UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E A DINÂMICA MIOCÁRDICA EM CÃES COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL SUBMETIDOS A UM PROGRAMA DE CONDICIONAMENTO FÍSICO

Felipe Kunz Adams
Médico Veterinário

2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E A DINÂMICA MIOCÁRDICA EM CÃES COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL SUBMETIDOS A UM PROGRAMA DE CONDICIONAMENTO FÍSICO

Felipe Kunz Adams
Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho
Co-orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, área de Clínica Médica Veterinária.

2015

Adams, Felipe Kunz
A193v Variabilidade da frequência cardíaca e a dinâmica miocárdica em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral submetidos a um programa de condicionamento físico / Felipe Kunz Adams. – – Jaboticabal, 2015
xxv, 68 p.; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2015
Orientador: Aparecido Antonio Camacho
Coorientador: Marlos Gonçalves Sousa
Banca examinadora: Wagner Luis Ferreira, Guilherme de Camargo Ferraz
Bibliografia

1. Endocardiose. 2. Caninos. 3. Exercício físico. 4. Esteira. 5. Holter. 6. Ecocardiografia. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616:126.42

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE JABOTICABAL

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS DE JABOTICABAL

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E A DINÂMICA MIOCÁRDICA EM CÃES COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL SUBMETIDOS A UM PROGRAMA DE CONDICIONAMENTO FÍSICO

AUTOR: FELIPE KUNZ ADAMS

ORIENTADOR: Prof. Dr. APARECIDO ANTONIO CAMACHO
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARLOS GONÇALVES SOUSA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE EM MEDICINA VETERINÁRIA, Área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. APARECIDO ANTONIO CAMACHO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA
Departamento de Clínica e Cirurgia e Reproduçao Animal / Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba

Prof. Dr. GUILHERME DE CAMARGO FERRAZ
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Data da realização: 15 de julho de 2015.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

FELIPE KUNZ ADAMS– nascido em São Paulo das Missões, Rio Grande do Sul, aos 24 dias do mês de julho, filho de Otávio Adams e Helenita Cecília Gotz Kunz Adams. Graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Tocantins em 2010. Durante a graduação foi bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, na modalidade de Iniciação Científica, sob a orientação da Profª Drª Viviane Mayumi Maruo em 2007/2008 e do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa em 2008/2009. Ingressou no programa de residência em clínica médica de pequenos animais na Universidade Estadual Paulista – UNESP-Jaboticabal em fevereiro de 2011 e concluiu em fevereiro de 2013. Em março de 2013 ingressou no curso de Mestrado em Medicina Veterinária, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", sob a orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho. Durante o período de Mestrado foi bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP.

“O amor, para ser verdadeiro, tem de doer. Não basta dar o supérfluo a quem necessita, é preciso dar até que isso nos machuque”.

Madre Teresa de Calcutá

Ao Profº Marlos Gonçalves Sousa, por ter acreditado em mim desde o início, por sua amizade e incentivo. Sou grato a ele pelas oportunidades e os bons momentos que isso proporcionou.

AGRADECIMENTOS

Agradeço todos os dias a Deus pelas oportunidades que me concede, pela família que tenho, pelas grandes amizades e por me fazer vencedor em todas as batalhas.

Ao Prof. Marlos, que sem dúvida alguma, o grande começo dessa caimnhada se deu a partir do seu incentivo, confiança e exemplo. Diante do desafio lançado por ele, pude chegar em Jaboticabal, conquistar conhecimento, conhecer pessoas que me acompanharam por muitos anos e me transformar pessoalmente. Foi ao lado dele que tive a oportunidade de conhecer lugares que nunca imaginei. Pelo seu exemplo profissional decidi ingressar na área da clínica médica de pequenos animais e, posteriormente, no estudo da cardiologia veterinária.

Ao Prof. Camacho que desde o início me aceitou e confiou a mim a tarefa desse projeto. Obrigado pelo acesso irrestrito, por toda ajuda e disponibilidade. É um prazer ter sempre o meu nome associado a essa instituição, ao laboratório de cardiologia e ao senhor.

Agradeço pelo Prof. Guilherme, que além da amizade, foi um grande incentivador e executor. No momento certo conseguiu reanimair, incentivar e acreditar no projeto. Tivemos as portas abertas da sua sala, dos laboratóios e da sala da esteira. Nos sentimos em casa. Obrigado por acreditar, confiar e nos ajudar.

Um agradecimento, muito especial, a Ana Paula Tristão pela amizade que foi sendo construída diariamente. Os frutos imediatos desse trabalho eu já tenho, que é a nossa amizade ainda mais consolidada. Os inúmeros momentos divididos, as alegrias e aflições compartilhadas nos fizeram crescer e nos aproximar ainda mais. Agradeço imensamente a você pela parceria, companheirismo e paciência. Dividimos inúmeras horas, noites e alguns fins de semana para a conclusão desse trabalho. Além do trabalho, passamos a dividir nossas famílias e nossas amizades. Ainda que limitado pela distância física, travamos uma batalha conjunta para a conclusão final desse trabalho.

Agradeço por tudo que você foi, é e ainda será. Fico feliz em concluírmos juntos esse projeto. E fica a certeza de um convívio e amizade por muitos anos.

Ao Alejandro que passou a fazer parte dos nossos dias para a execução do projeto. É sempre bom encontrar pessoas dispostas a dar o seu melhor. Obrigado pela paciência e por toda ajuda disponibilizada. Junto com a Ana, sem dúvidas alguma, formamos uma boa equipe e fizemos um ótimo trabalho.

Agradeço a Ana Paula Gering e a Thuanny que dividiram comigo um lar e juntos formamos uma família. Sem o carinho de vocês tudo seria mais difícil. Em especial, agradeço os 4 anos de uma vida divida sempre ao lado da Ana Paula Gering, desde a minha chegada até a minha despedida. Agradeço pela paciência, compreensão, carinho, amizade e amor que sempre nos uniu.

Aos meus amigos que formei desde o período da residência, Pedro e Michelle, vocês continuam tendo um importância imensa em minha vida. Vocês são capazes de fazer a diferença para alguém.

A minha melhor amiga, Raquel Chaves, pelo lealdade e cumplicidade. Kalina, Letícia, Felipe Barros, Érica e Paulo por todo carinho, paciência e tempo dispensado. A Andressa por ser única, insubistituível e de um coração enorme. Mônica e Felipe Dias por terem me acolhido e ter possibilitado compartilhar inúmeros momentos. Marjury e Mariana pelos bons momentos divididos, em especial a Mariana que nos acompanhou nas avaliações radiográficas sempre após o seu período de trabalho. Igor e Cristiane por terem proporcionado um convívio harmonioso durante a residência e ter dado a abertura para uma grande amizade. Gabriel, por quem tenho um enorme carinho, e que se fosse para escolher um irmão seria o primeiro nome da lista, a sua amizade me fez mais forte.

Débora Tristão, tia Jeane e André, agradeço pela acolhida, pelo carinho, amizade e por me receberem sempre muito bem em vossas casa. Ao Rodrigo, Xeri, pela confiança e amizade trabalhada. Agradeço por permitir essa amizade com a Ana Paula e por todo carinho que sempre me recebeu.

Tio Paulinho e tia Carminha pela abertura da sua casa e, principalmente das vossas vidas. Fui acolhido e tive em vocês o suporte em

alguns momentos de angústia. Obrigado pelo inúmeros momentos felizes e de paz compartilhados.

Aos meus colegas de serviço, que para minha sorte também se enquadram na lista de amigos, Evandro, Fábio, Fabrício, Edna, Jorge, Raphael, Fernando e Roberto só tenho a agradecer por todo ensinamento, paciência, ajuda e carinho. Em especial ao Fernando pela colaboração, paciência e ensino durante avaliações e ao Roberto pelo auxílio estatístico e da escrita da análise multivariada. Registro meu carinho aos novos integrantes da equipe Cardio Raphaela, Jaislane e Alejandro e agradeço pelo tempo de convívio.

A todos os funcionários do hospital veterinário sempre dispostos em ajudar. Agradeço pela tolerância que tiveram em vários momentos. Em especial a Lidiane sempre disposta a encontrar um caminho para solução dos problemas; ao seu Isaís que foi o motorista durante toda essa caminhada; a Zezé pelo carinho e auxílio eventual no transporte dos animias, assim como o Marcelo; a Flavia e Maria Luiza pela compreensão; ao Matheus pelo seu carinho e suporte no laboratório; Dona Rosa e Dona Rosana pelo carinho com que sempre fui recebido e ajuda na manutenção da limpeza dos laboratórios.

Agradeço aos professores, funcionários e pós-graduandos do departamento de Fisiologia e Farmacologia por ter nos acolhidos e nos ajudado sempre que solicitados. Em especial a Damaris que em inúmeras vezes nos auxílio no processamento das amostras.

Agradeço ao professor Aulus pela liberação dos animais deste experimento e por permitir nosso acesso irrestrito no canil de nutrição. Ao professor Aureo pelo suporte do laboratório de patologia clínica e ao prof. Canola pela disponibilidade das avaliações radiográficas.

Meus eternos agradecimento a Thaila, que em todos os momentos buscou a solução dos problemas e nos fez sentir em casa. Meus agradecimentos, e principalmente meu respeito, a Elaine e Diego pelo precioso serviço que prestam no cuidado com os animais, pela compreensão e ajuda.

Ao Prof. Fábio Gava e Prof. Canola pela disponibilidade de participação na banca de qualificação e por toda colaboração. Ao Prof. Guilherme e ao Prof.

Wagner pelo disponibilidade, aceite e todo auxílio que disponibilizarão para conclusão e aperfeiçoamento desse trabalho.

Ao prof. Ferraudo pelo atenção, paciência , suporte e orientação na análise estatística deste trabalho.

A meus pais, irmã e sobrinho pelo amor incondicional. A certeza que posso sempre contar com vocês é o maior incentivo e meu grande trumfo para conquistar muitas batalhas. Amos vocês incondicionalmente.

A Rozana Wendler que teve paciência e compreensão durante todo trabalho. Obrigado pela ajuda na parte burocrática de protocolar os documentos. Agradeço principalmente por você ter permitido que eu conhecesse o verdadeiro amor. Foi tão fácil me apaixonar e será mais fácil ainda passar todos os dias da minha vida ao seu lado. Amo muito você e é essa liberdade que nos aproxima. Tudo faz valer a pena. Obrigado por existir. Juntos fazemos uma combinação perfeita.

A Dra Adriana Floresta e ao Sr. Danilo Paschoal, agradeço pela compreensão na minha liberação nos momentos solicitados.

Peço desculpas aqueles, que porventura sofreram de alguma maneira, em decorrência de alguma atitude minha. Os meus erros foram consequências de tentativas de acerto. Concluo essa fase em Jaboticabal levando comigo as inúmeras coisas boas e, com toda a sinceridade, apagando as desagradáveis. Agradeço novamente a todos que intencionalmente ou não foram facilitadores desse sonho.

Agradeço a todos os animais que sempre nos associaram a um passei, um petisco, um carinho e a uma ida ao parque de diversões, no qual se trasformou nossas salas de pesquisas. Sem dúvida alguma, foram os precursores de uma pesquisa e sempre serão lembrados por isso.

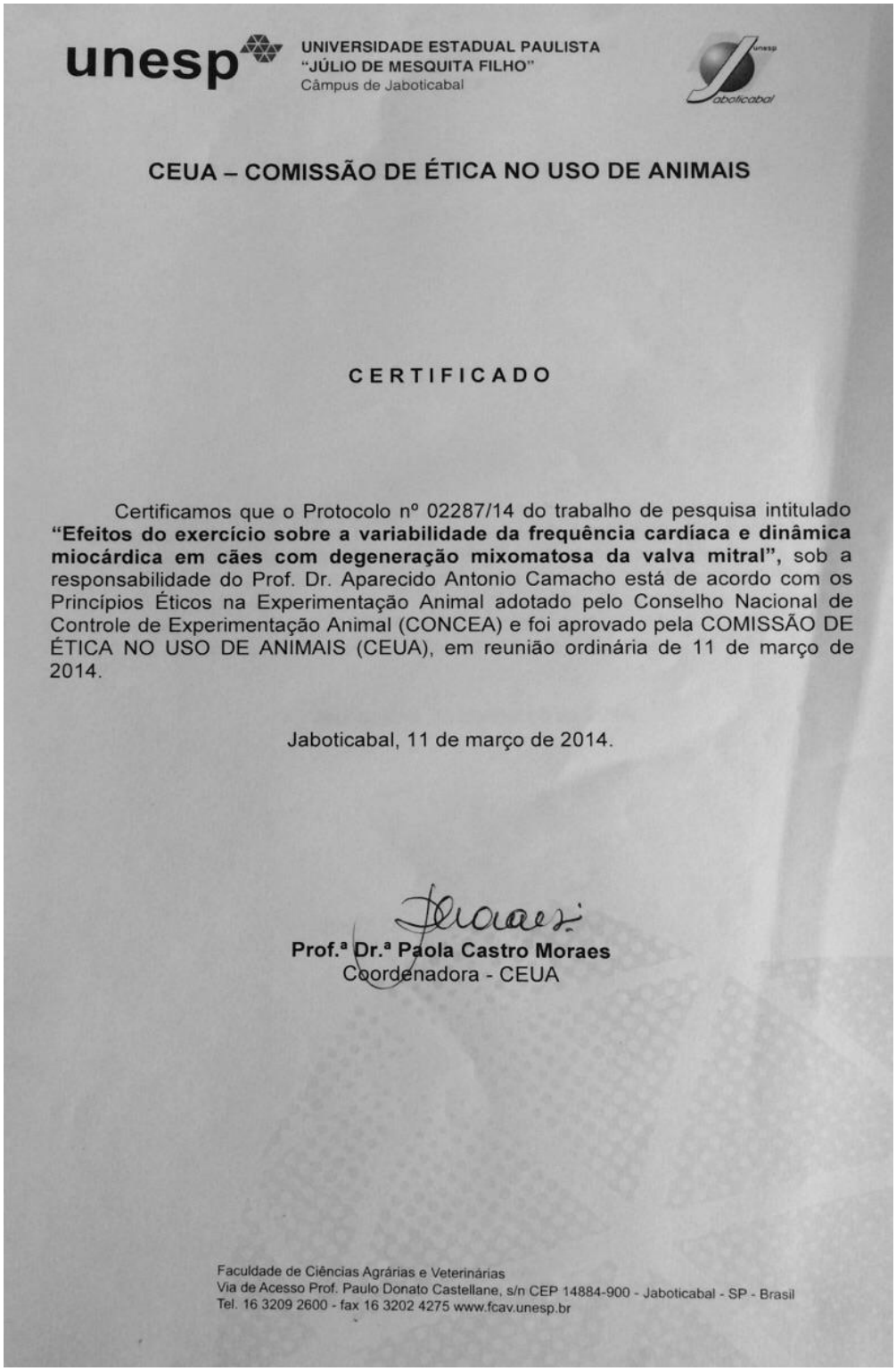
Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de mestrado (processo nº 2013/14153-3) para esse estudo.

