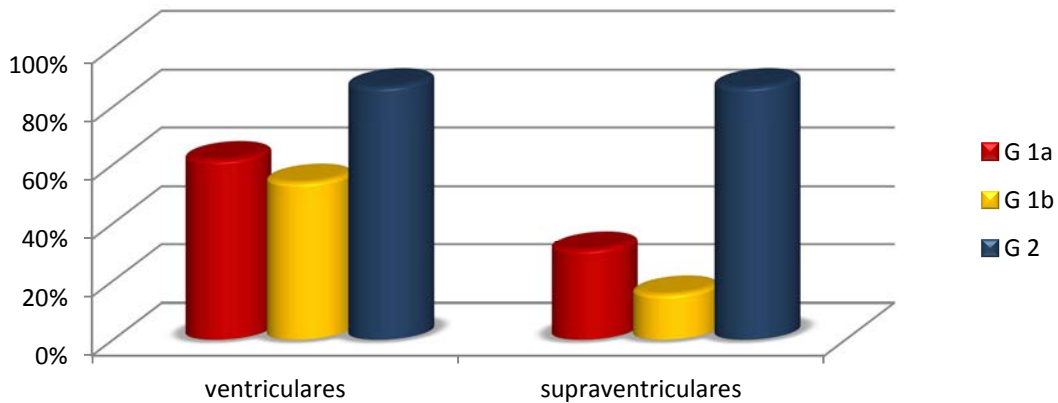


Figura 19: Porcentagem de pacientes com arritmia no *Holter*, classificadas em supraventriculares e ventriculares, de acordo com o grau de ICC (G1a), (G1b) e (G2). UNESP, Jaboticabal, 2013.

As arritmias supraventriculares foram agrupadas em episódios isolados (ISO), pareados (PAR), em taquicardias (TAQ) e sem arritmia. Na figura 20 se detalha as arritmias supraventriculares determinadas no *holter* de acordo com o grau de ICC. No G2 se evidenciou arritmias ventriculares isoladas e associadas (PAR, TAQ), enquanto nos grupos onde o grau de ICC é menor (G1b e G1a) a porcentagem preponderante corresponde a arritmias supraventriculares isoladas. Nos grupos G1b e G1a a maior porcentagem correspondeu a pacientes sem eventos arrítmicos determinados no *holter* em 24 horas.

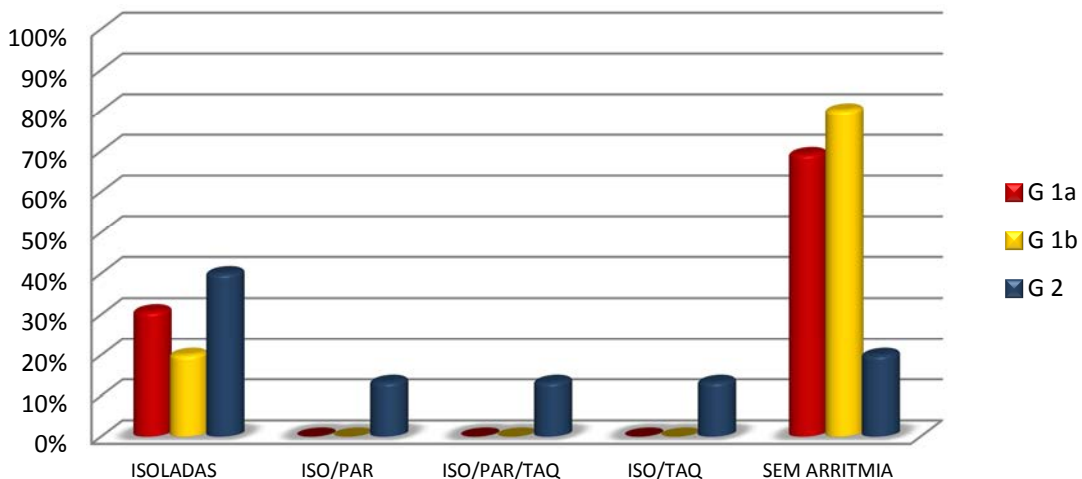


Figura 20: Arritmias supraventriculares determinadas no exame *Holter*, classificadas em isoladas, pareadas e com taquicardia, em pacientes com DMVM e graus variados de ICC (G2, G1b e G1a). UNESP, Jaboticabal, 2013.

Para as arritmias ventriculares, além dessa mesma análise, foram identificados os episódios de bigeminismo (BIG). A figura 21 detalha as arritmias ventriculares determinadas no *holter* de acordo com o grau de ICC. No grupo G2 se evidenciou arritmias ventriculares isoladas e associadas (BIG, PAR, TAQ), enquanto nos grupos onde o grau ICC é menor (G1b e G1a) a porcentagem preponderante corresponde a arritmias ventriculares isoladas. Portanto, à medida que progride o grau de ICC os pacientes manifestam arritmias e tendem a apresentar arritmias mais complexas.

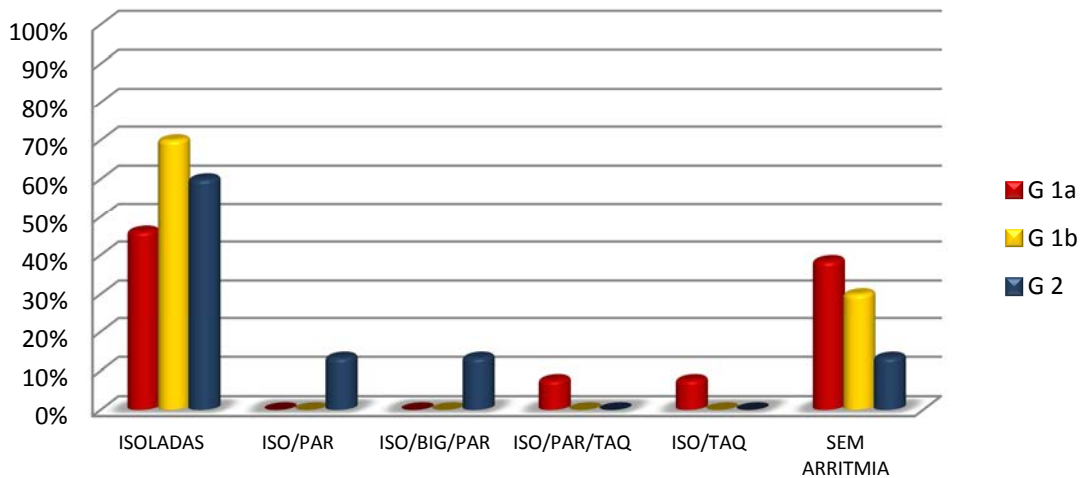


Figura 21: Arritmias ventriculares determinadas no exame *holter*, classificadas em isoladas, pareadas, taquicardia e bigeminismo, em pacientes com DMVM e graus variados de ICC (G2, G1b e G1a). UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.4.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os valores médios e erros-padrão dos indicadores autonômicos da variabilidade da frequência cardíaca (domínio do tempo) de cães saudáveis e de cães com DMVM das classes funcionais G2, G1b e G1a, encontram-se apresentados na tabela 2 (apêndice).

7.4.3.1. Intervalo NN médio de todo o registro (NNmédio)

Os grupos G2 e G1b apresentaram valores significativamente menores do NN médio, em relação ao grupo controle (GC) ($p > 0,05$). Os grupos estadiados em classe superior de ICC apresentaram valores de NN médio menores. A tabela 2 (apêndice) mostra os valores médios e a figura 22 os ilustra.

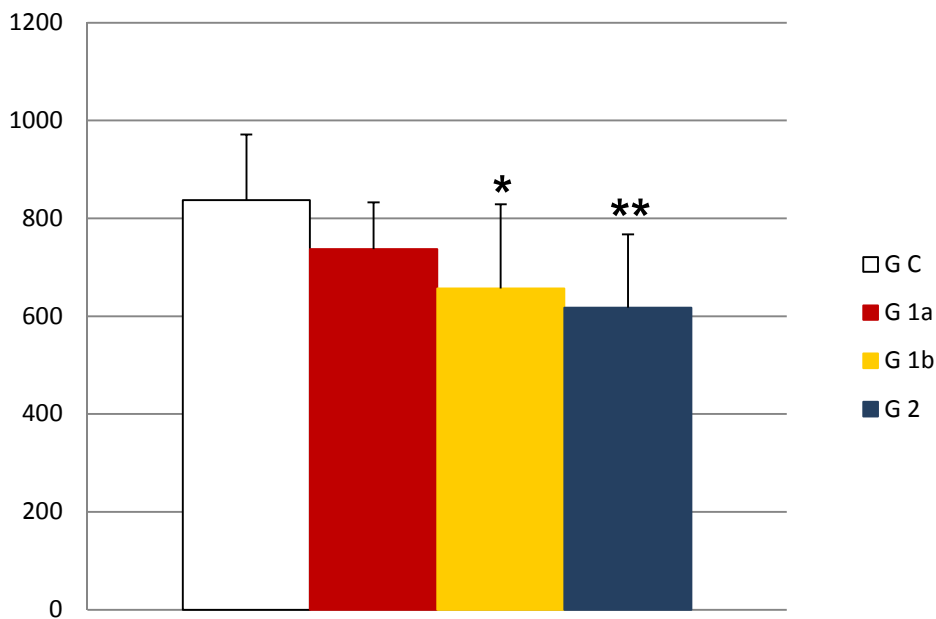


Figura 22: Valores médios \pm erros padrão de NN médio (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*, ** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) **= $p (0,01-0,05)$; *= $p < 0,05$.

7.4.3.2. Desvio padrão de todos os intervalos NN (SDNN)

O grupo G2 apresentou valores menores do SDNN, com diferença estatística frente ao grupo GC ($p > 0,05$). Ilustra-se na, figura 23, que os valores de SDNN diminuem conforme a ICC progride.