SUMÁRIO

RESUMO..... xvi
ABSTRACT..... xvii
LISTA DE ABREVIATURAS..... xviii
LISTA DE TABELAS..... xxi
LISTA DE FIGURAS..... xxiii
1. INTRODUÇÃO..... 26
2. REVISÃO DE LITERATURA..... 27
2.1. Degeneração mixomatosa da valva mitral..... 27
2.2. Exercício físico como terapia cardiovascular..... 30
2.3. Análise da variabilidade da frequência cardíaca e *holter*..... 35
2.4. Dinâmica miocárdica..... 37
3. HIPÓTESE..... 39
4. OBJETIVOS..... 39
4.1. Objetivo geral..... 39
4.2. Objetivos específicos..... 39
5. MATERIAL E MÉTODOS..... 40
5.1. Local de realização da pesquisa..... 40
5.2. Animais..... 40
5.3. Teste de esforço incremental..... 41
5.3.1. Adaptação dos cães..... 41
5.3.2. Protocolo do teste incremental..... 41
5.3.3. Amostra sanguínea..... 43
5.3.4. Limiar de lactato..... 44
5.4. Programa de condicionamento físico..... 44
5.5. Momentos de avaliação..... 44
5.6. Eletrocardiografia *holter*..... 45
5.7. Ecocardiografia..... 46
5.8. Análise estatística..... 46
6. RESULTADOS..... 48
6.1. Adaptação..... 48
6.2. Teste de esforço incremental..... 48
6.3 Concentração plasmática de lactato e velocidade relacionadas ao teste de esforço..... 49
6.4. Condicionamento físico..... 51
6.5. Análise estatística univariada..... 51
6.5.1. Variabilidade da frequência cardíaca..... 51

6.5.2. Avaliação cardíaca..... 54
6.6. Análise estatística multivariada exploratória..... 65
7. DISCUSSÃO..... 69
8. CONCLUSÕES..... 79
8. REFERENCIAS..... 80

Certificado da Comissão Interna de Biossegurança (CIBio, FCAV-Unesp)



unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" Câmpus de Jaboticabal

Jaboticabal

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 02287/14 do trabalho de pesquisa intitulado **"Efeitos do exercício sobre a variabilidade da frequência cardíaca e dinâmica miocárdica em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 11 de março de 2014.

Jaboticabal, 11 de março de 2014.

Prof.ª Dr.ª Paola Castro Moraes
Coordenadora - CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal - SP - Brasil
Tel. 16 3209 2600 - fax 16 3202 4275 www.fcav.unesp.br

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E A DINÂMICA MIOCÁRDICA EM CÃES COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL SUBMETIDOS A UM PROGRAMA DE CONDICIONAMENTO FÍSICO

RESUMO - A doença mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a enfermidade cardíaca mais frequente em cães. Embora as estratégias de tratamento mudem de acordo com o estágio da doença, programas de exercício não integram a terapia padrão da enfermidade. Em seres humanos já se demonstrou que o treinamento apropriado pode ser, inclusive, benéfico como adjuvante do tratamento de algumas enfermidades cardiovasculares. Nesse sentido, objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos promovidos pelo condicionamento sistematizado em esteira em cães portadores de DMVM. Para tanto, 19 cães foram selecionados em quatro grupos conforme a severidade da enfermidade (fundamentada no tamanho da relação átrio esquerdo/aorta - Grupo A: controle; Grupo B: Ae/Ao<1,4; Grupo C: Ae/Ao1,4-1,8; e, Grupo D: Ae/Ao>1,8). O teste de esforço incremental foi realizado para detecção do limiar de lactato. Na sequência, foram realizadas oito semanas consecutivas de condicionamento, com base em 70% da velocidade do limiar de lactato. Os animais foram avaliados quanto à variabilidade da frequência cardíaca, além da dinâmica miocárdica, por meio de ecocardiografia convencional e tecidual. Foi empregado o teste de normalidade dos resíduos e análise de variância, seguida do teste de Tukey para comparação das médias dos diversos parâmetros estudados. As análises estatísticas foram realizadas com nível de significância de 5%. A análise estatística multivariada exploratória foi utilizada para a extração dos fatores, segundo critério de Kaiser. Os resultados de ecocardiografia demostraram aumento do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, oito semanas após o condicionamento na comparação com avaliação inicial no grupo C, assim como, aumento do septo interventricular em sístole quatro semanas e oito semanas em relação ao valor basal no grupo A. Os valores da variabilidade da frequência cardíaca revelaram uma redução do desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN) nos grupos C e D, quando comparado ao grupo A na avaliação inicial, e entre todos após duas e quatro semanas de condicionamento, retornando ao quadro semelhante a primeira avaliação com seis semanas de condicionamento. Quanto aos valores do desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos (SDANN) animais do grupo A divergiram dos demais em avaliação inicial e após duas semanas, permanecendo diferença entre o grupo A e grupos C e D após quatro e seis semanas, e apenas entre o grupo A e C após conclusão do treinamento. Foram extraídos sete fatores na análise multivariada, com as variáveis que discriminam a participação em 32,07% do sistema nervoso autônomo. O programa de condicionamento estipulado melhorou o condicionamento físico em todos os grupos analisados, a despeito da inexistência de alterações nos índices de variabilidade da frequência cardíaca e na dinâmica miocárdica. O estudo multivariado identificou que a formação dos fatores aponta para similaridade entre o comportamento do organismo humano e canino frente à atividade física.

Palavra-chave: Endocardiose, caninos, exercício físico, esteira, *Holter*, ecocardiografia.

VARIABILITY OF HEART RATE AND DYNAMICS MYOCARDIAL IN DOGS WITH DEGENERATION VALVA MITRAL SUBMITTED TO THE MIXOMATOUS PHYSICAL TRAINING PROGRAM

ABSTRACT - The myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most common heart disease in dogs. Although treatment strategies change according to the stage of the disease, exercise programs are not part of the standard therapy of the disease. In human beings, it has been demonstrated that proper training can be beneficial as adjunctive treatment of certain cardiovascular diseases. This study evaluated the effects of systematic training on a treadmill in dogs with MMVD. Nineteen dogs were selected and divided into four groups according to the severity of illness (based on the size of the left atrium-to-aorta ratio - Group A: control; Group B: LA/Ao<1.4; Group C: LA/Ao 1.4 to 1.8, and Group D: LA/Ao>1.8). The incremental exercise test was performed to detect the lactate threshold. Eight consecutive weeks of training were performed based on 70% of the lactate threshold velocity. The animals were evaluated for the heart rate variability, as well as myocardial dynamics, by standard and tissue Doppler echocardiography. Test for residual normality, analysis of variance, and Tukey's test were all used to compare the means of several parameters. Statistical analyses were performed at a level of significance of 5%. Exploratory multivariate statistical analysis was used for the extraction of factors, according to the Kaiser criteria. The echocardiography results showed increased left ventricular internal diameter in diastole eight weeks after training as compared to the baseline value in group C, as well as an increased interventricular septum in systole at four weeks and eight weeks as compared to the baseline value in group A. Heart rate variability data revealed a reduction in standard deviation of all RR intervals (SDNN) in C and D groups in comparison with group A at baseline. Also, after two and four weeks of training significant differences were found to exist between all groups compared to group A. From standard deviations of the mean values of RR intervals obtained every 5 minutes (SDANN), we observed that animals of Group A differed from other groups at baseline and after two weeks. After four to six weeks, there was a difference between groups A, C, and D. After completion of training, only groups A and C showed differences. Seven factors were extracted from the multivariate analysis, with 32.07% of the variation being ascribed to variables related to the autonomic nervous system. The stipulated training program improved the physical condition in all groups, despite an absence of changes in heart rate variability indices and myocardial dynamics have been documented. The multivariate study showed that the factors points towards the similarity between the behavior of human and canine bodies with regard to physical activity.

Keyword: endocardiosis, canines, exercise, treadmill, Holter, echocardiography.

LISTA DE ABREVIATURAS

2D-STE	*Speckle tracking* bidimensional
Ae	Átrio esquerdo
ALT	Alanina amino transferase
Ao	Aorta
Ae/Ao	Relação átrio esquerdo/aorta
bpm	Batimentos por minuto
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
DMVM	Doença mixomatosa da valva mitral
DP	Desvio padrão
E/A	Relação entre as ondas E e A do fluxo mitral
E'/A'(L)	Relação E´/A´ lateral
E'/A'(S)	Relação E´/A´ septal
E/E´(L)	Relação E/E´ lateral
E/E´(S)	Relação E/E´septal
FC	Frequência cardíaca
FCAV	Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
FC med	Frequência cardíaca média
FC mín	Frequência cardíaca mínima
FEC	Fração de encurtamento
FEJ	Fração de ejeção
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
Kg	Quilograma
L	Litro
LAFEQ	Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino
LL	Limiar de lactato
M0	Avaliação basal antes do início do condicionamento físico
M2	Avaliação duas semanas após o início do condicionamento físico
M4	Avaliação quatro semanas após o início do condicionamento físico

M6	Avaliação seis semanas após o início do condicionamento físico
M8	Avaliação oito semanas após o início do condicionamento físico
m/s	Metros por segundo
mg	Miligrama
mL	Mililitro
ms	Milissegundos
NNm	Média de todos os intervalos RR normais
NO	Óxido nítrico
NR1	N-metil-D-aspartato subtipo 1
PLvE	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
PLvEd	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole
pNN>50	Percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms
QRS 24h	Número total de complexos QRS em 24 horas
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR
SDNNIDX	Média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos
SID	Uma vez ao dia
SIVd	Espessura do septo interventricular em diástole
SIVs	Espessura do septo interventricular em sístole
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SSPE	Separação septal do ponto E
TDE	Tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral
TDI	*Doppler* tecidual
TE	Teste ergométrico
TEI	Indice de performance global do miocardio
TEVE	Tempo de ejeção ventricular esquerda
TPEVE	Tempo de pré-ejeção ventricular esquerda
TPStG	Tempo para o pico de S*train* global
TPStRG	Tempo para o pico de *Strain rate* global

TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLL	Velocidade correspondente ao limiar de lactato
VO	Via oral
$VO_{2máx}$	Volume de oxigênio (O_2) máximo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Concentrações plasmáticas de lactato (média e DP) correspondente ao Limiar de Lactato (LL) inicial e velocidade (média e DP) no limiar de lactato (V_{LL}) em cães submetidos ao teste de esforço inicial (M0) e final, após 8 semanas de condicionamento físico (M8). 50

Tabela 2 Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 53

Tabela 3 Índices ecocardiográficos de avaliação morfológica (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 56

Tabela 4 Índices ecocardiográficos de função sistólica (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 60

Tabela 5 Índices ecocardiográficos de função diastólica (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 61

Tabela 6 Parâmetros ecocardiográficos Doppler tecidual (média ± DP) 64

de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Tabela 7 Análise de fatores, segundo critério de Kaiser, com poder discriminatório das variáveis dos fatores considerando-se cargas com valor absoluto acima de 0,5, de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). Os destaques em negrito mostram as variáveis com poder discriminatório. UNESP – Jaboticabal (2015). 66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ilustração esquemática do teste de esforço incremental realizado para obtenção de limiar de lactato em 15 cães com DMVM. 43

Figura 2 Representação gráfica da curva de lactato plasmático (mmol/L) obtidas após realização de teste de esforço físico incremental inicial (M0) e final (M8) em um cão submetido a um programa de condicionamento físico de 8 semanas. UNESP – Jaboticabal (2015). 49

Figura 3 Representação gráfica das médias das concentrações plasmáticas de lactato relacionadas ao limiar em cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, com a realização de teste de esforço inicial e final (M0 e M8 respectivamente). *significativamente diferente em relação ao momento M8. UNESP – Jaboticabal (2015). 50

Figura 4 Representação gráfica das médias da variabilidade da frequência cardíaca: (a) desvios-padrão dos intervalos RR (SDNN); (b) desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos (SDANN); (c) média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos (SDNNIDX) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento de 8 semanas, com momento antes da instituição de condicionamento (M0), após 2, 4, 6 e 8 semanas (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 52

Figura 5 (a) Representação gráfica das médias do septo 54

interventricular em diástole (SIVd) e (b) em sístole (SIVs) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Figura 6 Representação gráfica das médias do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 55

Figura 7 Representação gráfica das médias dos índices ecocardiográficos da avaliação morfológica: (a) espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (PLvEd); (b) separação septal do ponto E (SSPE) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 57

Figura 8 Representação gráfica das médias dos índices de função sistólica: (a) fração de encurtamento (FEC); (b) tempo de pré-ejeção do ventrículo esquerdo (TPEVE); (c) relação entre o tempo de pré-ejeção do ventrículo esquerdo e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TPEVE/TEVE) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 59

semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Figura 9 Representação gráfica das médias do tempo de desaceleração da onda E (TDE) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 62

Figura 10 Representação gráfica das médias obtidas da relação onda E e onda E´ (E/E´) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015). 63

1. INTRODUÇÃO

A doença mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a enfermidade mais importante na medicina cardiovascular de pequenos animais. Pelo fato da DMVM ser um exemplo de enfermidade crônica cuja progressão do estágio brando ao severo se dá ao longo de anos, as estratégias de tratamento mudam de acordo com sua fase clínica, sendo a restrição ao exercício físico normalmente indicada. Contudo, a busca por alternativas de tratamento mais eficazes e menos dispendiosas é constante. Embora o exercício físico no cão desempenhe papel importante como já demonstrado em seres humanos, sua utilização ainda não é senso comum em animais cardiopatas. Portanto, mesmo não sendo alvo das afecções coronarianas isquêmicas, o cão possivelmente poderá ser favorecido pela atividade física terapêutica. Curiosamente, as investigações científicas envolvendo os efeitos terapêuticos do exercício apenas usufruíram desta espécie como modelo experimental para as afecções humanas abrindo, portanto, novas e promissoras fronteiras para terapia e experimentação científica veterinária.

No contexto de pesquisa centrada na espécie canina, o Laboratório de Cardiologia Veterinária da UNESP-Jaboticabal vem, ao longo das últimas décadas, buscando a elucidação dos processos fisiopatológicos e alternativas terapêuticas, fazendo uso de metodologias modernas, as quais se traduzem em dados de elevada credibilidade científica (FRANCO, et. al., 2011; PEREIRA, 2012; CAMACHO, 2013; SILVA-FILHO, 2014; PEREIRA, 2015). O exercício físico já foi objetivo de estudos deste grupo de pesquisa, ao avaliar o efeito do treinamento progressivo em esteira rolante, determinado por teste progressivo de esforço máximo, sob as funções autonômicas e hemodinâmicas cardíacas de cães saudáveis (PASCON, 2009).

Considerando a prevalência da degeneração mixomatosa valvar e diante da necessidade de novas estratégias terapêuticas, este trabalho visa a continuidade do estudo dos efeitos do exercício físico em cães com doença mixomatosa da valva mitral em diferentes fases evolutivas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Degeneração mixomatosa da valva mitral

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a doença cardíaca adquirida mais comum em cães adultos. Também é denominada de endocardiose, doença valvular crônica ou doença degenerativa da valva mitral. Tal enfermidade é de grande importância por apresentar uma alta prevalência na população canina, principalmente em animais idosos. Observa-se maior incidência em cães de pequeno porte, machos, entre a idade adulta e senil (HAGGSTROM et al., 2004; HAGGSTROM et al., 2005; BUCHANAN, 1997).

A etiologia da DMVM permanece parcialmente obscura, embora diferentes mecanismos possam estar envolvidos, como fatores genéticos, dieta, endocardites bacterianas e prolapso valvar (PEDESREN, 2000; HAGGSTROM et al, 2004). Além disso, o estresse dos folhetos, a degeneração do colágeno e alterações endoteliais estão envolvidos no desenvolvimento desta afecção valvar (HAGGSTROM et al., 2004; WARE, 2006; MUCHA, 2007). Estudos também já evidenciaram predisposição genética em raças como Cavalier King Charles Spaniel e Dachshund (WARE, 2006; BORGARELLI, HAGGSTROM, 2010). Pesquisas recentes destacaram o papel das citocinas inflamatórias, serotonina e fator de transformação do crescimento beta, os quais, acredita-se, são importantes contribuintes na fisiopatologia da enfermidade (OYAMA, CHITTUR, 2006; ARNDT et al., 2009; ZOIS et al., 2011; CAMACHO, 2013). Arndt et al. (2009) verificaram que cães com degeneração valvular naturalmente acometidos e raças predispostas à doença apresentaram maiores concentrações séricas de serotonina do que animais controle.

As lesões iniciam-se nos bordos livres dos folhetos, evoluindo em direção à base, podendo alcançar as cordoalhas tendíneas e músculos papilares (KITTLESON, 1998; BORGARELLI et al, 2004; MUCHA, 2007). Quando os folhetos da valva mitral tornam-se espessados, ocorre falha na oclusão do aparato valvar durante a contração ventricular e nota-se fluxo retrógrado de sangue dos ventrículos para os átrios. Destarte, a regurgitação

valvar promove dilatação atrial, do anel valvar e do ventrículo esquerdo (ABBOT, 2002; HAGGSTROM et al., 2004; HAMLIN, 2005; WARE, 2006).

À medida que a lesão valvar progride, o volume de sangue regurgitante representará uma porção consideravelmente maior do volume de ejeção ventricular esquerdo total. Em decorrência dessa alteração, o débito cardíaco pode ser insuficiente para manter a função normal do coração por diminuição do rendimento cardíaco anterógrado, produzindo queda na pressão arterial e ativando os mecanismos compensatórios (ABBOT, 2002; HAGGSTROM et al., 2004; HAMLIN, 2005). Quando o débito cardíaco é insuficiente e a pressão arterial reduz, os mecanismos compensatórios, incluindo o sistema nervoso autônomo simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), são ativados e contribuem para a manutenção do débito cardíaco para compensar a deterioração da função cardíaca. No entanto, esses mecanismos provocam efeitos deletérios em longo prazo, como remodelamento ventricular e vascular, e podem desencadear progressão da insuficiência cardíaca (SISSON, 2004; BERNAY et al., 2010; SISSON, 2010).

Inicialmente, a ativação do sistema nervoso autônomo simpático resulta na liberação de catecolaminas e, assim, o coração responde aos estímulos inotrópico e cronotrópico acionados, redirecionando o fluxo sanguíneo para os centros vitais. Contudo, em processos crônicos como a insuficiência cardíaca, há evidente elevação da pré-carga, piorando o quadro de congestão venosa (SISSON, 2010). O SRAA é ativado tardiamente a partir do estímulo de receptores β_1 adrenérgicos, diminuição da perfusão renal e pela redução de reabsorção de sódio pelos túbulos renais. Como consequência, ocorre aumento significativo na pré e pós-carga em decorrência da retenção de sódio e água e vasoconstrição (HAGGSTROM et al., 2004; BERNAY et al., 2010).

Os sinais clínicos iniciam-se geralmente com o remodelamento cardíaco, sendo frequentemente relatados taquipnéia/dispnéia, tosse ou síncope na espécie canina. A tosse é alta e seca, podendo aumentar gradualmente sua frequência. O proprietário pode não notar o gradual declínio da atividade física do paciente (PETRIC, 2015).

Nos últimas décadas, numerosos ensaios clínicos, que estudaram uma variedade de medicamentos para terapia e prevenção de insuficiência cardíaca, foram realizados e houve mudança na terapia convencional, dando-se maior ênfase ao bloqueio dos efeitos deletérios da resposta neuro-humorais para redução do débito cardíaco (inibidores da enzima conversora de angiotensionogênio, bloqueadores dos receptores mineralocorticoides e antagonistas dos receptores beta adrenérgicos); à melhora na hemodinâmica (suporte inotrópico) com inodilatadores (pimobendan) e vasodilatadores puros (hidralazina, amlodipina, nitroprussiato, nitroglicerina); introdução de novos diuréticos (torasemida) e nova aplicação dos diuréticos (infusão contínua de furosemida) (ATKINS, HAGGSTROM, 2012). Embora menos usual, a correção cirúrgica da válvula mitral constitui uma opção para os animais gravemente enfermos (PETRIC, 2015).

A terapia instituída aos cães afetados visa melhorar a qualidade de vida, com diminuição dos sinais clínicos e aumento no tempo de sobrevida, pois nenhum tratamento inibe a progressão da doença. Atualmente, não se conhece o verdadeiro papel da atividade física na evolução da DMVM, optando-se pelo repouso associado à terapia medicamentosa centrada em diuréticos, vasodilatadores, bem como dieta hipossódica (KANNO et al.,2007; BORGARELLI, HAGSTROM, 2010).

Uma vasta gama de opções farmacológicas para o tratamento de DMVM proporciona qualidade de vida razoável e maior expectativa de vida (PETRIC, 2015). Contudo, a busca por alternativas de tratamento mais eficazes e menos dispendiosas é constante (ATKINS, HAGGSTROM, 2012).

Brum et. al. (2004) verificaram que o exercício físico representa uma alternativa extremamente importante no tratamento da insuficiência cardíaca em seres humanos, visto que o treinamento físico melhora a qualidade de vida do indivíduo e corrige a disfunção neurovascular na insuficiência cardíaca. Ademais, a atividade nervosa simpática muscular parece estar diretamente relacionada ao prognóstico de vida do cardiopata em insuficiência cardíaca, de modo que o treinamento físico provavelmente melhorará o prognóstico desses pacientes.

2.2. Exercício físico como terapia cardiovascular

O exercício físico é amplamente utilizado como ferramenta diagnóstica, prognóstica e terapêutica na cardiologia humana. Por meio de índices confiáveis obtidos em testes de esforço em esteira ou bicicleta ergométrica, os pacientes são classificados quanto à capacidade cardiovascular e grau de insuficiência cardíaca, o que abre portas para a prescrição terapêutica dessa modalidade (FLETCHER et al., 1990; PIEPOLI et al., 2011; ADAMS, NIEBAUER, 2015).

Já é sabido que a atividade física incorre em uma série de alterações benéficas no organismo tanto de humanos quanto de cães. Em pessoas, há forte evidência dos efeitos benéficos do exercício em relação à melhora na função endotelial, controle da pressão arterial e da variabilidade da frequência cardíaca, sugerindo que a implantação de atividade física é importante para a população, haja vista seu baixo custo, poucos efeitos colaterais e a gama de benefícios quando comparada à terapia medicamentosa (KITTLESON et al, 1996; FIUZA-LUCES et al, 2013).

As últimas décadas tem experimentado aumento significativo na expectativa de vida de animais companhia, o que resulta em doenças crônicas semelhantes à população humana, incluindo enfermidades respiratórias, cardiovasculares e locomotoras em cães idosos. Com o avanço no diagnóstico e tratamento dessas condições, o exercício tornou-se um objeto de estudo de vários pesquisadores quanto asua aplicabilidade na medicina veterinária (KITTLESON et al, 1996; FERRASIN, MARCORA, 2007; CHAUVET et al, 2011; AGUDELO, SCHANILEC, 2012). Já se observa uma série de pesquisas na área de exercício físico e seus efeitos em diversos parâmetros como frequência cardíaca, lactato, glicose, temperatura retal, entre outros, tanto em cães saudáveis como naqueles portadores de enfermidades cardíacas e obesidade (KITTLESON et al, 1996; ROVIRA et al, 2008; FERRASIN, MARCORA, 2007; PICCIONE et al, 2012)

Nos seres humanos saudáveis, diversas formas de atividade física regular já evidenciaram melhoria na qualidade de vida, além de diminuição do

risco de morte súbita decorrente de arritmias fatais, infarto do miocárdio por arteriosclerose coronariana, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade e tromboembolismo. (FLETCHER et al., 1990; SHEPHARD, BALADY, 1999; BUCH et al., 2002). De forma semelhante, pacientes com afecções cardiovasculares também foram beneficiados pelo treinamento físico, vivenciado em diferentes protocolos e triagens clínicas (SULLIVAN et al., 1989; FLETCHER et al., 1990; BALADY et al., 1998; BELARDINELLI et al., 1999; KETEYIAN, BRAWNER, 1999; IELLAMO et al., 2000; LARSEN et al., 2001; BILLMAN, 2002; HASKELL et al., 2007; PIEPOLI et al., 2011)

Em pacientes humanos com insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção (FEJ) foram demonstradas melhorias consistentes da função ventricular, com incremento do débito cardíaco, sem piora na FEJ, uma vez instituídas atividades aeróbias com duração de 4 a 6 meses. Também já foi comprovado que o treinamento aeróbio em pacientes com ICC, especialmente aquele cuja duração excedeu seis meses, pode reverter o remodelamento cardíaco, aumentar a FEJ e reduzir o diâmetro diastólico final do VE. Estudos sugerem que há melhora na função dos cardiomiócitos e na utilização do cálcio intracelular. Outras alterações decorrentes da inclusão do exercício estão relacionadas às homeostase periférica, como otimização da perfusão sanguínea e do metabolismo oxidativo (SULLIVAN et al,1988; HAYKOWSKY et al., 2007; CONRAADS et al.,2013; PHILLIPS et al., 2015). Ademais, em pacientes cardiopatas humanos também se espera melhoria no aporte sanguíneo coronariano, diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio, atenuação da disfunção miocárdica localizada, mudança da resposta autonômica cardiovascular e incremento do aporte sanguíneo muscular, auxiliando, de modo significativo, no sucesso terapêutico. Soma-se a isso o fato do aumento da atividade parassimpática ter resultado em menor risco de morte súbita e elevação da sobrevida desses indivíduos (IELLAMO et al., 2000; BILLMAN, 2002).

As três principais hipóteses sobre o efeito vagal protetor incluem a diminuição do trabalho cardíaco, atribuída à redução da frequência cardíaca, com subsequente redução do consumo de oxigênio e melhor perfusão

miocárdica (BUCH et al., 2002); ação parassimpática direta sobre o nó sinusal e miocárdio, associado à inibição indireta do sistema nervoso autônomo simpático nas vias pré (CASADO et al., 1994) e pós-sinápticas (WATANABE, 1978); bem como diminuição da susceptibilidade às arritmias fatais, interferindo, por exemplo, no limiar de fibrilação ventricular (HULL et al., 1994).

O controle do sistema simpático no estado de insuficiência cardíaca congestiva é majoritariamente anormal, haja vista que pacientes apresentam aumento da adrenalina plasmática e, consequentemente, da atividade nervosa simpática. Mecanismos múltiplos e variados estão inclusos na ativação simpática, incluindo depressão dos mecanismos de *feedback* de controles sensoriais e aumento dos reflexos excitatórios, tais como o barorreflexo arterial, reflexos cardíacos, quimiorreflexos arteriais e reflexos aferentes simpáticos cardíacos. Além disso, alterações na sinalização em vias autonômicas centrais têm sido implicadas no processo de estimulação simpática na ICC. Constam desses mecanismos os aumentos na angiotensina II central e do receptor de tipo 1, elevação na tensão de oxigênio reativo, regulação positiva na sinalização glutamato e NR1 (N-metil-D-aspartato subtipo 1) e outros receptores. O treinamento físico evidenciou capacidade de reduzir o fluxo simpático, promovendo aumento da sobrevida e redução dos eventos cardíacos (HAACK, ZUCKER, 2014).