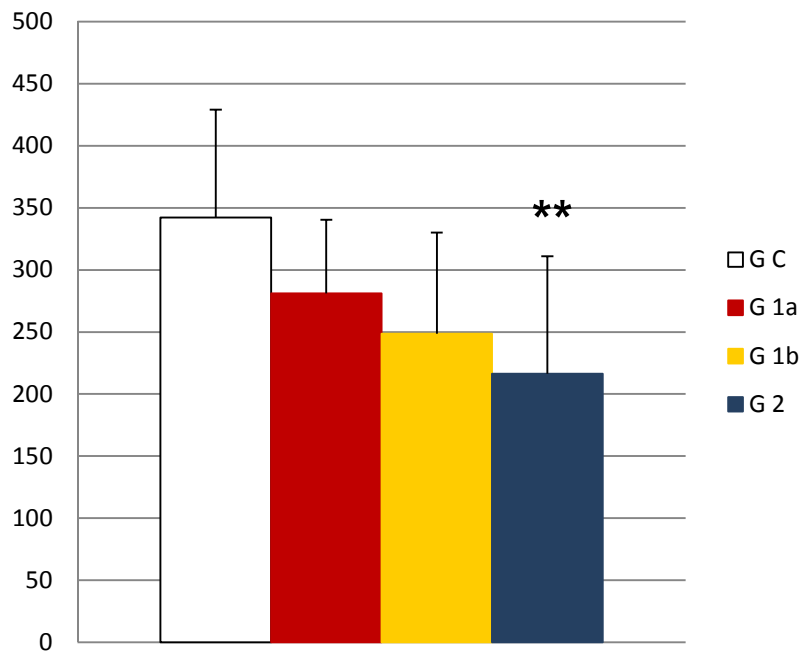


Figura 23: Valores médios \pm erros padrão de SDNN (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) **= $p (0,01-0,05)$.

7.4.3.3. Desvio padrão dos intervalos NN médios obtidos a cada 5 minutos (SDANN)

A análise estatística dos valores médios de SDANN provou não haver diferença entre os quatro grupos ($p>0,05$). Os valores médios de SDANN, dos grupos GC, G2, G1b e G1a estão listados na tabela 2 (apêndice) e ilustrados na figura 24.

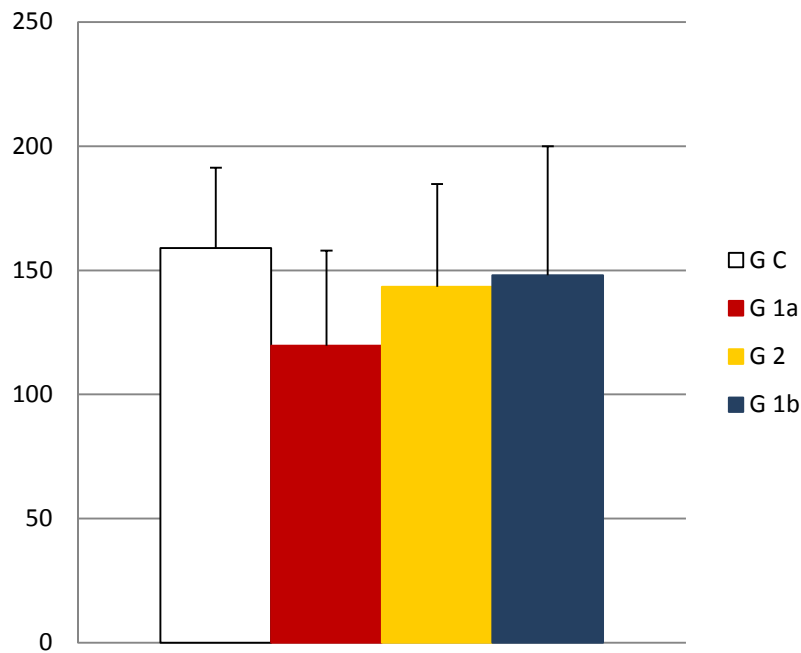


Figura 24: Valores médios \pm erros padrão de SDANN (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.4.3.4. Média dos desvios padrão obtidos dos intervalos NN a cada 5 minutos (SDNNindex)

Foram detectados valores menores do SDNNindex nos grupos G1b ou G2, com diferença estatística em relação ao grupo controle (GC) ($p > 0,05$). Em milissegundos, seus valores médios calculados encontram-se apresentados na tabela 2 (apêndice) e representados na figura 25. Observa-se que os valores médios de SDNNindex decrescem do grupo G1a ao grupo G2.

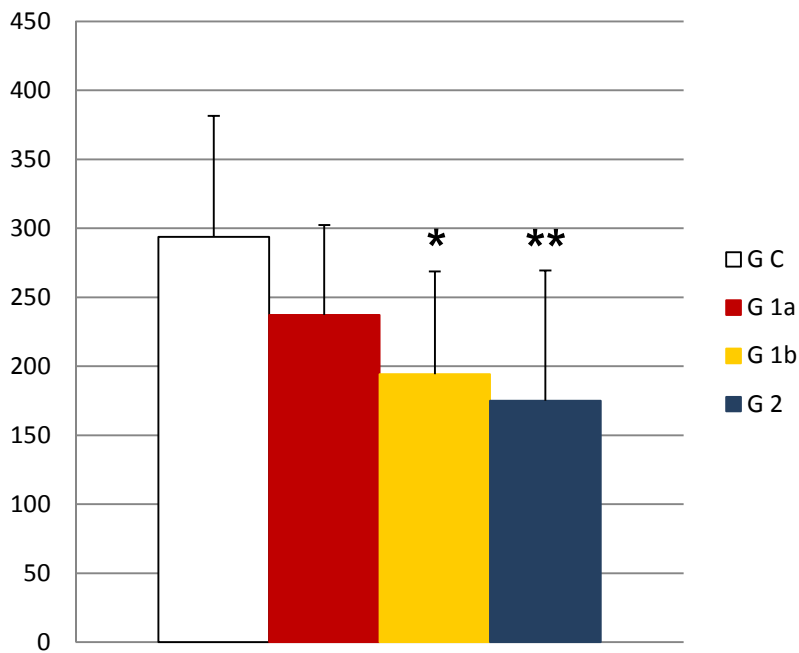


Figura 25: Valores médios \pm erros padrão de SDNNindex (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

*,** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) **= p (0,01-0,05); *= $p < 0,05$.

7.4.3.5. Raiz quadrada da média entre as diferenças elevadas ao quadrado dos intervalos NN consecutivos (rMSSD)

Os valores médios de rMSSD dos grupos analisados não diferiram entre si pelo teste estatístico empregado ($p > 0,05$). A figura 26 ilustra a similaridade entre as médias desse índice de VFC entre os quatro grupos.

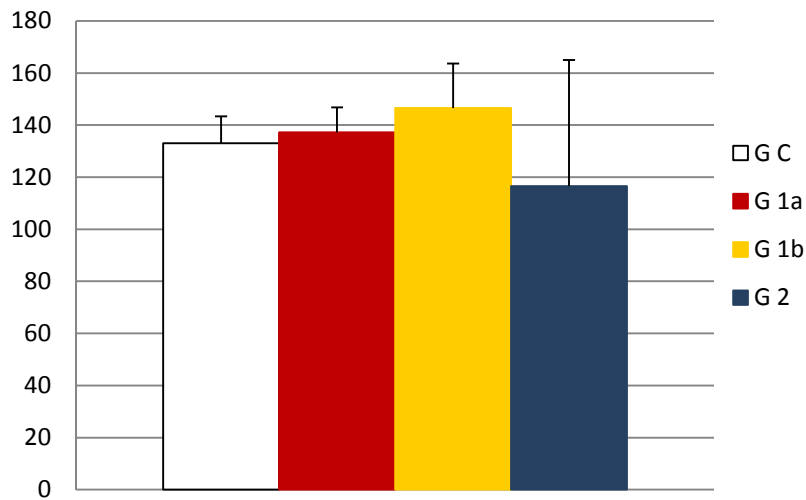


Figura 26: Valores médios \pm erros padrão de rMSSD (ms) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.4.3.6. Porcentagem de intervalos NN consecutivos com diferença superiores a 50 milissegundos (pNN50)

Os valores médios de pNN50% do grupo G2, foram estatisticamente diferentes, quando comparados ao G1a ou GC ($p > 0,05$). As médias dos grupos estão representadas na figura 27 e mostram menor porcentagem quando o grau de ICC aumenta.

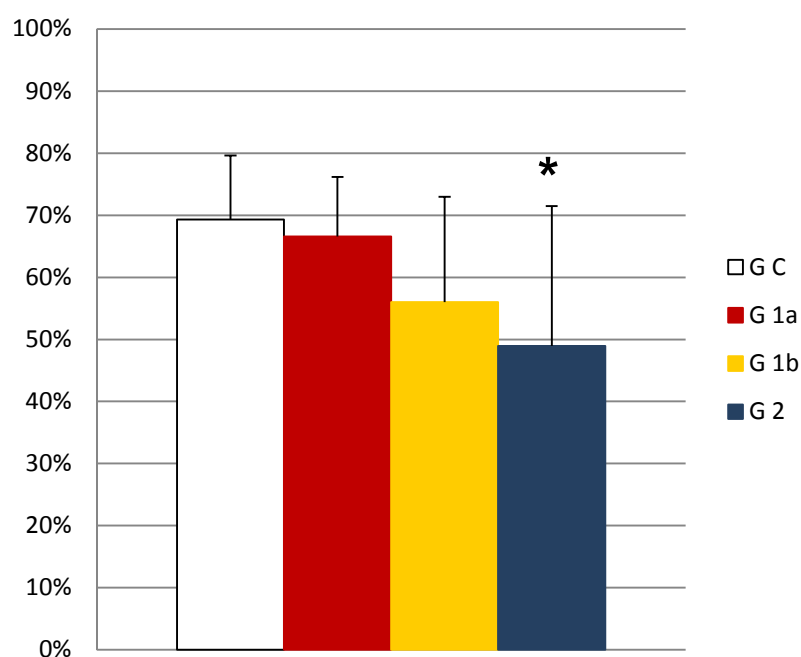


Figura 27: Valores médios \pm erros padrão de pNN50% obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

* = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) $*$ = $p < 0,05$.

7.4.3.7. Frequência cardíaca máxima, mínima e média

A figura 28 ilustra a comparação, em mesma escala, dos valores médios da frequência cardíaca (FC) máxima, mínima e média. Constatou-se um aumento significativo da FC média dos grupos G1b e G2, em relação ao GC ($p > 0,05$). Nesse sentido, verificou-se FC média maior à medida que progride o grau de ICC.