Atualmente, sabe-se que o treinamento em pacientes com ICC desencadeia diminuição das concentrações de angiotensina I, II, renina e aldosterona e das catecolaminas e peptídeo natriurético atrial (LIJNEM et al., 1986; HESPEL et al., 1988, COATS et al, 1992; BRAITH, et al, 1999; BRAITH et al, 2003, HAACK, ZUCKER, 2014), assim como aumento da quantidade e atividade de oxido nítrico (NO) nos endotélios. Essa substância, por sua vez, é sabidamente causadora de vasodilatação, com redução da resistência periférica e aumento na perfusão, intensificação da resposta neuronal parassimpática e, consequentemente, inibição da simpática, pelas vias central e periférica (CONLON, KIDD, 1999; MARKOS et al., 2001). Ademais, reduz o estresse oxidativo em decorrência da menor expressão de subunidades de NADPH-oxidase (HAACK, ZUCKER, 2014). Embora ainda seja foco de muitas

pesquisas, os efeitos do NO não são totalmente compreendidos, sendo estudados a função endotelial, regeneração, microRNA e apoptose (COSTA, BIAGGIONI, 1994; SESSA et al., 1994; KINGWELL, 2000; PARKES, MAY, 2000; DIMMELER, ZEIHER, 2003; BAWER et al., 2005; FORNI, SCHONER, 2005; ZAGO, ZANESCO, 2006; ADAMS, NIEBAUER, 2015). Segundo Haack e Zucker (2014), o treinamento físico acarreta efeitos consideráveis na geração central de óxido nítrico e óxido nítrico sintase em áreas simpato-reguladoras do cérebro.

Maaike et. al. (2007), revisando 23 estudos que avaliaram o efeito do treinamento físico no desequilíbrio autonômico e ativação neurohormonal na insuficiência cardíaca crônica, em 849 pacientes humanos, concluíram que o treinamento físico aumenta a sensibilidade do barorreflexo, a variabilidade da frequência cardíaca, e reduz o fluxo simpático, os níveis plasmáticos de catecolaminas, angiotensina II, vasopressina e o peptídeo natriurético tipo B em repouso. O treinamento também já comprovou sua eficácia na redução da pré e pós-cargas, reforçando a possibilidade de utilização dessa terapia em cães com ICC. Contudo, assim como na terapia farmacológica, a correta prescrição da atividade física deve ser ponderada quanto à intensidade, tipo, frequência, duração e possíveis efeitos indesejáveis (FLETCHER et al., 1990; BALADY et al., 1998; SHEPHARD, BALADY, 1999).

Segundo Maaike et. al. (2007), o treinamento físico é uma terapia complementar importante para os pacientes humanos com ICC em uso de medicação estável, com efeitos benéficos já documentados em vários níveis funcionais e estruturais. No entanto, o tratamento farmacológico não pode ainda reduzir o desarranjo autonômico e a ativação neuro-humoral nesses pacientes.

No que concerne ao músculo esquelético, com a progressão da insuficiência cardíaca e a constelação de mecanismos compensatórios ativados cronicamente, sabe-se que tais alterações causam hipoperfusão e hipóxia tecidual, o que resulta em adaptações estruturais, metabólicas e funcionais progressivas na musculatura periférica, incluindo atrofia, desuso e perda de massa. Com o exercício, é possível reverter esse quadro na

musculatura esquelética, minimizando sinais como intolerância ao exercício (PHILLIPS et al., 2015). Assim, conclui-se que tanto o coração, músculos esqueléticos e função vascular estão envolvidos na progressão da ICC e na modulação pela atividade física.

Devido aos benefícios da utilização do exercício, em seres humanos hígidos, as diretrizes das Sociedades de Cardiologia em sua maioria indicam o exercício com o intuito de prevenir doenças cardiovasculares, recomendando ao menos 30 minutos de atividade aeróbia moderada a intensa por 3 a 7 dias semanalmente (HASKELL et al., 2007; PIEPOLI et al., 2011; FLETCHER et al., 2013).

Já em seres humanos cardiopatas, a Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda prescrição de atividade física com intensidade leve a moderada, correspondente a 60-80% de $\dot{V}O_{2max}$ obtida pelo teste de esforço prévio, no mínimo três vezes por semana, com duração de 20 a 40 minutos. O tipo de exercício e a monitorização dependerão da enfermidade envolvida e da capacidade funcional pré-determinada, sendo o acompanhamento dos pacientes fundamental para o sucesso terapêutico (PIEPOLI et al, 2011). De acordo com as diretrizes das Sociedades Brasileiras de Cardiologia e de Medicina do Esporte (2013), em grupos portadores de doença arterial coronariana, a melhor maneira de se mensurar a intensidade física do exercício é por meio da frequência cardíaca (FC), determinada por teste ergométrico (TE) máximo. A FC de treinamento deve se situar entre 70 e 85% da FC máxima obtida no TE, ou pela FC correspondente entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória, avaliados pela ergoespirometria.

Ferrasin e Marcona (2007), em um estudo piloto em cães com insuficiência cardíaca, constataram ser viável o teste de exercício submáximo em esteira para medir a capacidade de atividade física e fornecer informações úteis para avaliação da resposta individual aos medicamentos empregados. Entre todos os parâmetros mensurados, lactato e frequência cardíaca refletiram níveis individuais de tolerância ao exercício e devem ser investigados no desenvolvimento e validação de um teste de exercício confiável e facilmente reproduzível em cães com insuficiência cardíaca.

Pascon (2009), ao estudar um protocolo de quatro semanas de treinamento em cães saudáveis, empregando, respectivamente, 50%, 60%, 70% e 80% da frequência cardíaca pico obtida em teste de esforço prévio, concluiu que o exercício físico propicia maior ativação parassimpática, documentada por meio da variabilidade da frequência cardíaca. Ademais, evidenciou, pela análise ecocardiográfica, melhoria na função diastólica. Assim, ressaltou a importância de estudar a aplicabilidade do teste progressivo e padronização do treinamento em cães cardiopatas e sua utilidade como terapia cardiovascular em tal espécie.

Embora o exercício físico no cão possa vir a contribuir de maneira importante como observado em seres humanos, sua utilização ainda é ignorada como parte da estratégia terapêutica das cardiopatias. Dessa maneira, antes da instituição de um protocolo de atividade física em cães, é necessária a realização de um teste de esforço máximo, ou submáximo, e o controle de alguns parâmetros para avaliação adequada de cada animal. Ademais, o teste de esforço, quando adequado, é facilmente replicado e permite comparar o progresso dos animais em resposta ao condicionamento ou intervenção terapêutica. A realização do teste e do exercício crônico na esteira é indicada, pois possibilita que o controle da intensidade do exercício e das condições ambientais seja realizado corretamente, o que facilita sua padronização (FERRASIN, MARCORA, 2007).

2.3. Análise da variabilidade da frequência cardíaca e *holter*

A variação dos intervalos de despolarização cardíaca, promovida pela influência autonômica, pode ser detectada no eletrocardiograma pelas diferentes distâncias entre as ondas R normais (intervalos RR ou NN). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), determinada no exame *holter*, é o método que quantifica essas variações. Assim, permite inferir 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 no domínio da frequência, na qual as frequências cardíacas são transformadas em potência (RAVENSWAAIJ-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).

Os índices de VFC, calculados por meio de métodos estatísticos, podem ser divididos em duas categorias: índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente (SDNN, SDANN e SDNNIDX) e índices baseados na comparação entre dois intervalos RR adjacentes (pNN>50 e rMSSD). Como a estimulação parassimpática resulta numa resposta rápida e de curta duração, fazendo-se notar já no primeiro ou segundo batimentos subsequentes, índices baseados na comparação entre a duração de dois ciclos adjacentes, como pNN>50 e rMSSD refletem predominantemente o tônus vagal, enquanto os demais refletem a ação conjunta dos sistemas simpático e parassimpático (MALIK et al., 1996; CALVERT, 1998; VANDERLEI et al., 2009).

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). Essa modalidade diagnóstica envolve a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial por um longo tempo, normalmente de 24 horas, o que possibilita o diagnóstico de arritmias não documentadas durante o eletrocardiograma de rotina (KLEIN, 1995; MEURS et al., 2001; YAMAKI et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2008; AMPUERO, 2013).

Segundo Maaike et. al. (2007), o treinamento físico aumenta variabilidade da frequência cardíaca por apresentar efeitos benéficos simpático inibitórios. A diminuição da VFC em pacientes com ICC é atribuída à diminuição da participação vagal no controle cardiovascular. A VFC reduzida tem um forte valor prognóstico e está relacionada ao aumento da mortalidade na insuficiência cardíaca crônica em seres humanos.

Ao avaliar o *holter* em cães saudáveis submetidos a protocolos distintos de atividade física, Barretto et. al. (2013) concluíram tratar-se de técnica viável para a avaliação da frequência e do ritmo cardíaco.

2.4. Dinâmica miocárdica

O exame ecocardiográfico é considerado o método diagnóstico não invasivo de escolha para detecção das lesões na valva mitral, avaliação da regurgitação mitral, estimativas das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e determinação da função miocárdica (BOON, 2011). No entanto, a detecção da disfunção miocárdica na presença de regurgitação mitral é desafiadora (BONAGURA, SCHOBER, 2009).

A introdução de modalidades ultrassonográficas como o *doppler* tecidual (TDI) e o *speckle tracking* bidimensional (2D-STE) oferece novos parâmetros para avaliar o desempenho miocárdico, incluindo velocidades e taxas de deformação, bem como a torção e sincronia mecânica ventricular (CHETBOUL, 2010). A ecocardiografia com TDI e/ou *speckle tracking* e suas derivadas, o *strain rate* (StR) e o *strain* (St), têm por finalidade mensurar a velocidade e a deformação miocárdicas, quantificando, desse modo, as funções sistólicas e diastólicas do músculo cardíaco (CHETBOUL et. al, 2006; CHETBOUL et. al, 2007). Nesse sentido, acredita-se que são técnicas que possibilitam o diagnóstico precoce das cardiopatias que acometem o músculo cardíaco ou de outras doenças que causem repercussão hemodinâmica (YAMATO, 2008). Pode-se inferir que o estudo dos fluxos sanguíneos pelo *doppler* fornece informações da função hemodinâmica resultante das variações das pressões intracavitárias e que o TDI é a avaliação direta, regional ou global da função miocárdica sistólica e diastólica (TESHIMA et al. 2005; ESTRADA, CHETBOUL, 2006).

O *speckle tracking* bidimensional (2D-STE) é uma técnica de imagem ecocardiográfica não invasiva que permite a avaliação quantitativa da função miocárdica regional ou global independente do ângulo de insonação (BLESSBERGER, BINDER, 2010). Tem demonstrado ser um método confiável

na determinação da deformação miocárdica (St e StR), possuindo boa correlação com os valores de deformação obtidos pela ressonância magnética (CHETBOUL et a., 2007). A ferramenta baseia-se no rastreamento (*tracking*) de inúmeros pontos (*speckles*) presentes no miocárdio, os quais atuam como marcadores naturais das transformações que ocorrem ao longo do ciclo cardíaco (GEYER et al., 2010).

A deformação miocárdica, determinada pelo TDI, foi avaliada em cães em vários estágios da DMVM por Tidholm et al. (2009), os quais constataram pouca ou nenhuma diferença nos valores de *strain* e *strain rate* entre grupos com ou sem ICC. Uma das limitações foi a dependência do ângulo de insonação na captação e interpretação das imagens, o que pode causar artefatos que criam áreas falsas de acinesia ou discinesia miocárdica (HOOGE et al., 2000). O 2D-STE, por sua vez, permite uma avaliação "não *doppler*" da deformação miocárdica, sendo independente do ângulo de insonação e do movimento passivo do coração na caixa torácica (PERK et al., 2007).

Segundo Timble et. al. (2008), em seres humanos, os dados obtidos durante avaliação *speckle tracking* são mais sensíveis em quantificar as melhorias da função diastólica induzidas pelo exercício físico do que as avaliações ecocardiográficas tradicionais. Tais autores sugerem que o domínio dessa metodologia irá melhorar a compreensão da função diastólica e os efeitos benéficos do exercício físico.

3. HIPÓTESE

Considerando que a degeneração mixomatosa valvar é a afecção cardiovascular mais frequente em cães, responsável por até 75% da casuística dos cardiopatas (HAGGSTROM et al., 2004) e que 40% da população canina geriátrica (MUCHA, 2007) supostamente apresenta essa condição, a instituição da atividade física, como parte da estratégia terapêutica em pacientes caninos, poderia ser benéfica, conforme já demonstrado em seres humanos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito do condicionamento físico em cães com doença mixomatosa da valva mitral em diferentes fases evolutivas.

4.2. Objetivos específicos

Determinar o comportamento do sistema nervoso autônomo, por meio da VFC, em cães com DMVM submetidos a um protocolo de treinamento sistematizado e correlacionar com os efeitos do condicionamento sobre a dinâmica miocárdica, avaliada por ecocardiografia convencional e tecidual.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Local de realização da pesquisa

O experimento foi certificado (protocolo nº 02287/14) pela comissão de ética no uso de animais (CEUA) e conduzido no Laboratório de Cardiologia do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" e no Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino (LAFEQ), ambos localizados na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus de Jaboticabal, SP.

5.2. Animais

Foram utilizados 19 cães adultos (14 machos e 5 fêmeas), duas castradas, da raça *Beagle*, com peso médio 12,61 ± 1,60 Kg, idade média de 8,68 ± 2,96 anos, sendo quatro animais saudáveis e 15 com diagnóstico prévio de degeneração mixomatosa da valva mitral, baseado em exame ecocardiográfico. Os animais pertenciam ao canil do Laboratório de Nutrição e Doenças Nutricionais da FCAV da UNESP, campus de Jaboticabal, SP. Uma vez selecionados, os cães foram alocados em quatro diferentes grupos, segundo classificação proposta por Ljungvall et al. (2011), a saber:

- Grupo A: cães saudáveis, sem qualquer remodelamento cardíaco (n=4);
- Grupo B: cães com relação átrio esquerdo/aorta inferior a 1,4 (n=5)
- Grupo C: cães com relação átrio esquerdo/aorta entre 1,4 e 1,8 (n=5);
- Grupo D: cães com relação átrio esquerdo/ aorta superior a 1,8 (n=5).

Previamente à inclusão no estudo, todos os animais passaram por exame físico completo, seguido de avaliação laboratorial composta por perfil hematológico, urinálise e bioquímica sérica (creatinina, uréia, ALT, fosfatase

alcalina, albumina e proteína total) e urinária (relação proteína:creatinina), buscando descartar quaisquer enfermidades que pudessem influenciar os resultados. Dos cães incluídos no grupo D, três animais já faziam uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (enalapril: 0,5 mg/kg, VO, SID).

Os animais foram mantidos em canil coletivo, com no máximo três animais, em local climatizado, recebendo água *ad libitum* e dieta exclusivamente à base de ração (Sabor e Vida Carne e Fígado Cães Adultos, Guabi®), calculada pelo Laboratório de Nutrição Animal, em consonância com sua demanda energética individual. Os animais tinham acesso periódico à área coletiva de lazer dos canis.

5.3. Teste de esforço incremental

5.3.1. Adaptação dos cães

Durante 10 dias consecutivos, os cães foram adaptados ao local de realização do teste de esforço e condicionamento físico, incentivados a subir na esteira rolante motorizada (Galloper® 5500, Sahinco) desligada, recebendo reforço positivo com petiscos (Crek, Faro®) e ração úmida para cães (Sabor e Vida, Guabi®) como recompensa. Apenas no segundo dia, já com animal posicionado sobre a esteira, esta foi acionada em velocidade inicial de 1,5 m/s, forçando a movimentação do cão, atraído por membros da equipe que o estimularam a se deslocar para, posteriormente, iniciar o programa de condicionamento físico de modo seguro e eficaz.

5.3.2. Protocolo do teste incremental

Os testes foram realizados no período da manhã, em sala climatizada em 20ºC e umidade relativa entre 50 e 60%. Todos os cães foram submetidos a jejum alimentar de uma hora, mas permaneceram com acesso livre à água.

O teste de esforço incremental foi realizado para detecção do limiar de lactato ($_{LL}$). Realizou-se o teste em todos os cães deste ensaio antes e após do período de condicionamento físico de oito semanas. No primeiro momento, o teste foi realizado para determinar a capacidade funcional dos cães e, destarte, instituir individualmente o programa de condicionamento físico. Ao final do período de condicionamento físico, os cães foram submetidos novamente ao teste de esforço progressivo, visando comparar os resultados com aqueles obtidos no momento inicial.

Uma vez adaptados à esteira, o teste incremental teve início com cães colocados sobre a esteira, sem inclinação e velocidade inicial de 1,5 m/s para aquecimento. Posteriormente, a esteira foi posicionada em aclive de 5%, aumentado a intensidade do teste, e em cada etapa foi adicionado incrementos de velocidade de 0,5 m/s progressivamente até constatação de fadiga física. Cada etapa se estendeu por 7 minutos, sendo 5 minutos de atividade física e 2 minutos com a esteira parada. Transcorridos 90 segundos da parada da esteira, amostra sanguínea foi coletado e, em 30 segundos, nova etapa foi iniciada. Esse protocolo permitiu a construção da curva exponencial desejada para obtenção do LL. A figura 1 representa o teste de esforço incremental empregada em todos os animais desse experimento.

Determinou-se a finalização do teste quando os cães apresentavam sinais de incoordenação motora ou relutância abrupta em andar

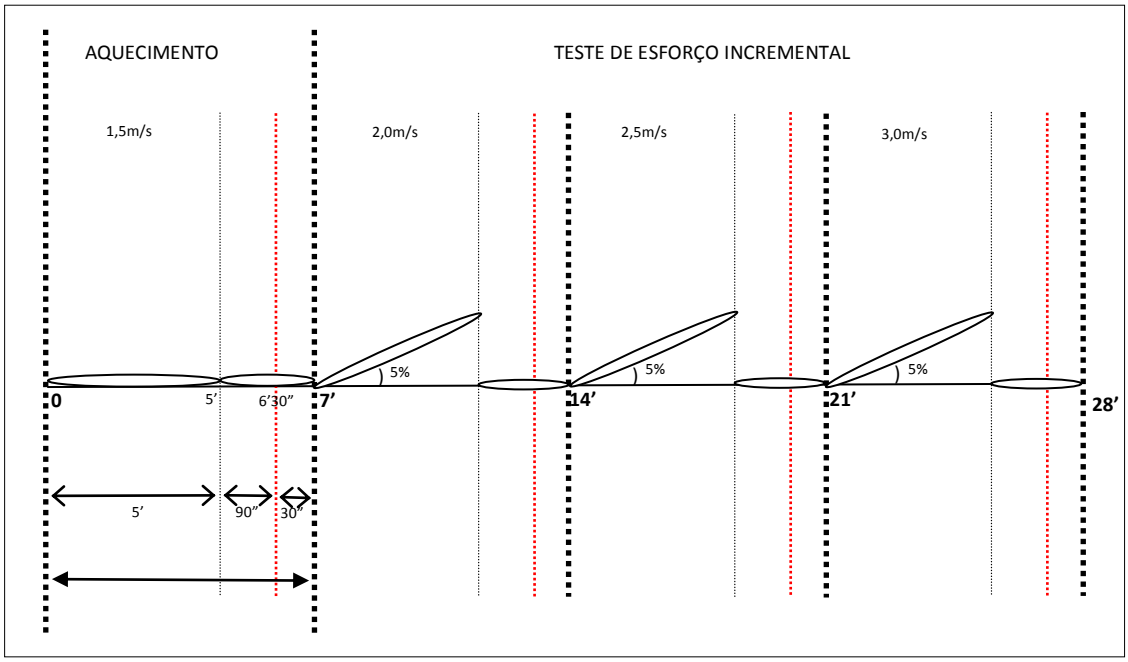


Figura 1. Ilustração esquemática do teste de esforço incremental realizado para obtenção de limiar de lactato em 19 cães com DMVM.

5.3.3. Amostra sanguínea

Antes da coleta de sangue foi realizada tricotomia da área sobre a veia jugular esquerda, sobre a qual foi aplicada pomada de pilocarpina e lidocaína (EMLA®, Astra Zeneca, Brasil) para minimizar o estímulo doloroso. Ato contínuo, um cateter calibre 16 (Insyte™, Becton Dickinson and Company Belliver Industrial Estate, Reino Unido) para acesso venoso, de lúmen único, foi introduzido, sendo então fixado com fio Naylon 3-0 em ponto simples (Shalon® suturas, Shalon fios cirúrgicos Ltda. Brasil), possibilitando a coleta de amostra sanguínea nos momentos descritos. Solução de heparina, na proporção de um mililitro de heparina sódica (Hemofol®, Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Brasil) para cada litro de solução NaCl 0,9% (Bolsa Flexível Sapp-Flex®, Laboratório Sanobiol Ltda. Brasil), foi aplicada na quantidade de 0,5 mL para que se mantivesse viável o acesso venoso.

Em cada etapa, transcorridos 90 segundos da parada da esteira, foram coletados dois mililitros de sangue para dosagem de lactato plasmático. No entanto, antes de cada coleta, aproximadamente um mililitro de sangue foi

descartado, buscando evitar a diluição da amostra. As amostras obtidas foram depositadas em tubos fluoretados (BD Vacutainer® Fluoreto/EDTA, Becton Dickinson and Company Belliver Industrial Estate, Reino Unido), sendo subsequentemente centrifugadas. A concentração de lactato plasmático foi então determinada, valendo-se de equipamento eletro-enzimático (YSI 2300, Yellow Springs Instrument, EUA).

5.3.4. Limiar de lactato

O limiar de lactato foi identificado pela análise visual da curva de lactato sanguíneo *versus* velocidade, obtido no teste de esforço incremental, a partir da observação de três avaliadores. Assim, determinou-se a intensidade em que as concentrações de lactato apresentam aumento abrupto e exponencial (FERRAZ et al., 2008).

5.4. Programa de condicionamento físico

As oito semanas consecutivas de condicionamento foram realizadas com base em 70% da velocidade relacionada ao LL. As velocidades estabelecidas foram calculadas a partir da velocidade correspondente ao limiar de lactato, tomada como 100%.

O programa de condicionamento físico foi realizado três dias na semana, perdurando por 30 minutos, sendo os cinco minutos iniciais e finais, correspondentes a 50% da velocidade programada, empregados como aquecimento e desaquecimento.

5.5. Momentos de avaliação

Após seleção dos animais, os mesmo foram avaliados segundo o cronograma a seguir. Em cada momento de avaliação foram realizados exame

físico, *holter* para análise da variabilidade de frequência cardíaca, além de ecocardiografia convencional e tecidual para avaliação da dinâmica miocárdica.

- M0: avaliação basal antes do início do condicionamento físico;
- M2: duas semanas após o início do condicionamento físico;
- M4: quatro semanas após o início do condicionamento físico;
- M6: seis semanas após o início do condicionamento físico;
- M8: oito semanas após o início do condicionamento físico;

5.6. Eletrocardiografia *holter*

Para a captação dos sinais da atividade elétrica cardíaca foram utilizados eletrodos adesivos aderidos à superfície da pele devidamente tricotomizada. Tais eletrodos foram posicionados entre o 5º e 6º espaço intercostal direito (eletrodo negativo) e esquerdo (eletrodo positivo), na junção entre o terço superior e médio do tórax, formando o eixo X; na região do manúbrio (eletrodo negativo) e cartilagem xifóide (eletrodo positivo), formando o eixo Y; sobre o processo espinhoso de T7 (eletrodo negativo) e no aspecto oposto ventral (eletrodo positivo), formando o eixo Z.

Para cobrir e proteger os eletrodos foi aplicada bandagem ao tórax dos cães que, posteriormente, receberam um colete para o armazenamento do aparelho gravador digital de três canais (Cardioflash digital, Cardios Sistemas, Brasil).

Para o estudo da VFC, foram avaliados o desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN), o desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos (SDANN), a média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos (SDNNIDX), a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes (rMSSD) e a percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (pNN>50), a partir do registro eletrocardiográfico documentado em 24 horas de exame em cada momento de avaliação.

Os traçados eletrocardiográficos de 24 horas foram processados por *software* específico (CardioMananger S540, Cardios Sistemas, Brasil) e revisados sempre pelo mesmo Médico Veterinário.

5.7. Ecocardiografia

Para realização da ecocardiografia convencional, tecidual e *speckle tracking* foi empregado aparelho (Acuson X300 Premium, Siemens, EUA) dotado de transdutor multifrequencial de 5,0-7,5 MHz. O posicionamento dos pacientes, a formação de imagem ecocardiográficas e obtenção dos índices foram realizados de acordo com orientações de Boon (2011), sendo avaliados os seguintes parâmetros:

- Avaliação morfológica: espessura do septo interventricular, diâmetro interno do ventrículo esquerdo e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo, em sístole e diástole, separação septal do ponto E;
- Índices de função sistólica: fração de ejeção, fração de encurtamento (ambas obtidas pelo método de Teichholz), tempo de ejeção ventricular esquerda, tempo de pré-ejeção ventricular esquerda;
- Índices de função diastólica: tempo de relaxamento isovolumétrico, relação entre as ondas E e A do fluxo mitral, tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral; relação entre o pico da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico;
- Índice conjuntos de função sistólica e diastólica: índice de performance global do miocárdio;
- Ecocardiografia doppler tecidual: relação E´/A´ septal e lateral, relação E/E´septal e lateral;
- Ecocardiografia *speckle tracking*: *strain* e *strain rate* global;

5.8. Análise estatística

Os resultados das variáveis estudadas foram comparados entre os momentos de avaliação M0, M2, M4, M6 e M8, e entre os grupos. Foi utilizada

análise de variância (ANOVA) com posterior teste de Tukey após todos os dados apresentarem distribuição paramétrica (Gaussiana). As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa GraphPad Prism® (versão 3 – GraphPad Software, 2003), sempre com nível de significância de 5%.

Além disso, os dados também foram submetidos à análise multivariada utilizando o programa Statistic 7 (versão 7 – stat software, 2008). Dentre as diversas técnicas disponíveis para a extração de fatores, utilizou-se a extração por componentes principais, calculados a partir da matriz de correlação entre variáveis, sendo considerados autovalores maiores que um (>1) para obtenção do número fatores, segundo o critério de Kaiser. O primeiro fator (F1) extraído dessa matriz é a combinação linear das variáveis originais, que representa o máximo de variabilidade possível contida nas amostras. O segundo fator (F2) é a segunda combinação linear das variáveis originais, que responde pela maior parte da variabilidade restante, e assim por diante. Os fatores são independentes entre si, não têm unidades e são variáveis padronizadas. Os coeficientes das funções lineares que definem os fatores são usados para interpretar o seu significado, utilizando o sinal e o valor relativo dos coeficientes como uma indicação do peso a ser atribuído a cada variável. Para melhor interpretação, os fatores foram rotacionados pelo método Varimax. As cargas dos fatores são as correlações entre cada variável e o respectivo fator. O poder discriminatório das variáveis nos fatores foi medido considerando-se cargas com valor absoluto acima de 0,5. Em segundo lugar, foi feito análise de componentes principais de cada fator, determinado previamente pela análise de fatores, obtendo o gráfico das variáveis de cada fator e a distribuição dos casos (cães) por efeito dessas variáveis.