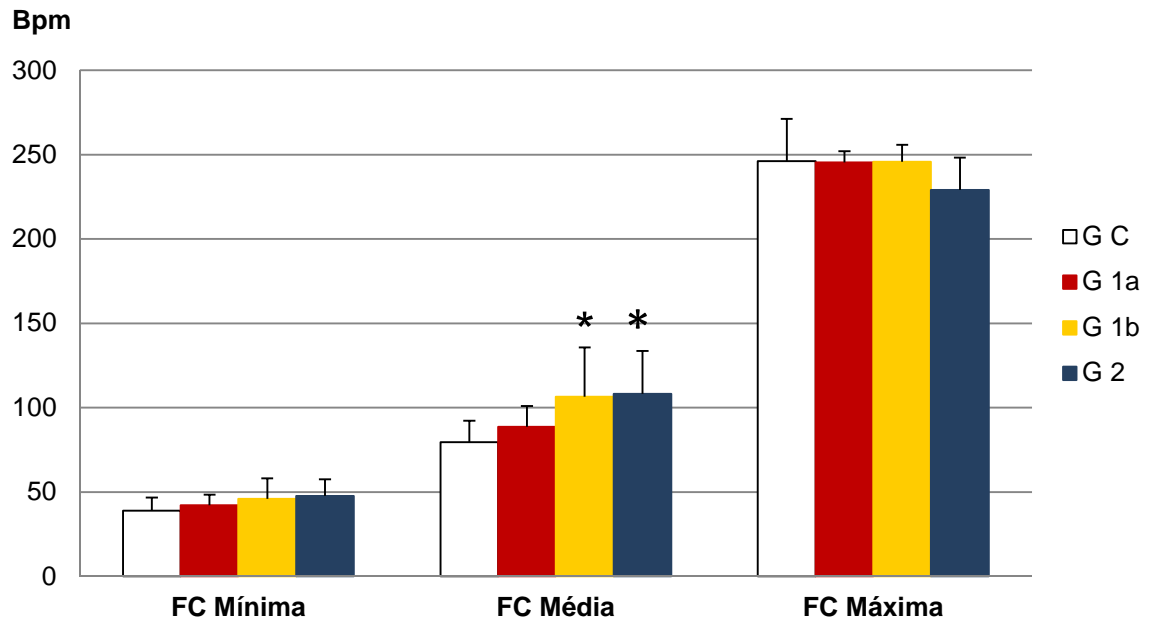


Figura 28: Valores médios \pm erros padrão das frequências cardíacas máxima, mínima e média (bpm) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

* = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) $^* = p < 0,05$.

7.4.3.8. Total de complexos QRS em 24 horas

Os cães do grupo G2 apresentaram maior número de complexos QRS em 24 horas de registro eletrocardiográfico em relação ao GC ($p > 0,05$). Foi constatado maior número de complexos QRS à medida que progride o grau de ICC. Na figura 29 estão ilustrados os valores obtidos nos grupos analisados.

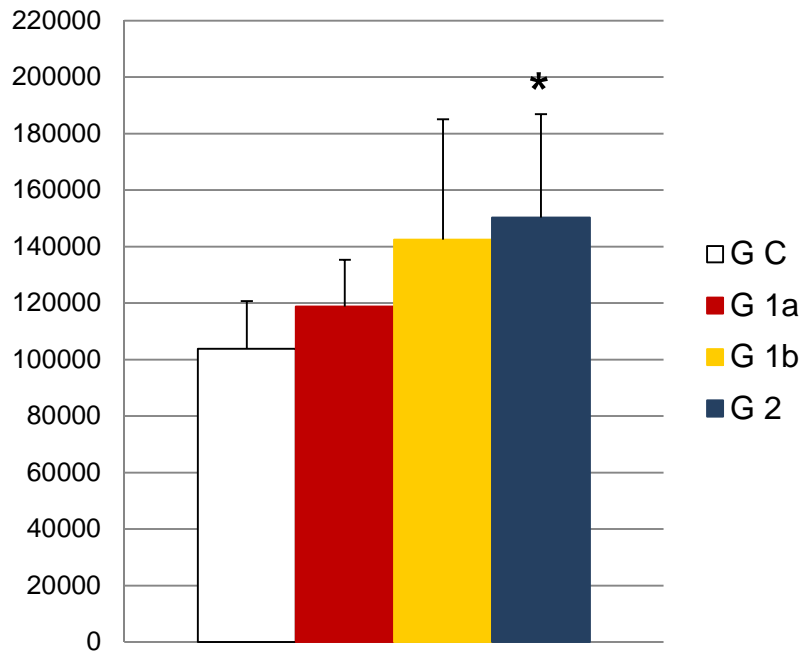


Figura 29: Valores médios \pm erros padrão de NN total (números) obtidos dos cães com insuficiência cardíaca (G2), (G1b) e (G1a) e do grupo controle (GC). UNESP, Jaboticabal, 2013.

* = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) $^* = p < 0,05$.

7.4.3.9. Período em horas de frequência cardíaca maior que 160 bpm e Tempo em horas de frequência cardíaca menor que 60 bpm

Não houve diferença estatística entre os grupos analisados ($p > 0,05$), conforme apresentado na tabela 2 (apêndice) e ilustrado na figura seguinte. Houve distribuição heterogênea dos valores, com erros padrão próximos ou maiores que o valor médio.

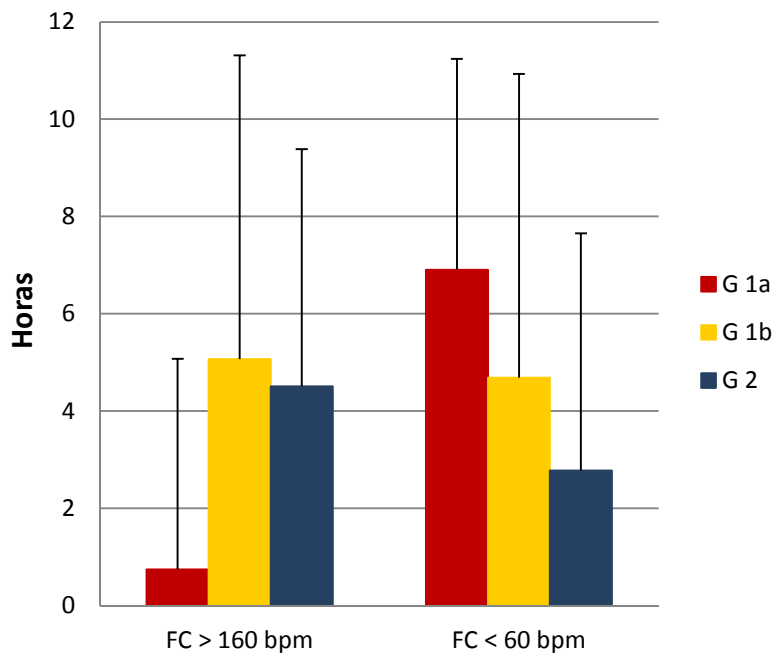


Figura 30: Valores médios \pm erros padrão do tempo, em horas, com FC maior que 160 bpm e menor que 60 bpm, obtidos nos cães com DMVM e insuficiência cardíaca em graus variados (G1a), (G1b) e (G2). UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.5. Correlação entre as variáveis eletrocardiográficas, ecocardiográficas e eletrocardiográficas contínuas (*Holter*), determinadas em cada grupo analisado: G2, G1b e G1a

7.5.1. Correlação entre as variáveis no Holter

7.5.1.1. Correlação entre número total de complexos QRS em 24 horas e o NN médio

Nos três grupos analisados os valores totais de complexos QRS em 24 horas de exame, se correlacionaram negativamente com os valores médios de NN médios. Os pacientes que apresentaram maior número de complexos QRS mostraram valores de NN médios menores. Indicando uma participação do sistema autônomo simpático preponderante nestes animais. As figuras seguintes mostram esta disposição nos grupos G2, G1b e G1a respectivamente.

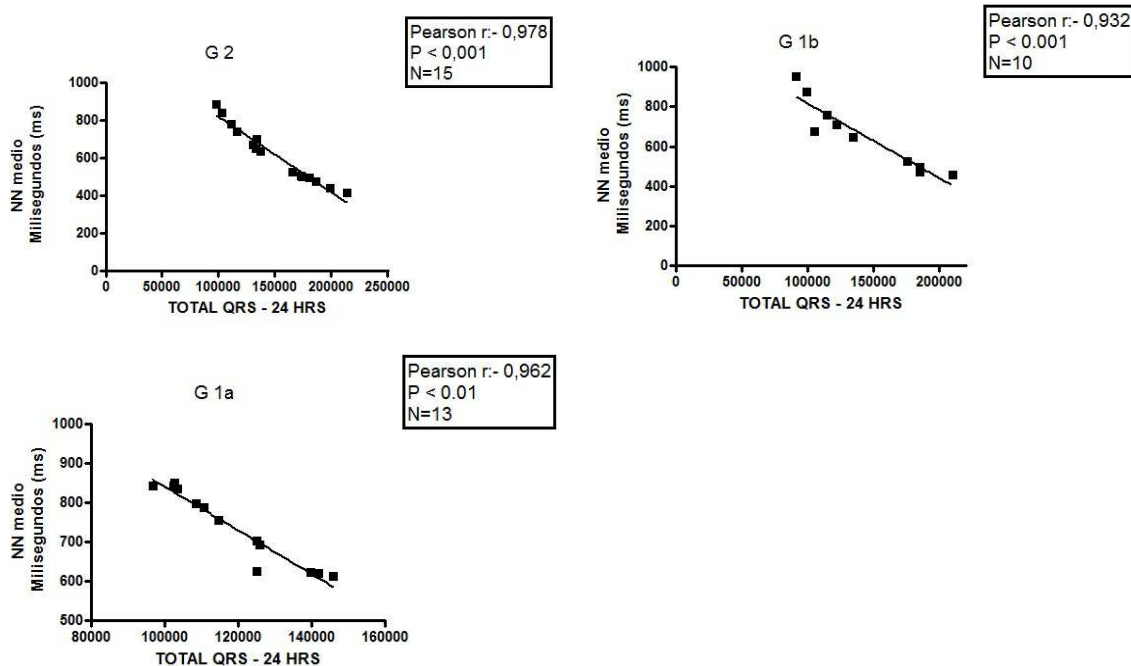


Figura 31: Correlação entre número total de complexos QRS e NN médio (ms) registrado em 24 horas de exame, obtido nos cães do grupo com G2, G1b e G1a. UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.5.1.2. Correlação entre NN médio e pNN50% registrado em 24 horas de exame

Os grupos G2 e G1b apresentaram correlação forte positiva entre os valores de NN médio e pNN50%. Assim observou-se que cães com NN médios elevados apresentavam de pNN50% aumentados, indicando participação preponderante do sistema autônomo parassimpático.