6. RESULTADOS

6.1. Adaptação

O período de adaptação foi de extrema valia para condicionar os animais à esteira, ao novo ambiente e aos treinadores. Sendo a utilização de petiscos como reforço positivo um importante instrumento para isto. Em momento inicial, foi necessária à presença de uma pessoa juntamente aos animais para a movimentação na esteira, mas já no terceiro dia os cães andavam sozinhos somente com a necessidade de uma coleira peitoral adaptada, permitindo alterações na angulação da esteira. Somente um animal não se adaptou a esteira, pois apresentou relutância em se movimentar.

6.2. Teste de esforço incremental

O teste de esforço proposto foi passível de execução e reprodução, com a necessidade de uma equipe treinada e com divisão de tarefas. As dificuldades encontradas foram relacionadas especialmente a altas velocidades na esteira, pois nessa situação, alguns animais apresentaram lesões em coxins em razão do contato prolongado com a manta da esteira. Em alguns cães foi observado dor muscular pela atividade executada no dia seguinte à atividade.

No período de recuperação, observou-se que os animais apresentavam hiperventilação e fasciculações sugerindo fadiga muscular e exaustão física, alterações transitórias e fisiológicas induzidas pela atividade física, sem necessidade de intervenção clínica. Não houve mudanças em relação ao comportamento e resposta a estímulos.

A figura 2 representa o gráfico obtido, através dosagem de lactato plasmático, dos animais submetidos ao teste de esforço incremental. No estudo em questão, as velocidades utilizadas foram suficientes para obtenção de limiares e objetivou-se um treino submáximo em decorrência da cardiopatia.

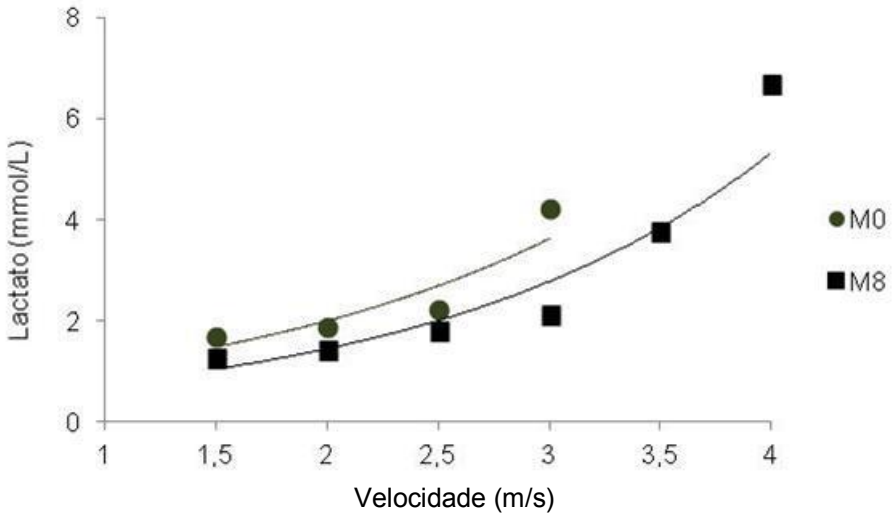


Figura 2. Representação gráfica da curva de lactato plasmático (mmol/L) obtidas após realização de teste de esforço físico incremental inicial (M0) e final (M8) em um cão submetido a um programa de condicionamento físico de 8 semanas. UNESP – Jaboticabal (2015).

6.3. Concentração plasmática de lactato e velocidades relacionadas ao teste de esforço

Todos os cães realizaram o teste de esforço antes e no final do período de condicionamento físico (tabela 1). Não houve diferença entre limiar de lactato (LL) inicial (M0) e final (M8) entre grupos estudados. A velocidade correspondente ao limiar de lactato (V_{LL}) no grupo A (3,68 ± 1,08) e Grupo D (2,49 ± 0,42) foi significativamente maior no momento M8 (4,75 ± 1,03; 2,98 ± 0,13, respectivamente), correspondente ao teste de esforço realizado após oito semanas de condicionamento físico em relação ao momento M0 (teste de esforço inicial) (Figura 3).

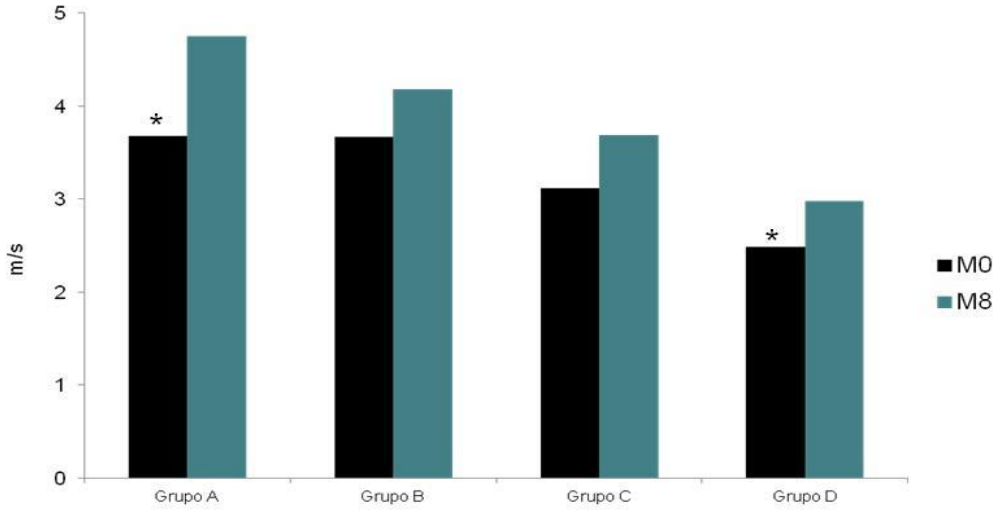


Figura 3. Representação gráfica das médias das concentrações plasmáticas de lactato relacionadas ao limiar em cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, com a realização de teste de esforço inicial e final (M0 e M8 respectivamente). *significativamente diferente em relação ao momento M8. UNESP – Jaboticabal (2015).

Tabela 1. Concentrações plasmáticas de lactato (média e DP) correspondente ao Limiar de Lactato (LL) inicial e velocidade (média e DP) no limiar de lactato (V_{LL}) em cães submetidos ao teste de esforço inicial (M0) e final, após 8 semanas de condicionamento físico (M8).

PARÂMETRO	GRUPO	MOMENTOS		p
		M0	M8	
[LL] (mmol/L)	A	1,52 ± 0,16^{A}	2,06 ± 0,4^{A}	0,09
	B	1,54 ± 0,29^{A}	1,85 ± 0,28^{A}	0,22
	C	2,14 ± 0,36^{A}	1,64 ± 0,28^{A}	0,10
	D	2,23 ± 0,44^{A}	2,28 ± 0,71^{A}	0,73
V_{LL} (m/s)	A	3,68 ± 1,08^{A}	4,75 ± 1,03^{B}	0,01
	B	3,67 ± 0,25^{A}	4,18 ± 0,37^{A}	0,07
	C	3,12 ± 0,67^{A}	3,69 ± 0,93^{A}	0,06
	D	2,49 ± 0,42^{A}	2,98 ± 0,13^{B}	0,04

LL: limiar de lactato; V_{LL}: velocidade correspondente ao limiar de lactato; p:valor de p para a ANOVA de médias repetidas ($p<0,05$). Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças entre momentos. UNESP – Jaboticabal (2015).

6.4. Condicionamento físico

Durante o período de condicionamento físico de oito semanas houve adaptação importante em relação à velocidade estipulada. Nesse sentido, os animais inicialmente ficavam cansados com a atividade física e, transcorrida a primeira semana, houve melhora do desempenho de todos os animais. Tal fato retrata a melhora no condicionamento físico, sendo ainda notada, visivelmente, melhor forma física, com torneamento muscular evidente em todos os grupos avaliados. Os animais com DMVM não manifestaram sinais clínicos no transcorrer do programa de condicionamento.

6.5. Análise estatística univariada

6.5.1. Variabilidade da frequência cardíaca

Os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca testados encontram-se elencados na tabela 2. Durante o período de avaliação, os parâmetros SDNN, SDANN e SDNNIDX tiveram comportamento semelhante com predomínio de divergência ($p<0,05$) entre os animais sem doença e os demais grupos com quadro patológico em curso (Figura 4).

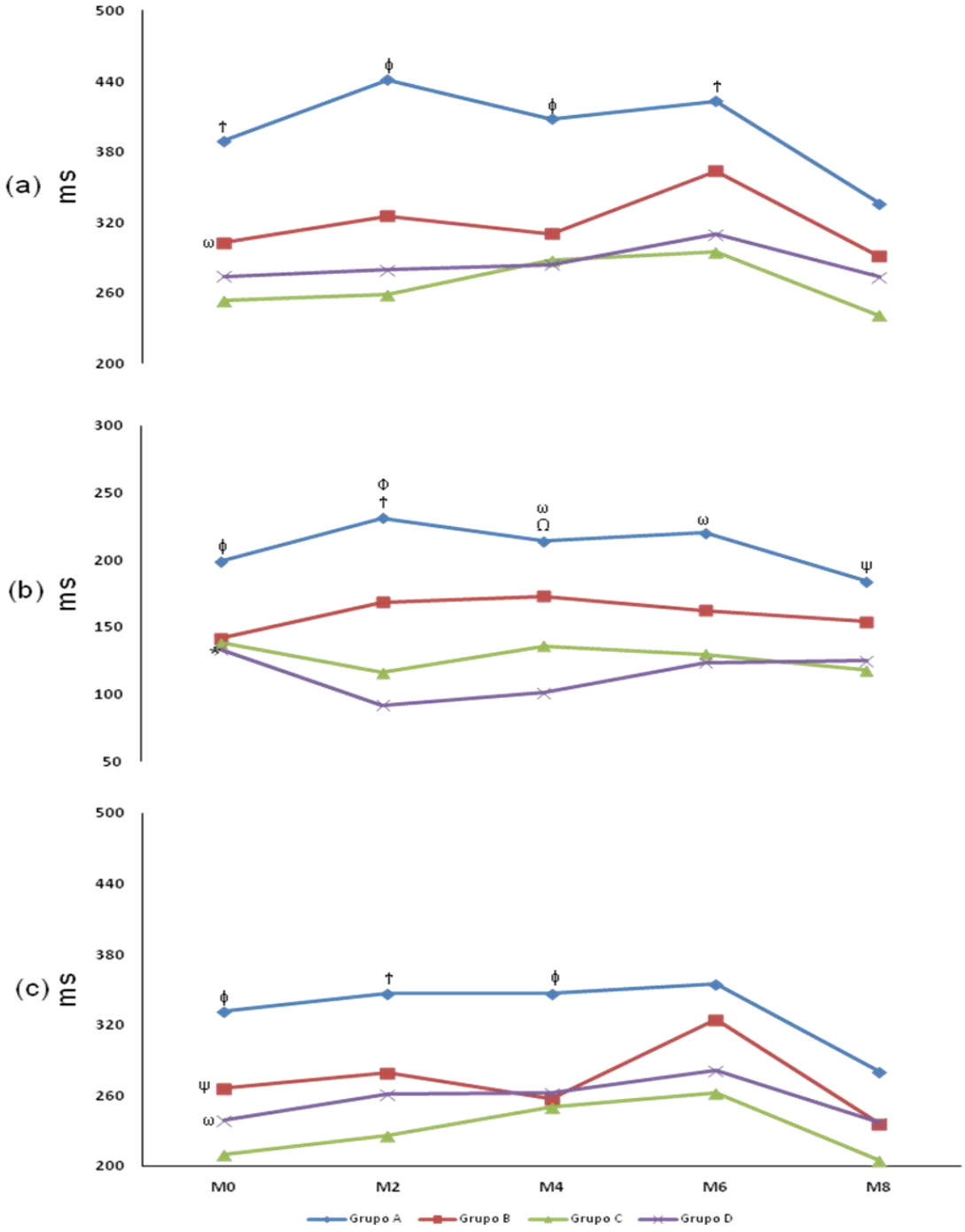


Figura 4. Representação gráfica das médias da variabilidade da frequência cardíaca: (a) desvios-padrão dos intervalos RR (SDNN); (b) desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos (SDANN); (c) média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos (SDNNIDX) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Tabela 2 – Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