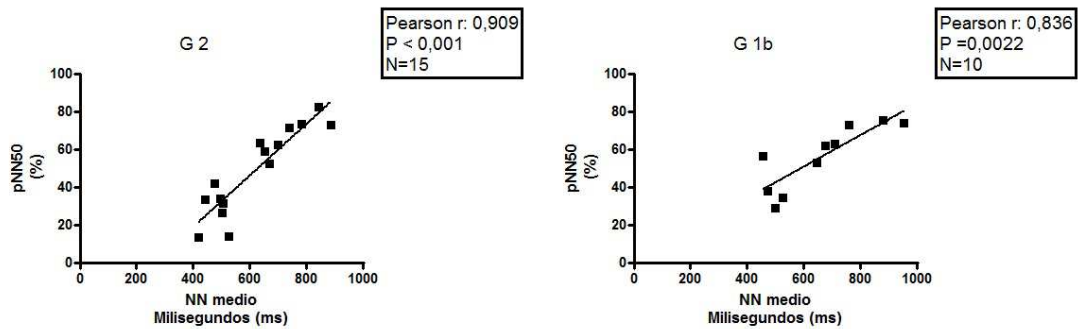


Figura 32: Correlação entre NN médio (ms) e pNN50% registrado em 24 horas de exame obtido nos cães do grupo G2 e G1b. UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.5.1.3. Correlação entre número total de complexos QRS - 24 horas e pNN50% registrado em 24 horas de exame

Os grupos G2 e G1b evidenciaram correlação inversa entre o número total de complexos QRS determinados em 24 de registro e pNN50%, indicando que pacientes com maior número de complexos QRS tem valores de pNN50% menores, sendo a participação do sistema autonômico simpático preponderante.

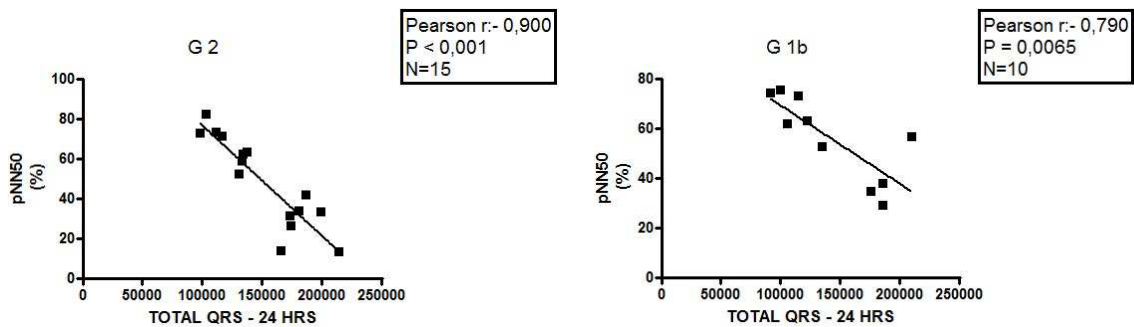


Figura 33: Correlação entre número total de complexos QRS e pNN50% registrado em 24 horas de exame obtido nos cães do grupo G2 e G1b. UNESP, Jaboticabal, 2013.

7.5.2. Correlação entre as variáveis no ecocardiograma

7.5.2.1. Correlação entre AE e DIVEd/Ao e entre AE/Ao e DIVEs/Ao

Os valores médios de AE e os valores médios de DIVEd/Ao e os valores médios de AE/Ao e os valores médios de DIVEs/Ao nos pacientes com ICC 2 (G2), apresentaram uma correlação positiva nestas variáveis, denotando pacientes com aumento do AE apresenta também aumento do DIVEd e do DIVEs. A figura 37 e 38 mostra esta distribuição linear.

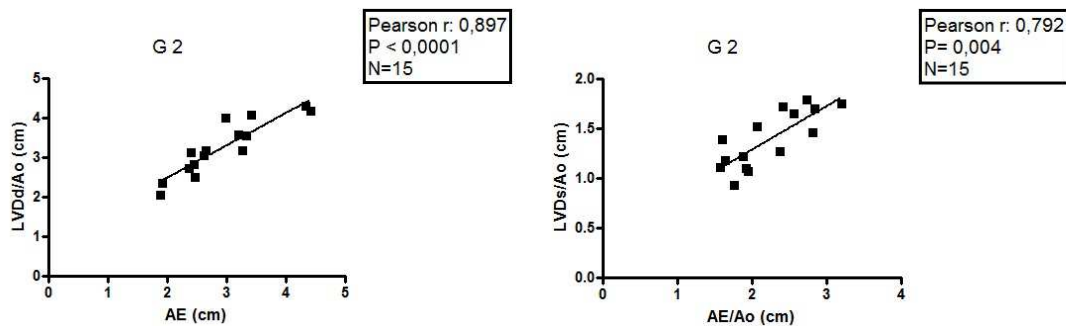


Figura 34: Correlação entre AE (cm) e DIVEd/Ao e entre AE/Ao e DIVEs/Ao, obtido nos cães do grupo G2, UNESP, Jaboticabal, 2013.

8. DISCUSSÃO

A degeneração mixomatosa da valva mitral é uma valvulopatia adquirida em cães que provoca diferentes sinais clínicos de acordo com a gravidade da afecção (MUZZI, 2004). Ao exame físico, os animais do estágio 1a e do estágio 1b não apresentavam sinais clínicos de ICC. Os cães do grupo G2 demonstraram tosse como o sinal clínico predominante, sendo o segundo sinal o cansaço e o terceiro a dispneia. Animais com endocardiose estadiados no grau ICC 2 analisados nos trabalhos de Muzzi et al. (2000) e Muzzi et al. (2004) relatam a tosse como um sinal primário e o cansaço como secundário.

O sopro mitral foi detectado em todos os cães, sendo o critério de inclusão para este estudo. Em menor porcentagem foi detectado sopro tricúspide, com maior porcentagem no grupo G2. Esta distribuição corrobora os dados que retratam a porcentagem de pacientes que apresentam refluxo tricúspide associado ao mitral (ABBOTT, 2002).

O sopro mitral é menos audível em etapas iniciais nos estágios da ICC (classificação menor a III/VI), para aumentar em sonoridade na medida em que se desenvolve a endocardiose mitral. A valva tricúspide se comporta de igual forma que a valva mitral, aumenta de sonoridade ao aumentar o grau da ICC por falha valvular atrioventricular. Semelhantes características na sonoridade do sopro atrioventricular foram observadas por Soares et al. (2005) em 70 cães com endocardiose estadiados em classe funcional da insuficiência cardíaca, classe 1, classe 2 e classe 3.

Em relação ao tamanho cardíaco, a relação AE/Ao aumenta na medida em que o refluxo mitral se intensifica por deformação da valva mitral, sendo por esse motivo maior no grupo G2 (classe 2 da ICC). A dilatação atrial é o primeiro indicador de adaptação ao refluxo mitral (aumento da pré-carga cardíaca). Este indicador é denotado como um importante diferencial entre as classes de ICC por DMVM em cães nos trabalhos de Domenech et al. (2002), Hezzell et al. (2012), e Oliveira et al. (2012).

Posterior ao aumento atrial por refluxo mitral evidencia-se aumento da câmara ventricular esquerda em diástole (DIVEd), logo em sístole (DIVEs), com maiores

valores desses parâmetros em cães da classe 2 (G2) quando comparados com classes inferiores de ICC e com o grupo controle. Cães com DMVM mostraram aumento ventricular esquerdo em diástole e sístole à medida que progride a ICC. Esta condição também foi evidenciada nos trabalhos de Franco (2009), Domenech et al. (2002), Hezzell et al. (2012) e Reynolds et al. (2012), todos eles em cães com endocardiose. Este aumento cardíaco, atrial e ventricular, se reafirma com uma correlação forte positiva ($r= 0,792$) nos cães do grupo G2 na relação AE/Ao e DIVEs/Ao. O que indica que pacientes com aumento atrial por refluxo mitral apresentam, em conjunto, dilatação do ventrículo esquerdo como consequência do aumento da pré-carga.

Como consequência do aumento na pré-carga, o coração se adapta e, além do aumento ventricular, ele aumenta a espessura da parede livre e o espessamento do septo interventricular. Com valores maiores do septo interventricular na sístole (ESIVs), na espessura da parede livre em diástole (EPPVE_d) e em segundo lugar na sístole (EPPVE_s) nos cães do grupo G2 quando são comparados com cães com endocardiose em menor grau. Este aumento da pré-carga gera uma hipertrofia excêntrica esquerda. Os trabalhos de Domenech e colaboradores (2002) e de Franco (2009) mostraram aumento no septo interventricular na diástole e na sístole em cães com endocardiose, mas eles não fazem referência ao aumento na espessura da parede livre.

A fração de encurtamento (FEC%) por regurgitação da valva mitral no grau leve apresentam na média 37%, no grau moderado apresentam valores de 40% e no grau severo 51% (KITTLESON, 2006). Neste estudo a FEC% a FE% aumentaram nos cães da classe 2 (G2) quando comparados aos grupos de menor grau de ICC. Pode-se concluir que a fração de encurtamento aumenta na medida em que ICC se desenvolve, efeito provavelmente gerado pelo aumento na distensão ventricular esquerda (por aumento da pré-carga) e maior contração posterior a esta distensão (mecanismo de Frank-Starling). Este aumento foi determinado de igual forma nos trabalhos de Muzzi et al. (1999) e Kienle & Thomas (2004).

Os picos das ondas do fluxo mitral, PVE e PVA, aumentaram de velocidades nos cães que tem endocardiose com maior compromisso degenerativo da valva mitral. Um aumento de PVE, no estudo seriado ecocardiográfico, indica progressão

da doença e pode identificar cães com maior risco de morte por insuficiência cardíaca (HEZZELL et al.,2012). Sim embargo a relação PVE/PVA não evidenciou aumento quando comparados com cães com ICC inferiores, sugerindo que a relação neutraliza o aumento das ondas de forma individual.

A degeneração da valva mitral pode ser avaliada pelo espessamento dos folhetos atribuído ao depósito de glicosaminoglicanos. Sua espessura não apresentou diferença nos três grupos, sendo completa e afetando ambos folhetos (septal e parietal). Em contrapartida Muzzi et al. (1999), em estudo ecocardiográfico em cães com endocardiose, relataram que é afetado acentuadamente o folheto septal. Embora a avaliação da espessura e do comprimento das cúspides da valva mitral observada por Muzzi et al. (2009) seja útil na identificação de cães com endocardiose, não possibilita a diferenciação dos distintos estágios e gravidade da ICC.

O afastamento dos folhetos septal e parietal por degeneração valvar gera, nas etapas iniciais, refluxo menor determinado pela velocidade do refluxo. No caso do grupo com menor grau de ICC (grupo G1a e G1b) o valor foi de aproximadamente 3,6 m/s, enquanto com o grau de ICC maior (grupo G2) o valor foi de 5,19 m/s. Valores de regurgitação valvar mitral listados por Kittleson (2006) são de aproximadamente 4,5 a 5,9 m/s. Valores menores, determinados por ecocardiografia doppler, se devem à falha no alinhamento do cursor doppler na direção do refluxo mitral. Este refluxo, em etapas iniciais da degeneração valvar, é intermitente e sem direção linear do ventrículo para o átrio e, por este motivo, se pensa que tenham sido evidenciadas menores valores pela ecocardiografia doppler (MUZZI, 2004).

No ECG, o grupo com DMVM com ICC classe 2 (grupo G2) apresentou valores maiores das ondas, tanto em amplitude como em duração, que indicam crescimento atrial e ventricular (TILLEY, 1992; MUCHA, 2007). O ritmo predominante nos três grupos foi arritmia sinusal respiratória (ASR), semelhante aos 95% presente no trabalho de Muzzi et al. (2009) em cães com endocardiose estadiados em classe 1, classe 2 e classe 3. Nos cães da classe 2 (grupo G2) existe além de ASR, uma porcentagem de pacientes que apresentam ritmo sinusal, indicando o predomínio simpático maior. As arritmias supraventriculares se apresentaram nos cães dos três grupos e as arritmias ventriculares se manifestaram

somente nos cães da classe 2. Esta mesma determinação foi realizada empregando-se eletrocardiografia contínua (*Holter*), observando-se o contrário do que foi diagnosticado no ECG convencional. As arritmias que predominam nos três grupos são arritmias ventriculares, esta distribuição das arritmias ventriculares concorda com estudo arritmico realizado por Crosara et al. (2010) em cães com DMVM, determinando uma proporção maior das arritmias ventriculares no grupo com ICC clínica, mesmo assim o grupo pré-clínico mostrou eventos ventriculares durante o monitoramento *holter*. As arritmias ventriculares são mais evidentes nos três grupos, como foi dito anteriormente, são de caráter isolado e no grupo G2 se associam em complexidade (bigeminismo, pares, taquicardia). Mecanismos propostos causantes de ectopia ventricular incluem estimulação mecânica do endocárdio por prolapso valvar, tração cordal por movimento redundante dos folhetos, dilatação ventricular e estiramento com aumento da tensão da parede miocárdica (CROSARA, 2010). As arritmias supraventriculares sendo elas de menor proporção dentro dos grupos, salvo no grupo G2, se apresentam maioritariamente isoladas e em menor grau, associadas. Pacientes do grupo G1a e do grupo G1b não apresentam arritmias supraventriculares associadas, correspondendo a um 70% dos cães de ambos os grupos. Pode-se inferir que os quadros arrítmicos supraventriculares são menos importantes nesta doença nos grupos pré-clínicos. A hipótese proposta de que um maior número de arritmias supraventriculares se correlaciona com o alongamento do átrio esquerdo poderia explicar o fato de que as arritmias supraventriculares sejam maioritariamente presentes nos cães com relação $AE/Ao > 1,7$, sugerindo que o aumento da gravidade da doença está associado a um maior risco de desenvolver arritmias (CROSARA, 2010).

A frequência cardíaca determinada no ECG em três minutos de exame não evidenciou diferença nos três grupos, o que pode indicar que o exame de maior duração como, por exemplo, o exame *holter* seja preferível para determinar a influência da ICC por DMVM na frequência cardíaca. No exame eletrocardiográfico de 24 horas, por outro lado, existiu diferença significativa na frequência cardíaca média, com valores maiores em cães pertencentes à maior classe de ICC. Este mesmo comportamento da frequência cardíaca média foi determinado por Crosara et al. (2010) em cães com endocardiose clínica (classe 2 e 3), ele também

determinou diferenças na frequência cardíaca mínima no grupo clínico, dados não achados neste trabalho.

A análise da frequência cardíaca nos três grupos mostrou que a insuficiência cardíaca em cães com DMVM diminuiu os valores de NN médio (NNm), SDNN, SDNNindex e pNN50%. Essa constatação retrata diminuição da participação do **sistema nervoso parassimpático** e aumento na participação do **sistema nervoso simpático**. Além disso, foi observado elevação da FC média e aumento do número de complexos QRS (NQRS), os quais também são indicadores de maior participação do sistema simpático. Existe correlação direta ($r= 0,932$) do NN médio com o total de QRS nos três grupos de pacientes com ICC. A exacerbação da atividade do sistema simpático (NN médio, SDNN, SDNNindex) ocorre simultaneamente à diminuição da atividade do sistema parassimpático (principalmente pNN50%). Houve correlação positiva entre o NN médio e o pNN50% nos grupos G2 e grupo G1b, reafirmando, com isto, que cães com menores valores de NN médio e menores valores de pNN50% tem maior participação do sistema simpático. No estudo da VFC em cães com DMVM realizado por Oliveira et al. (20012), determinou que menores valores de pNN50% e SDANN indicam menor atividade parassimpática associada à síndrome de insuficiência cardíaca.

9. CONCLUSÃO

Os cães com ICC por DMVM apresentam maior participação do sistema simpático (NN médio, SDNN, SDNNindex) em relação ao sistema parassimpático (pNN50%) na medida em que a doença se desenvolve.

As arritmias supraventriculares e principalmente as arritmias ventriculares podem manifestar-se ao longo da progressão da doença, inicialmente arritmias ventriculares, com posterior aumento das arritmias supraventricular como consequência da dilatação atrial por regurgitação mitral. Estas arritmias aumentam em complexidade nos graus maiores de ICC.

Os valores eletrocardiográficos e ecocardiográficos mostram um aumento das câmaras cardíacas e uma hipertrofia excêntrica do coração em resposta adaptativa ao aumento da pré-carga por refluxo mitral.

Manifesta-se correlação entre os valores do Holter e entre os valores ecocardiográficos nos graus de ICC.

10. REFERÊNCIAS

- ABBOT, J. A. Chapter 34: Degenerative valvular disease. In ABOOTT, J. A. (Ed.) **Small Animal Cardiology Secrets**, Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, p. 212-213, 2000.
- ABBOT, J. A. Doença valvar adquirida. In: TILLEY, L. P., GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**, 3º ed. São Paulo: Roca, p. 119-24, 2002.
- ACHARYA, U.R. et al. Heart rate variability: a review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, Heidelberg, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.
- ATKINS, C. E. Acquired valvular insufficiency. In: MILLER, M.; TILLEY, L. P. (Ed.). **Manual of canine and feline cardiology**, 2º Ed., Philadelphia: W. B. Saunders, p. 129-44, 1995.
- AWAN, N. A.; MASON, D. T. Direct selective blockage of the vascular angiotensin II receptors in therapy for hypertension and severe congestive heart failure. **American Heart Journal**, Mosby. v. 131, p. 177-85, 1996.
- BEARDOW, A. W.; BUCHANAN, J. W. Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniel: 95 cases (1987-1991), **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, n. 7, p. 1023-1029, 1993.
- BERNTSON, G. G. et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. **Psychophysiology**, Champaign, v. 34, n. 6, p. 623-648, 1997.
- BONAGURA, J. D.; BUSSADORI, C.; CHURCH, D. et al. Recommendations for the diagnosis of heart disease and the treatment of heart failure in small animals. **International small animal cardiac health council**, p. 32, 1992.
- BOON, J. A. **Manual of veterinary echocardiography**, 2º ed., Wiley-Blackwell, p. 248, 2011.
- BOON, J. A. **Manual of veterinary echocardiography**, Baltimore: Williams & Wilkins, p. 478, 1998.

BORGENHAGEN, D. M.; SERUR, J. R.; GORLIN, R.; ADAMS, D.; SONNEBLICK, E. H. The effects of left ventricular load and contractility on mitral regurgitant orifice size and flow in the dog. **Circulation**, Dallas, v. 56, n. 1, p. 106-113, 1977.

BRAUNWALD, E. Mitral regurgitation. Physiologic, clinical and surgical considerations. **Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital Boston**, v. 281, p. 425-433, 1969.

BRIGHT, J. M.; MEARS, E. Chronic heart disease and its management. **Vet. Clin. N. Am.: Small Anim. Pract.**, v. 27, p. 1305-1329, 1997.

BRUNDEL, B. J. J. M.; MELNYK, P.; RIVARD, L.; NATTEL, S. The pathology of atrial fibrillation in dogs. **Journal Veterinary Cardiology**, v. 7, n. 2, p. 121-129, 2005.

CALVERT, C. A. Heart rate variability. **Vet. Clin. North Am.: Small An. Pract.**, v. 28, n. 6, p. 1409-1427, 1998.

CALVERT, C. A.; JACOBS, G. J. Heart rate variability in Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 5, p. 506-511, 2000.

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

CHAI, A. U.; KUSUMOTO, F. M. Chapter 4: Valvular Heart Disease, In: KUSUMOTO, F. M. (Ed.). **Cardiovascular Pathophysiology**, Fence Creek Pub. Madison, p. 139-171, 1999.

CHOI, H.; LEE, K.; LEE, H. et al. Quantification of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area method in dogs. **J. Vet. Sci.**, v. 5, n. 2, p. 163-171, 2004.

CROSARA, S.; BORGARELLI, M.; PEREGO, M.; HAGGTROM, J.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian veterinary Journal**, v. 88, n. 10, p. 386-302, 2010.

DARKE, P. G. Valvular incompetence in Cavalier King Charles spaniels. **Veterinary Record**, London, v. 120, p. 365, 1987.

DETWEILER, D.; PATTERSON, D. The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. **Annals of the New York Academy of Science**, New York. v. 127, p. 48, 1965.

DOMENECH, O.; BUSSADORI, C.; PRADELLI, D. 2002. Echocardiographic prognostic indicators in mitral insufficiency patients. Available in www.vin.com/proceedings/proceedings.plx/cid=WSAVA 2002. Acessado Oct. 23, 2007.