PARÂMETRO	GRUPO	MOMENTOS					p
		M0	M2	M4	M6	M8	
SDNN (ms)	A	389,5 ± 56,76^{Aa}	414,3 ± 26,54^{Aa}	408,0 ± 32,04^{Aa}	422,8 ± 78,02^{Aa}	336,0 ± 74,90^{Aa}	0,06
	B	302,4 ± 64,41^{ABab}	325,4 ± 45,40^{ABb}	310,2 ± 30,11^{ABb}	363,4 ± 47,08^{Aab}	291,0 ± 28,09^{Ba}	0,03
	C	253,0 ± 43,02^{Ab}	258,4 ± 43,38^{Ab}	287,4 ± 67,65^{Ab}	294,4 ± 69,60^{Ab}	240,6 ± 71,61^{Aa}	0,12
	D	273,8 ± 32,61^{Ab}	279,6 ± 42,95^{Ab}	284,0 ± 23,48^{Ab}	309,8 ± 27,25^{Ab}	273,4 ± 24,13^{Aa}	0,07
SDANN (ms)	A	198,8 ± 16,15^{Aa}	231,3 ± 32,97^{Aa}	214,0 ± 51,43^{Aa}	220,3 ± 33,71^{Aa}	184,0 ± 39,15^{Aa}	0,09
	B	141,4 ± 28,06^{Ab}	168,4 ± 47,45^{Ac}	172,8 ± 14,82^{Aab}	162,2 ± 38,66^{Aab}	153,8 ± 17,96^{Aab}	0,13
	C	138,0 ± 31,17^{Ab}	115,8 ± 15,91^{Abc}	135,8 ± 33,83^{Abc}	129,8 ± 30,41^{Ab}	117,6 ± 39,32^{Ab}	0,53
	D	133,4 ± 26,48^{Ab}	91,80 ± 18,14^{Bb}	101,0 ± 27,70^{ABc}	123,6 ± 17,02^{ABb}	124,8 ± 23,25^{ABab}	0,01
SDNNIDX (ms)	A	331,5 ± 66,23^{Aa}	346,8 ± 45,40^{Aa}	346,3 ± 45,98^{Aa}	355,0 ± 76,79^{Aa}	279,8 ± 71,88^{Aa}	0,21
	B	266,4 ± 67,53^{ABab}	279,0 ± 35,09^{ABab}	257,2 ± 35,54^{ABab}	324,6 ± 49,81^{Aa}	235,8 ± 40,73^{Ba}	0,02
	C	210,0 ± 48,29^{Ab}	225,4 ± 43,38^{Ab}	250,6 ± 67,74^{Ab}	262,0 ± 69,35^{Aa}	204,8 ± 61,24^{Aa}	0,05
	D	239,0 ± 22,90^{Bab}	261,4 ± 40,64^{ABb}	261,8 ± 27,20^{ABab}	281,0 ± 25,82^{Aa}	237,0 ± 19,69^{Ba}	0,01
rMSSD (ms)	A	140,0 ± 63,04^{Aa}	156,0 ± 29,13^{Aa}	141,5 ± 17,21^{Aa}	82,0 ± 27,65 ^{Aa}	101,5 ± 74,80^{Aa}	0,29
	B	120,2 ± 40,84^{Aa}	131,2 ± 57,72^{Aa}	88,60 ± 70,13^{Aa}	142,2 ± 58,42 ^{Aa}	181,2 ± 28,10^{Aa}	0,15
	C	118,8 ± 24,34^{Aa}	96,80 ± 58,85^{Aa}	108,8 ± 40,72^{Aa}	135,0 ± 50,57 ^{Aa}	117,4 ± 73,13^{Aa}	0,87
	D	149,4 ± 29,88^{Aa}	81,60 ± 56,45^{Aa}	124,6 ± 35,17^{Aa}	77,20 ± 56,58 ^{Aa}	120,4 ± 30,83^{Aa}	0,06
pNN>50 (%)	A	69,27 ± 5,30^{Aa}	69,26 ± 5.85^{Aa}	71,96 ± 5,87^{Aa}	70,12 ± 3,26^{Aa}	65,31 ± 9,66^{Aa}	0,58
	B	63,18 ± 12,62^{Aa}	64,27 ± 9,58^{Aa}	59,34 ± 13,57^{Aa}	71,24 ± 6,91^{Aa}	61,89 ± 5,77^{Aa}	0,18
	C	56,55 ± 13,28^{Aa}	57,36 ± 9,07^{Aa}	61,51 ± 15,73^{Aa}	66,85 ± 13,84^{Aa}	57,88 ± 12,61^{Aa}	0,19
	D	66,46 ± 6,40^{Aa}	63,85 ± 10,50^{Aa}	63,76 ± 10,44^{Aa}	65,01 ± 9,64^{Aa}	59,45 ± 10,56^{Aa}	0,34

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos; SDNNIDX: média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes; pNN50: percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms. Grupo A: cães sem cardiopatia; Grupo B: com cardiopatia e relação Ae/Ao < 1,4; Grupo C: com cardiopatia e relação Ae/Ao 1,4-1,8; Grupo D: com cardiopatia e relação Ae/Ao > 1,8. Letras maiúsculas comparam os momentos do mesmo grupo, e as minúsculas um momento específico entre grupos. Médias com letras diferentes indicam diferenças significativas (P<0,05).

6.5.2. Avaliação cardíaca

Os resultados dos índices ecocardiográficos de avaliação morfológica estão representados na tabela 3. Em M0, observou-se diferença na espessura do septo interventricular em diástole e sístole (Figura 5), ambos com valores superiores para o grupo B comparativamente aos demais.

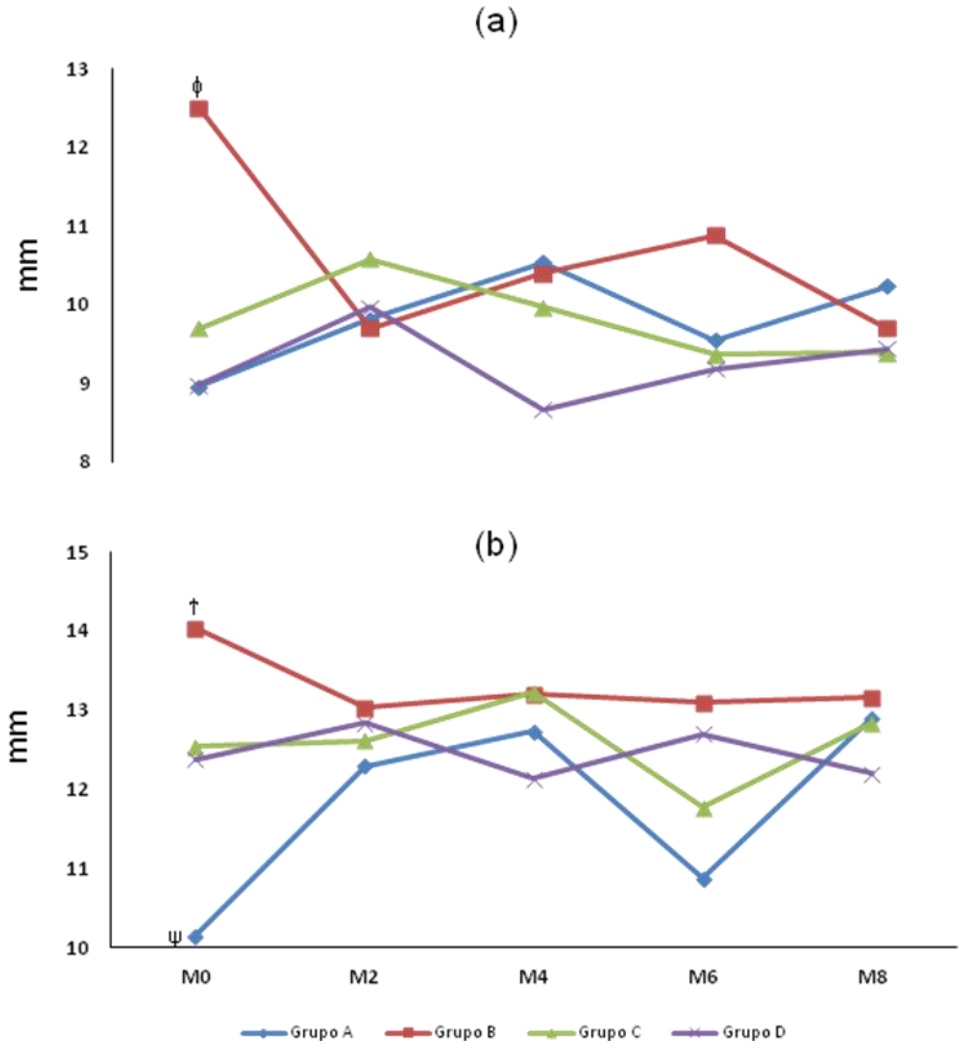


Figura 5. (a) Representação gráfica das médias do septo interventricular em diástole (SIVd) e (b) em sístole (SIVs) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Também foi identificado aumento do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, no momento da avaliação inicial (M0), na comparação entre o grupo C (30,82 ± 1,33) e D (31,44 ± 3,81), com aumento do diâmetro após oito semanas (M8) de condicionamento físico para o primeiro (36,00 ± 4,35) e duas semanas (M2) para o segundo (36,76 ± 5,46) (Figura 6). Não foi constatada diferença na avaliação do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole.

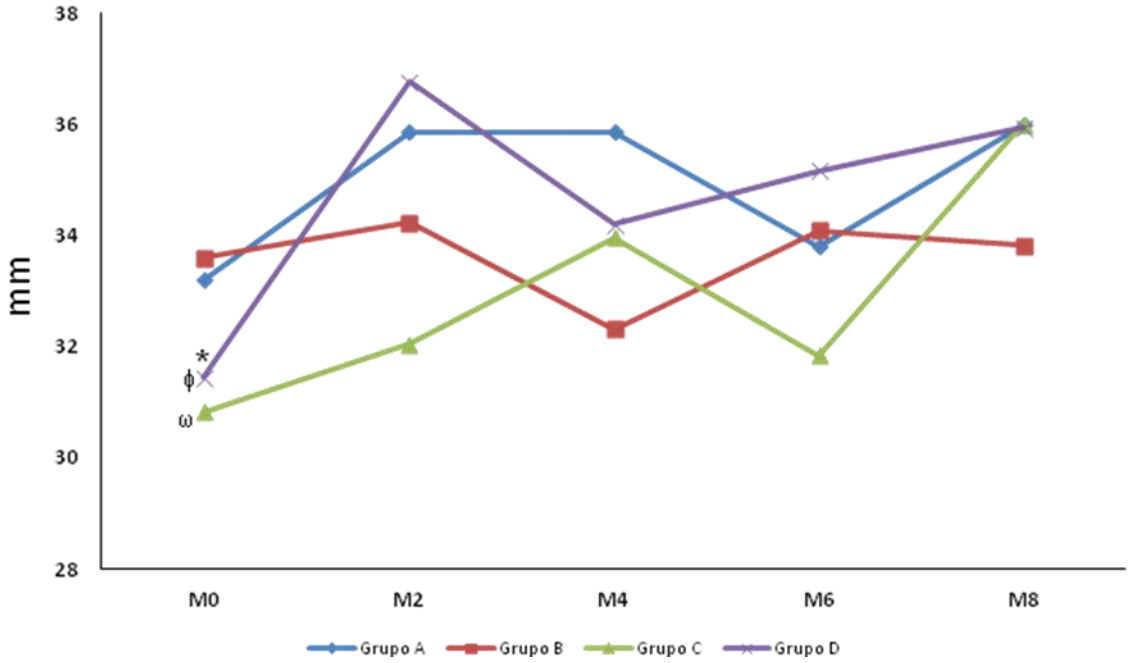


Figura 6. Representação gráfica das médias do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

A figura 7 representa as médias da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole e da separação septal do ponto E dos animais desta pesquisa. Ressalta-se que o grupo B apresentou valor superior quando comparado ao grupo A, não havendo diferenças nos demais tempos e entre grupos, inclusive na avaliação da parede em sístole. Ademais, a separação septal do ponto E também se mostrou divergente em momento pré-condicionamento físico (M0).

Tabela 3 – Índices ecocardiográficos de avaliação morfológica (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

PARÂMETRO	GRUPO	MOMENTOS					p
		M0	M2	M4	M6	M8	
SIVd mm	A	8,95 ± 0,90^{Ab}	9,82 ± 1,57^{Aa}	10,53 ± 2,26^{Aa}	9,55 ± 1,81^{Aa}	10,23 ± 2,80^{Aa}	0,80
	B	12,50 ± 2,94^{Aa}	9,70 ± 1,56^{Aa}	10,40 ± 0,92^{Aa}	10,88 ± 1,70^{Aa}	9,70 ± 1,78^{Aa}	0,05
	C	9,70 ± 0,93^{Aab}	10,58 ± 2,56^{Aa}	9,96 ± 1,32^{Aa}	9,36 ± 1,23^{Aa}	9,38 ± 1,40^{Aa}	0,52
	D	8,98 ± 1,01^{Ab}	9,96 ± 0,97^{Aa}	8,66 ± 1,10^{Aa}	9,18 ± 1,25^{Aa}	9,44 ± 1,63^{Aa}	0,44
DIVEd mm	A	33,20 ± 1,77^{Aa}	35,85 ± 2,26^{Aa}	35,68 ± 2,98^{Aa}	33,80 ± 1,59^{Aa}	35,98 ± 5,45^{Aa}	0,50
	B	33,60 ± 4,42^{Aa}	34,22 ± 4,52^{Aa}	32,32 ± 3,95^{Aa}	34,08 ± 4,56^{Aa}	33,82 ± 4,26^{Aa}	0,36
	C	30,82 ± 1,33^{Aa}	32,04 ± 2,43^{ABa}	33,96 ± 3,55^{ABa}	31,84 ± 2,02^{ABa}	36,00 ± 4,35^{Ba}	0,02
	D	31,44 ± 3,81^{Aa}	36,76 ± 5,46^{Ba}	34,20 ± 5,11^{ABa}	35,16 ± 5,33^{ABa}	35,94 ± 5,18^{ABa}	0,03
PLvEd mm	A	7,65 ± 0,57^{Aa}	7,70 ± 1,62^{Aa}	6,95 ± 0,82^{Aa}	7,37 ± 0,87^{Aa}	7,25 ± 0,59^{Aa}	0,75
	B	10,06 ± 0,95^{Ab}	8,76 ± 1,23^{Aa}	9,40 ± 1,23^{Aa}	8,14 ± 1,65^{Aa}	8,54 ± 1,00^{Aa}	0,12
	C	8,34 ± 0,99^{Aab}	8,36 ± 2,26^{Aa}	7,22 ± 1,90^{Aa}	8,04 ± 0,86^{Aa}	8,04 ± 1,54^{Aa}	0,62
	D	7,94 ± 1,82^{Aab}	8,32 ± 2,45^{Aa}	7,94 ± 0,71^{Aa}	7,88 ± 0,63^{Aa}	8,02 ± 1,01^{Aa}	0,97
SIVs mm	A	10,15 ± 1,98^{Aa}	12,30 ± 0,48^{ABa}	12,73 ± 1,60^{Ba}	10,88 ± 0,91^{ABa}	12,90 ± 2,24^{Ba}	0,01
	B	14,04 ± 1,76^{Ab}	13,04 ± 0,95^{Aa}	13,20 ± 1,32^{Aa}	13,10 ± 1,05^{Aa}	13,16 ± 0,92^{Aa}	0,51
	C	12,54 ± 1,37^{Aab}	12,62 ± 0,69^{Aa}	13,22 ± 1,44^{Aa}	11,78 ± 1,84^{Aa}	12,84 ± 2,19^{Aa}	0,63
	D	12,38 ± 2,11^{Aab}	12,84 ± 2,55^{Aa}	12,14 ± 0,80^{Aa}	12,70 ± 0,96^{Aa}	12,20 ± 1,83^{Aa}	0,93
DIVEs mm	A	22,45 ± 1,72^{Aa}	22,60 ± 2,05^{Aa}	21,68 ± 2,29^{Aa}	21,43 ± 0,62^{Aa}	22,30 ± 2,95^{Aa}	0,86
	B	20,28 ± 3,79^{Aa}	21,66 ± 2,75^{Aa}	21,16 ± 2,59^{Aa}	20,22 ± 3,91^{Aa}	27,88 ± 15,46^{Aa}	0,39
	C	18,86 ± 2,88^{Aa}	20,62 ± 1,50^{Aa}	20,36 ± 1,41^{Aa}	20,72 ± 2,20^{Aa}	21,36 ± 4,33^{Aa}	0,57
	D	19,24 ± 4,28^{Aa}	21,06 ± 4,46^{Aa}	21,20 ± 4,90^{Aa}	21,96 ± 4,91^{Aa}	21,28 ± 3,31^{Aa}	0,31
PLvEs mm	A	11,63 ± 1,87^{Aa}	11,53 ± 0,59^{Aa}	12,03 ± 0,80^{Aa}	11,38 ± 1,10^{Aab}	11,85 ± 1,18^{Aa}	0,94
	B	14,18 ± 1,28^{Aa}	13,20 ± 1,02^{Aa}	14,02 ± 2,30^{Aa}	14,66 ± 1,68^{Ab}	14,28 ± 1,3 ^{Aa}	0,74
	C	14,20 ± 1,75^{Aa}	13,46 ± 0,91^{Aa}	13,40 ± 1,76^{Aa}	13,08 ± 1,19^{Aab}	13,16 ± 2,18^{Aa}	0,72
	D	14,16 ± 1,08^{Aa}	13,50 ± 2,23^{Aa}	12,94 ± 1,38^{Aa}	12,60 ± 1,88^{Aab}	13,36 ± 1,22^{Aa}	0,31