ETTINGER, S. J. Enfermedades de las valvas cardíacas. *In*: ETTINGER, S.J. (ED.) **Tratado de Medicina Interna Veterinaria**, Ed. Intermédica. Buenos Aires, p. 1092-1112, 1992.

FRANCO, R. P. Avaliação clínica da utilização da furosemida, maleato de enalapril, espironolactona e suas associações, em cães com endocardiose de valva mitral. 2009, 186f. Dissertação Mestrado - **Universidade Estadual Paulista**, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Jaboticabal, 2009.

FUJJI, Y; WAKAO, Y. Spectral analysis of heart rate variability in dogs with mitral regurgitation. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 2, p. 145-148, 2003.

GUGLIELMINI, C.; CHETBOUL, V.; PIETRA, M. et al. Influence of left atrial enlargement and body weight on the development of atrial fibrillation: retrospective study on 205 dogs. **Vet. J.**, v. 160, n. 3, p. 235-241, 2000.

GUYTON, A. C. Regulación de la presión arterial: Regulación rápida de La presión mediante reflejos nerviosos y otros mecanismos. *In*: GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiología Médica**, Ed. Interamericana-Mc Graw Hill, p. 244-55, 1986.

HEZZELL, M. J.; BOSWOOD, A.; MOONARMART, W.; ELLIOTT, J. Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 269-279, 2012.

HOFFMAN, B. F. CRANEFIELDS, P. F. The physiological basis of cardiac arrhythmias. **American Journal of the Medical Science**, Philadelphia. v. 37, p. 670-84, 1964.

HUIKURI, H. V. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy?. **Journal of the America College of Cardiology**, New York, v. 34, n. 7, p. 1878-1883, 1999.

HYUN, C. Mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniel: a review and case study. **Journal Veterinary Science**, n. 1, v. 6, p. 67-73, 2005.

International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC). Recommendations for the diagnosis of heart disease and the treatment of heart failure in small animals. In: Miller MS, Tilley LP, eds. **Manual of canine and feline cardiology**, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995.

KEENE, B. W. Chronic valvular disease in the dog. In: FOX, P. R. (Ed.). **Canine and feline cardiology**, Ed. Churchill Livingstone. New York, p. 409-419, 1998.

KIENLE, R. D. THOMAS, W. P. Ecocardiografia. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Ultra-som Diagnóstico em Pequenos Animais**, 2° ed, São Paulo: ROCA, p. 368-438, 2004.

KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON, M. D. **Textbook of Cardiovascular Medicine**, 3° ed. em DVD, St. Louis: Mosby DVD, p. 52, 2006.

KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON, M. D. KIENLE, R. D. (Ed.) **Small animal cardiovascular medicine**, St Louis: Mosby, p. 297-318, 1998.

KLEIGER, R.E. et al. Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, Armonk, v. 10, n. 1, p. 88-101, 2005.

KNIGHT, D. H. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In: ETTINGR, S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, São Paulo: Manole, p. 944-69, 1992.

LEWIS, T. Chapter 2: Cardiac failure with venous congestion, In LEWIS, T. (Ed.). **Diseases of the Heart**, The Mac Millan Company, New York, p. 7-17, 1937.

LINDE, A.; KOCH, J. Screening for aortic stenosis in the Boxer: auscultatory, ECG, blood pressure and Doppler echocardiographic findings. **Journal Veterinary Cardiology**, v. 8, n. 2, p. 79-86, 2006.

LOMBARDI, F. et al. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. **Cardiovascular Research**, London, v. 32, n. 2, p. 208-216, 1996.

MALIK, M. et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, London, v. 17, n. 3, p. 354-381, 1996.

MASSO, D. T. Regulación de la función del corazón en la enfermedad cardiaca crónica. In: MASON, D.T. **Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Mecanismos, Evaluación y tratamiento**, Ed. Doyma. Barcelona, p. 100-16, 1984.

MEURS, K. M.; SPIER, A. W.; WRIGHT, N. A. et al. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, p. 1291-1292, 2001.

MUCHA, C. J. Insuficiencia valvular mitral. In: BELENERIAN, G. et al. **Afecciones cardiovasculares en pequeños animales**, 2. ed. Buenos Aires: Inter-médica, p. 261-274, 2007.

MUZZI, R. A. L. Estudo ecodopplercardiográfico da degeneração mixomatosa crônica da valva mitral em cães, 78f, Tese (Doutorado em Ciência Animal)-Escola de veterinária, **Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 2002.

MUZZI, R. A. L.; BARROS, J. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAUJO, R. B. Avaliação da gravidade da regurgitação mitral em cães pelo método da vena contracta. **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v. 17, n. 3, p. 53-60, 2004.

MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAÚJO, R. B. et al. Endocardiose de valva mitral: métodos de diagnóstico. **Clínica Veterinária**, v. 5, n. 27, p. 29-34, 2000.

MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAUJO, R. B.; LÁZARO, D.A. Doença crônica da valva mitral em cães: avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 2, p. 337-344, 2009.

MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAUJO, R. B.; PENA, J. L. B.; NOGUEIRA, R. B. Diagnostico ecodopplercardiográfico na fibrose crônica da valva mitral em cão. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 51, n. 6, p. 1-6, 1999.

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, p. 70-78, 2007.

NOGUEIRA, R. B.; MUZZI, R. A. L.; HERRERA, D. S.; FALCO, I. R.; CAVALCANTI, G. A. O. Avaliação do ritmo cardíaco em cães da raça Boxer saudáveis pela eletrocardiografia contínua (Holter). **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 1, p. 133-136, 2006.

OHARA, V. Y. T.; AGUILAR, R. E. M. Ecocardiografia. In: BELERENIAN, G. C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. (Ed.) **Afecções cardiovasculares em pequenos animais**, 1. ed. São Paulo: Interbook, p. 58-67, 2003.

OLIVEIRA, M. S.; MUZZI R. A.; ARAÚJO R. B.; MUZZI L. A.; FERREIRA D. F.; NOGUEIRA R.; SILVA E. F. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. **Vet Rec.**, v. 170, n. 24, p. 622, 2012.

OLIVEIRA, M. S.; MUZZI R. A.; BARACAT, R.; BERNARDES, R.; MUZZI, L. A. L.; TURNER, A. Holter em animais de companhia – indicações clínicas e avaliação da variabilidade da frequência cardíaca. **Clínica Veterinária**, n. 92, p. 78-86, 2011.

OLIVEIRA, M. S.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B. Arritmias cardíacas detectadas pelo sistema Holter em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral. **Informativo Anclivepa**, 1 nov., p. 7, 2007.

OLIVEIRA, M. S.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B. et al. Avaliação do ritmo cardíaco pelo Holter e eletrocardiografia computadorizada em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral. In: **CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA**, 29, Maceió. Anais. Maceió: [CD-ROM] 2008. (Resumo expandido).

PEDERSEN, H. D.; LORENTZEN, K. A.; KRISTENSEN, B. O. Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. **Veterinary Record**, v. 144, n. 3, p. 315-320, 1999b.

PETRIE, J. P. Practical application of Holter monitoring in dogs and cats. **Clin. Tech. Small Anim. Pract.**, v. 20, p. 173-181, 2005.

RAVENSWAAIJ-ARTS, C. M. A. V. et al. Heart rate variability. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 118, n. 6, p. 436-447, 1993.

REYNOLDS, C. A.; BROWN, D. C.; RUSH, J. E.; FOX, P. R.; NGUYENBA, T. P.; LEHMKUHL, L. B.; GORDON, S. G.; KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L.; LEBOM, B. K.; MEIER, C. K.; OYAMA, M. A. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: The PREDICT cohort study. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p.193-202, 2012.

SHAH, P.M. Echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 7, p. 286-293, 1994.

SISSON, D.; KVART, C.; DARKE, P. G. G. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. (Ed.). **Textbook of canine and feline Cardiology**, 2nd. Ed. W.B. Saunders. Philadelphia, p. 536-566, 1999.

SNYDER, P. S. Canine hipertensive disease. **Comparative Education Review**, Chicago, v.13, p. 1785-92, 1991.

SPIER, A. W.; MEURS, K. M. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224,n. 4, p. 538-541, 2004.

STEIN, P. K.; BOSNER, M. S.; KLEIGER, R. E. et al. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. **Am. Heart J.**, v. 127, p. 1376-1381, 1994.

STEIN, P. K.; KLEIGER, R. E. Insights from the study of heart rate variability. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v. 50, p. 249-261, 1999.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography interpretation and treatment**, 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 470, 1992.

TRAFNY, D. J.; FREEMAN, L. M.; BULMER, B. J.; MACGREGOR, J. M.; RUSH, J. E.; MEURS, K. M.; OYAMA, M. A. Auscultatory, echocardiographic, biochemical, nutritional, and environmental characteristics of mitral valve disease in Norfolk terriers. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.14, n.1, p. 261-267, 2012.

VERHEULE, S.; WILSON, E.; EVERETT, T. et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. **Circulation**, v. 107, p. 2615-2622, 2003.

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

WOLF, R.; CAMACHO, A. A., SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 52, n. 6, p. 610-615, 2000.

YAMAKI, F. L.; SOARES, E. C. PEREIRA, G. G. et al. Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial por 24-horas em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 6, p. 1417-1424, 2007.

11. APÊNDICE

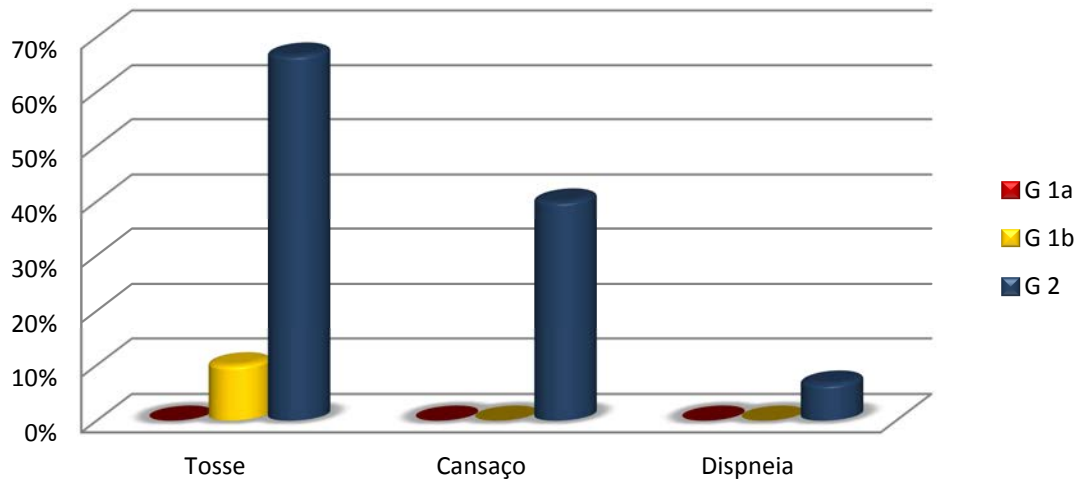


Figura 35: Porcentagem de pacientes com sinais clínicos cardio-respiratórios apresentados de acordo com o grau de insuficiência cardíaca congestiva, divididos em grupo G1a, G1b e G2. O grupo G1b apresenta tosse não cardiogênica (colapso de traqueia). UNESP-Jaboticabal, 2013.

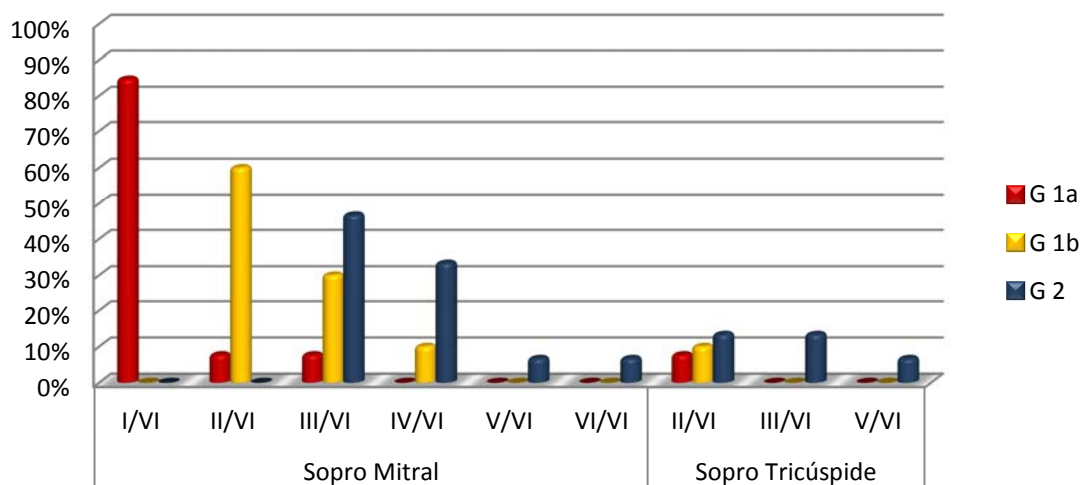


Figura 36: Classificação do grau de sopro, (I-VI/VI) no foco mitral e tricúspide dividido por grupo de ICC, G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013.

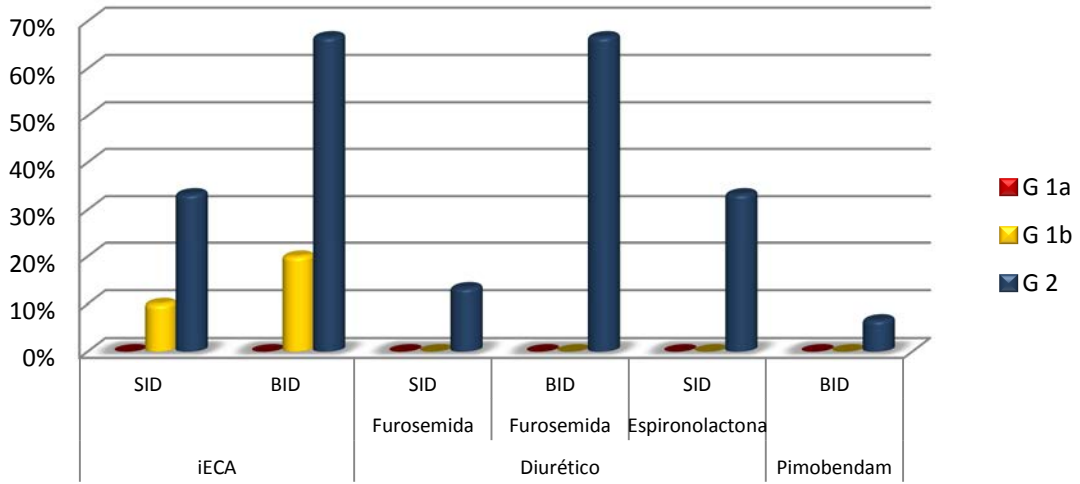


Figura 37: Farmacologia cardiovascular administrada de acordo com o grau de ICC, divididos em G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013.

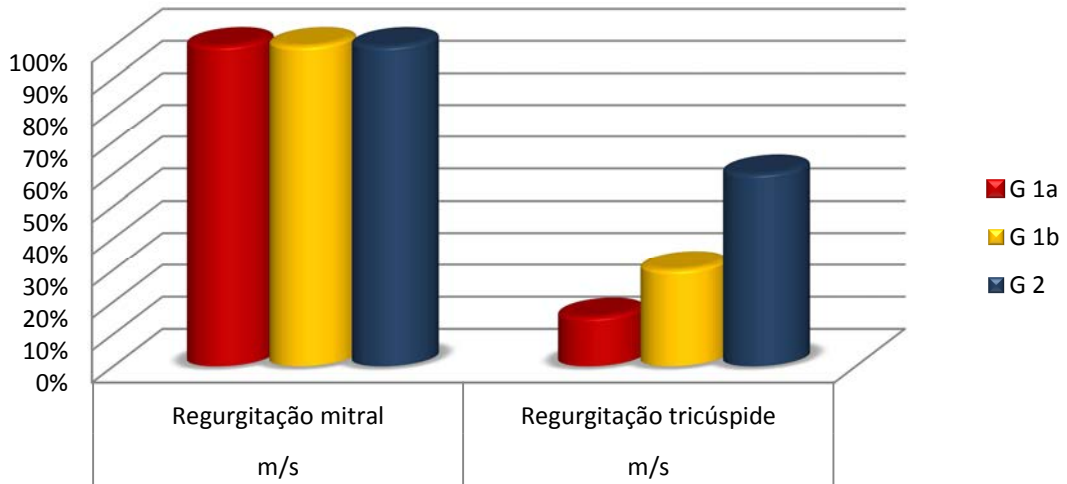


Figura 38: Porcentagem de pacientes com refluxo determinado por ecodopplercardiografia apical quatro câmaras esquerda, no foco mitral e no foco tricúspide. Dividido por grupo de ICC, G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013.

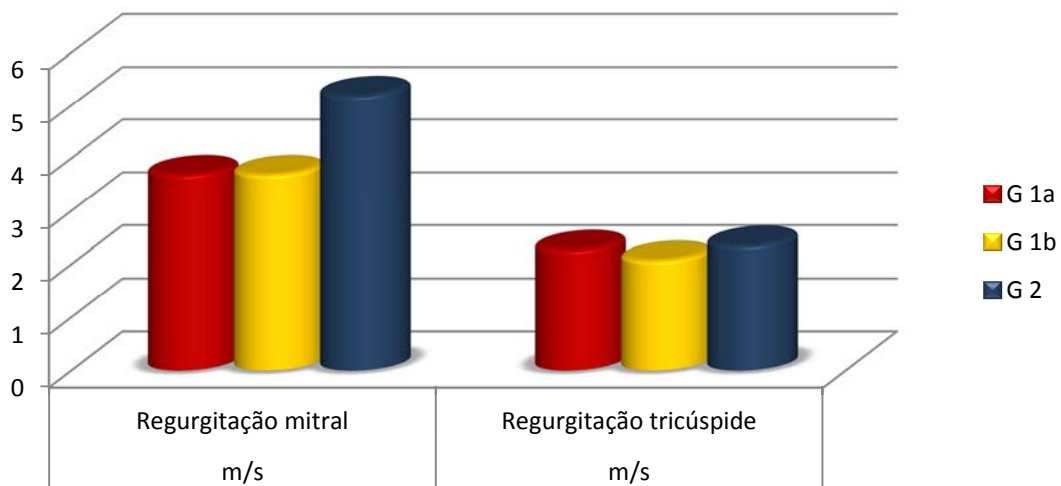


Figura 39: Velocidade do refluxo valvar determinado por ecodopplercardiografia apical quatro câmaras esquerda, no foco mitral e no foco tricúspide. Dividido por grupo de ICC, G1a, G1b e G2. UNESP-Jaboticabal, 2013. m/s= metros/segundo.

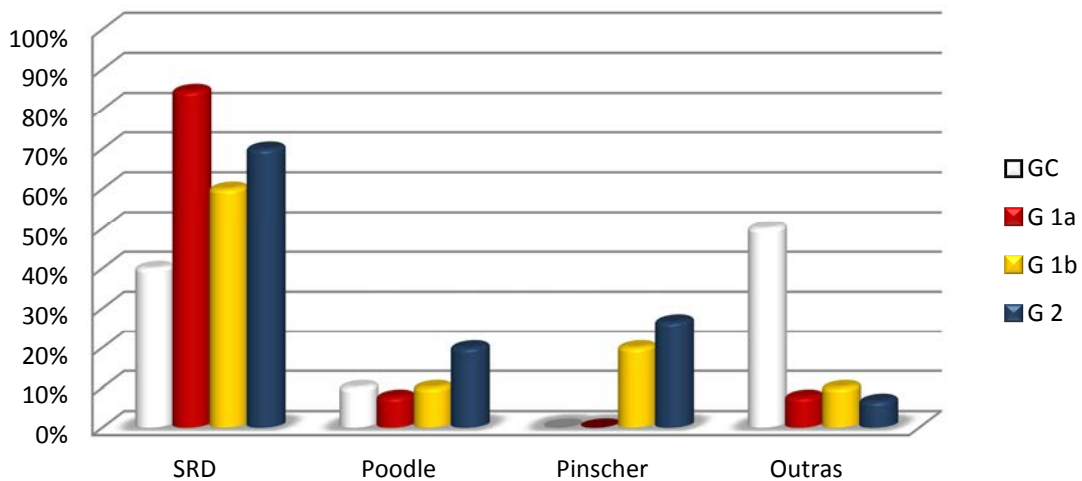


Figura 40: Raças dos cães utilizados divididos em grupos (G2, G1b, G1a e GC) expressados em porcentagem. SRD= sem raça definida. Outras= Fox, Teckel, Beagle, Cavalier King. UNESP, Jaboticabal, 2013.

Tabela 1: Médias \pm desvio padrão dos valores ecocardiográficos de 38 cães com degeneração mixomatosa da valva mitral divididos em classe com insuficiência cardíaca ICC 2 (Grupo 2), com insuficiência cardíaca ICC 1b (Grupo 1b) e com insuficiência cardíaca ICC 1a (Grupo 1a) e de 10 cães saudáveis. UNESP, Jaboticabal, 2013.

Valores ecocardiográficos					
Variáveis⁽¹⁾	G2 (N=15)	G1b (N=10)	G1a (N=13)	GC (N=10)	ANOVA Tukey
AE (cm)	2,92 \pm 0,76	2,31 \pm 0,33	2,28 \pm 0,53	1,74 \pm 0,25	G2 - G1a =*** G1b - G1a =**
Ao (cm)	1,33 \pm 0,27	1,43 \pm 0,22	1,79 \pm 0,33	1,55 \pm 0,22	G2 - GC =*** G2 - G1a =*
AE/Ao	2,23 \pm 0,52	1,63 \pm 0,20	1,27 \pm 0,12	1,00 \pm 0,02	G2 - GC =*** G2 - G1b =*** G2 - G1a =*** G1b - GC =***
DIVEd/Ao	2,49 \pm 0,50	1,95 \pm 0,34	1,77 \pm 0,19	1,62 \pm 0,02	G2 - GC =*** G2 - G1b =** G2 - G1a =***
DIVES/Ao	1,39 \pm 0,29	1,16 \pm 0,20	1,15 \pm 0,15	0,91 \pm 0,10	G2 - GC =*** G2 - G1a =* G1a - GC =*
ESIVd/Ao	0,54 \pm 0,10	0,50 \pm 0,10	0,48 \pm 0,07	0,46 \pm 0,02	Ns
ESIVs/Ao	0,84 \pm 0,14	0,75 \pm 0,12	0,65 \pm 0,08	0,68 \pm 0,02	G2 - GC =** G2 - G1a =***
EPPVEd/Ao	0,64 \pm 0,16	0,61 \pm 0,14	0,48 \pm 0,11	0,39 \pm 0,04	G2 - GC =*** G2 - G1a =*** G1b - GC =**
EPPVES/Ao	0,90 \pm 0,17	0,76 \pm 0,11	0,67 \pm 0,10	0,60 \pm 0,03	G2 - GC =*** G2 - G1b =* G2 - G1a =*** G1b - GC =*
FE%	75,80 \pm 6,67	71,90 \pm 6,49	65,38 \pm 6,65	60,29 \pm 21,96	G2 - G1a =*** G2 - GC =**
FEC%	43,87 \pm 6,21	41,40 \pm 5,38	34,92 \pm 4,87	35,30 \pm 3,74	G2 - G1a =*** G1b - G1a =* GC - G2 =**

Modo Doppler

PVE (m/s)	0,96±0,37	0,83±0,25	0,66±0,13	0,70±0,17	G2 - G1a =*
PVA (m/s)	0,73±0,20	0,64±0,20	0,46±0,11	0,56±0,13	G2 - G1a =***
PVE/PVA	1,32±0,31	1,32±0,27	1,50±0,37	1,30±0,37	Ns
REG mitral Máx. (m/s)	5,19±0,43	3,69±2,22	3,69±1,97	-	Ns
GREG mitral (mmHg)	109,42±16,5	71,80±58,31	68,8±53,04	-	Ns
REG tricúspide Máx. (m/s)	2,35±0,93	2,07±1,95	2,27±0,92	-	Ns
GREG tricúspide (mmHg)	25,17±16,58	20,70±21,88	23,20±14,54	-	Ns

Variáveis⁽¹⁾

AE/Ao = Relação entre diâmetro do átrio esquerdo, no final da sístole, e diâmetro da artéria aórtica, no final da diástole; AE= Diâmetro do átrio esquerdo; Ao= Diâmetro da artéria aórtica; PVE/PVA= Relação entre pico de velocidade da onda E do fluxo mitral e pico de velocidade da onda A do fluxo mitral; PVE = Pico de velocidade da onda E do fluxo mitral; PVA = Pico de velocidade da onda A do fluxo mitral; REG mitral = Velocidade máxima da regurgitação mitral; GREG mitral = Diferencial de pressão da velocidade máxima da regurgitação mitral; REG tricúspide = Velocidade máxima da regurgitação mitral; GREG tricúspide = Diferencial de pressão da velocidade máxima da regurgitação mitral; FE% = Porcentagem fração de ejeção; FEC% = Porcentagem de encurtamento sistólico do diâmetro do ventrículo esquerdo; DIVEd/Ao= Relação entre diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole, e diâmetro da artéria aórtica; DIVEs/Ao= Relação entre diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole, e diâmetro da artéria aórtica; ESIVs/Ao= Relação entre espessura do septo interventricular em sístole, e diâmetro da artéria aórtica.

*,**,*** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância < 5 % (p < 0,05) ***= p< 0,01; **= p (0,01-0,05); *= p< 0,05. Ns= sem diferença estatística.

Tabela 2: Variabilidade da Frequência Cardíaca (Domínio do tempo) e frequências cardíacas mínima, média e máxima, mensuradas durante 24 horas de registro eletrocardiográfico, em cães com insuficiência cardíaca ICC 2 (Grupo 2), com insuficiência cardíaca ICC 1b (Grupo 1b) com insuficiência cardíaca ICC 1a (Grupo 1a) por degeneração mixomatosa da valva mitral e cães saudáveis (Grupo GC). UNESP, Jaboticabal, 2013 (média \pm desvio-padrão).

Domínio do tempo

Variáveis ⁽¹⁾	G2 (N=15)	G1b (N=10)	G1a (N=13)	GC (N=10)	ANOVA Tukey
NN médio (ms)	617,2 \pm 149,9	656,7 \pm 172,0	737,4 \pm 95,5	837,0 \pm 134,3	GC - G1b =* GC - G2 =**
SDNN (ms)	216,4 \pm 94,5	248,7 \pm 81,3	281,0 \pm 59,4	342,2 \pm 86,9	GC - G2 =**
SDANN (ms)	143,4 \pm 41,3	148,0 \pm 51,9	119,7 \pm 38,2	159,0 \pm 32,3	Ns
SDNNindex (ms)	175,1 \pm 94,3	194,3 \pm 74,4	237,2 \pm 65,1	293,8 \pm 87,6	GC - G1b =* GC - G2 =**
rMSSD (ms)	116,6 \pm 48,4	146,6 \pm 46,6	137,2 \pm 54,2	133,0 \pm 56,3	Ns
pNN50%	48,95 \pm 22,5	55,98 \pm 17,0	66,58 \pm 9,6	69,3 \pm 10,3	GC - G2 =* G1a - G2 =*
FC mínima (bpm)	47,60 \pm 9,9	45,90 \pm 12,2	42,08 \pm 6,3	39,0 \pm 7,7	Ns
FC média (bpm)	108,2 \pm 25,4	106,5 \pm 29,2	88,62 \pm 12,3	79,5 \pm 12,7	GC - G1b =* GC - G2 =*
FC máxima (bpm)	229,1 \pm 19,1	245,8 \pm 9,99	245,4 \pm 6,6	246,1 \pm 25,1	Ns
Total de QRS em 24horas	150300 \pm 3655 0	142500 \pm 4262 0	118800 \pm 1654 0	103800 \pm 1687 0	GC - G2=*

Variáveis⁽¹⁾

NNmédio = média de todos os intervalos RR normais do exame; SDNN = desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame; SDANN = desvio padrão da média dos intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos; SDNNindex = média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos; rMSSD = raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo; pNN50 = porcentagem de diferenças maiores que 50ms entre intervalos RR normais adjacentes do exame todo; FC= frequência cardíaca; ms= milissegundos; bpm= batimentos por minuto.

*, **, *** = Indicam diferença estatística entre os grupos, submetida à análise de variância e teste Tukey, com nível de significância < 5 % (p < 0,05) ***= p< 0,01; **= p (0,01-0,05); *= p< 0,05. Ns= sem diferença estatística.

Tabela 3: Valores eletrocardiográficos em cães com insuficiência cardíaca ICC 2 (Grupo 2), com insuficiência cardíaca ICC 1b (Grupo 1b) e com insuficiência cardíaca ICC 1a (Grupo 1a) devido a degeneração mixomatosa da valva mitral. UNESP, Jaboticabal, 2013 (média \pm desvio-padrão).

Valores eletrocardiográficos				
Variáveis ⁽¹⁾	G2 (N=15)	G1b (N=10)	G1a (N=13)	Normal TILLEY, 1992* WOLF et al., 2000**
Onda P (ms)	47,33 \pm 9,26	47,0 \pm 7,33	43,31 \pm 4,99	46,42 \pm 0,86** G2, G1a 44,54 \pm 1,04** G1b
Onda P (mV)	0,29 \pm 0,09	0,29 \pm 0,09	0,25 \pm 0,07	<0,4*
Intervalo PR (ms)	88,87 \pm 11,95	88,90 \pm 16,02	97,92 \pm 12,47	96,50 \pm 2,51** G2, G1a 91,30 \pm 3,50** G1b
QRS (ms)	58,07 \pm 5,90	54,10 \pm 6,95	57,08 \pm 4,80	46,42 \pm 0,86** G2, G1a 44,54 \pm 1,04** G1b
Onda R (mV)	1,54 \pm 0,54	1,36 \pm 0,46	1,15 \pm 0,51	<0,25*
Intervalo QT (ms)	191,73 \pm 16,52	185,9 \pm 11,03	203,00 \pm 17,94	199,77 \pm 3,04** G2, G1a 202,46 \pm 4,02** G1b
Infradesnivel ST	0,06 \pm 0,07	0,04 \pm 0,05	0,08 \pm 0,06	<-0,2*
Supradesnivel ST	0,0	0,01 \pm 0,02	0,02 \pm 0,05	<+0,15*
FC mínima (bpm)	108,85 \pm 31,45	114,9 \pm 32,56	94,31 \pm 14,78	<60*
FC máxima (bpm)	148,07 \pm 23,32	159,30 \pm 41,15	132,46 \pm 16,53	>160*
Eixo QRS°	61,13 \pm 13,32	59,00 \pm 10,77	66,0 \pm 28,67	40-100°*

Variáveis ⁽¹⁾

FC= Frequência Cardíaca; ms= milissegundos; mV= milivoltagem; bpm= batimentos por minuto.