SSPE mm	A	4,50 ± 0,77^{Aab}	3,77 ± 0,83^{Aa}	4,02 ± 1,27^{Aa}	4,27 ± 0,43^{Aa}	3,27 ± 0,68^{Aa}	0,32
	B	3,30 ± 1,02^{Aa}	3,88 ± 1,34^{Aa}	4,60 ± 0,82^{Aa}	4,42 ± 1,25^{Aa}	4,30 ± 0,54^{Aa}	0,23
	C	3,82 ± 0,59^{Aab}	4,48 ± 0,80^{Aa}	4,34 ± 0,86^{Aa}	4,70 ± 0,71^{Aa}	4,84 ± 1,16^{Aa}	0,28
	D	5,56 ± 1,82^{Ab}	3,88 ± 0,88^{Aa}	4,68 ± 1,20^{Aa}	4,42 ± 0,51^{Aa}	3,96 ± 0,69^{Aa}	0,11

SIVd: espessura do septo interventricular em diástole; DIVEd: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; PLvEd: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; SIVs: espessura do septo interventricular em sístole; DIVEs: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; PLvEd: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; SSPE: separação septal do ponto E. Letras maiúsculas comparam os momentos do mesmo grupo, e as minúsculas um momento específico entre grupos. Médias com letras diferentes indicam diferenças significativas (P<0,05). Grupo A: cães sem cardiopatia; Grupo B: com cardiopatia e relação Ae/Ao < 1,4; Grupo C: com cardiopatia e relação Ae/Ao 1,4-1,8; Grupo D: com cardiopatia e relação Ae/Ao > 1,8.

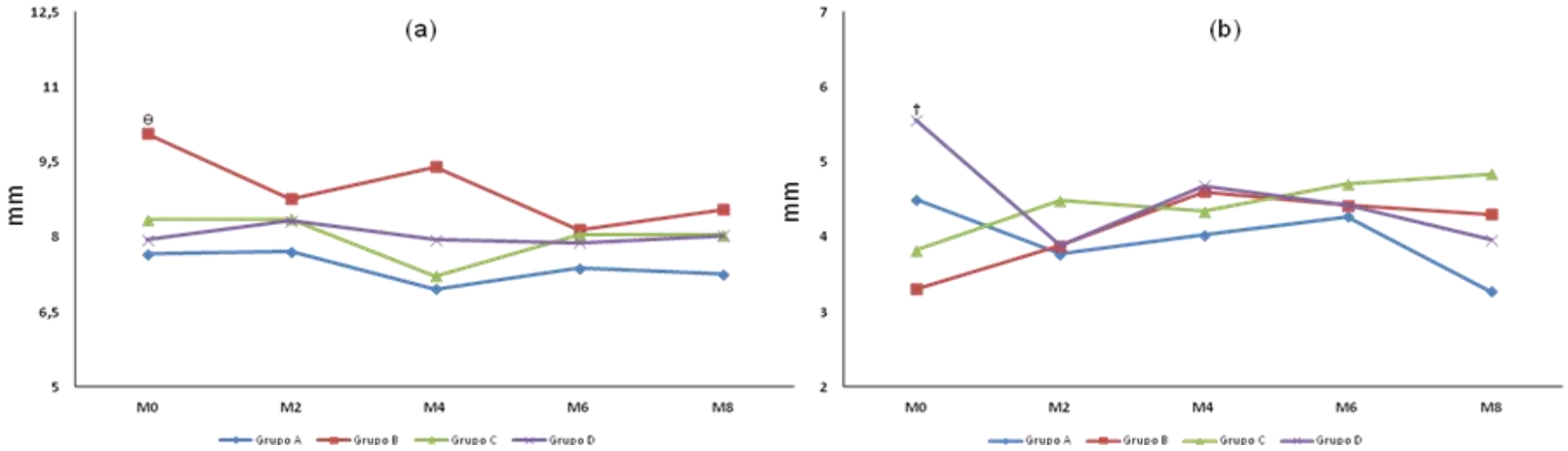


Figura 7. Representação gráfica das médias dos índices ecocardiográficos da avaliação morfológica: (a) espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (PLvEd); (b) separação septal do ponto E (SSPE) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Os resultados dos índices dos índices de função sistólica encontram-se detalhados na tabela 4 e graficamente representados na figura 8. A fração de encurtamento, após duas semanas de condicionamento físico (M2), apresentou diferença, porém permaneceu nos padrões de normalidade. Da mesma forma, o tempo de pré-ejeção divergiu e situação idêntica foi constatada após obtenção da relação tempo de pré-ejeção do ventrículo esquerdo e tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

Na tabela 5 estão representados os índices ecocardiográficos de função diastólica e o índice global de desempenho miocárdico. Apenas o tempo de desaceleração da onda E, medida de função diastólica (Figura 09), apresentou discrepância decorridas quatro semanas do início do condicionamento físico (M4).

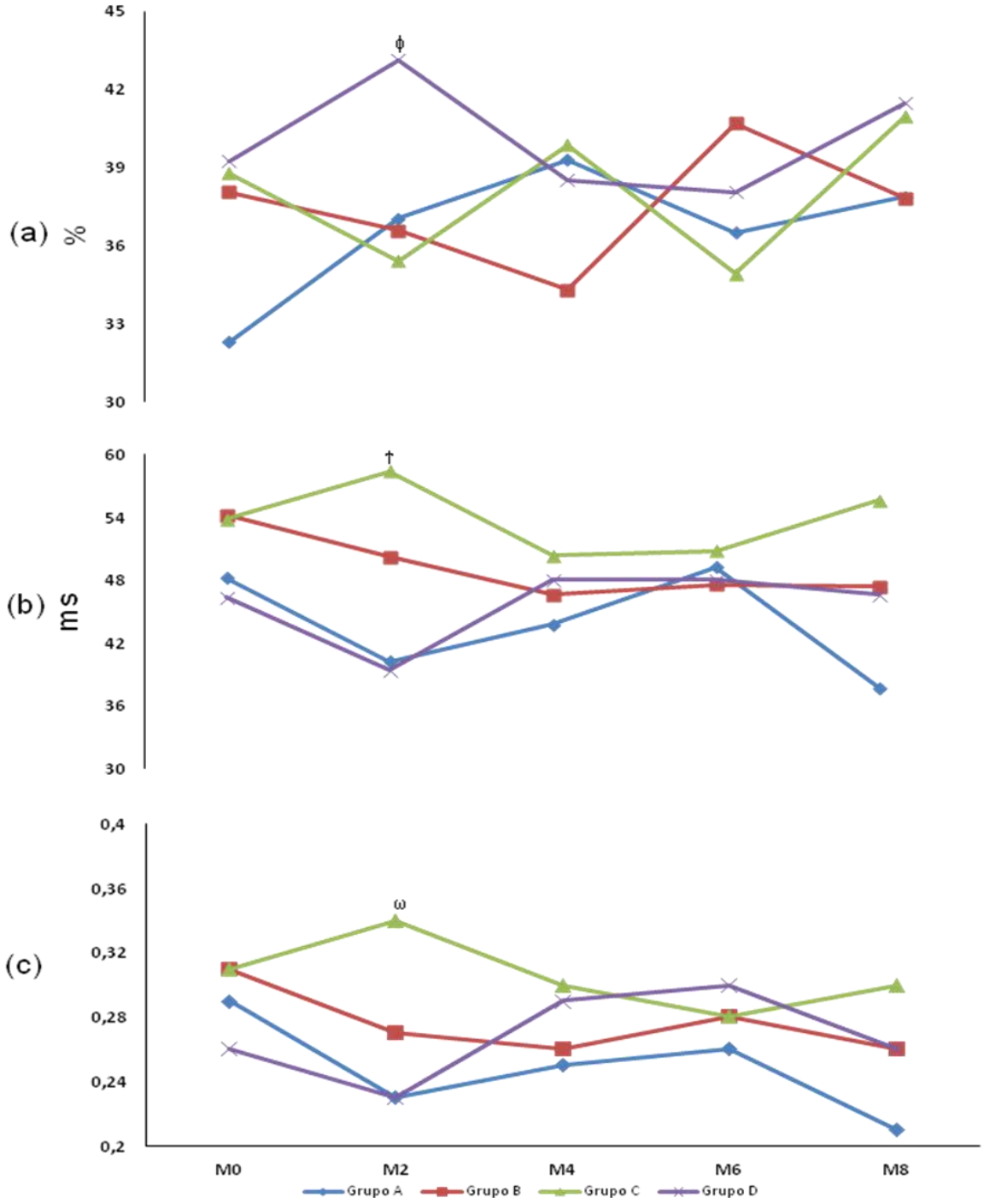


Figura 08. Representação gráfica das médias dos índices de função sistólica: (a) fração de encurtamento (FEC); (b) tempo de pré-ejeção do ventrículo esquerdo (TPEVE); (c) relação entre o tempo de pré-ejeção do ventrículo esquerdo e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TPEVE/TEVE) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Tabela 4 – Índices ecocardiográficos de função sistólica (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0),e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

PARÂMETRO	GRUPO	MOMENTOS					p
		M0	M2	M4	M6	M8	
FEJ%	A	61,55 ± 7,35^{Aa}	67,96 ± 2,70^{Aa}	70,81 ± 2,35^{Aa}	67,26 ± 4,79^{Aa}	68,99 ± 2,3 ^{Aa}	0,15
	B	69,05 ± 7,48^{Aa}	67,40 ± 5,13^{Aa}	64,29 ± 7,21^{Aa}	71,99 ± 8,73^{Aa}	68,99 ± 4,32^{Aa}	0,54
	C	69,75 ± 11,39^{Aa}	66,15 ± 5,51^{Aa}	71,61 ± 2,64^{Aa}	65,28 ± 7,15^{Aa}	72,19 ± 8,44^{Aa}	0,52
	D	70,44 ± 9,87^{Aa}	74,90 ± 5,67^{Aa}	69,18 ± 10,07^{Aa}	68,58 ± 9,58^{Aa}	72,65 ± 8,60^{Aa}	0,41
FEC%	A	32,30 ± 5,22^{Aa}	37,05 ± 2,00^{Aab}	39,31 ± 1,77 ^{Aa}	36,49 ± 3,86^{Aa}	37,88 ± 2,05^{Aa}	0,14
	B	38,06 ± 5,68^{Aa}	36,57 ± 3,93^{Aab}	34,30 ± 5,72 ^{Aa}	40,70 ± 7,42^{Aa}	37,81 ± 3,56^{Aa}	0,50
	C	38,79 ± 9,16^{Aa}	35,42 ± 4,41^{Aa}	39,87 ± 2,48 ^{Aa}	34,92 ± 5,65^{Aa}	40,95 ± 7,01^{Aa}	0,47
	D	39,26 ± 8,00^{Aa}	43,14 ± 4,76^{Ab}	38,53 ± 8,32 ^{Aa}	38,05 ± 8,05^{Aa}	41,47 ± 7,68^{Aa}	0,39
TEVE (ms)	A	165,0 ± 15,25^{Aa}	169,0 ± 23,08^{Aa}	173,8 ± 13,30^{Aa}	185,8 ± 17,04^{Aa}	173,3 ± 15,59^{Aa}	0.39
	B	169,6 ± 10,04^{Aa}	182,2 ± 12,83^{Aa}	179,8 ± 13,85^{Aa}	165,4 ± 12,12^{Aa}	177,6 ± 8,59^{Aa}	0,17
	C	169,4 ± 15,63^{Aa}	168,2 ± 17,60^{Aa}	166,2 ± 10,43^{Aa}	177,0 ± 10,68^{Aa}	178,8 ± 16,36^{Aa}	0,36
	D	176,2 ± 19,49^{Aa}	172,4 ± 24,84^{Aa}	165,6 ± 14,48^{Aa}	160,2 ± 15,34^{Aa}	176,0 ± 6,40^{Aa}	0,45
TPEVE (ms)	A	48,25 ± 2,06^{Aa}	40,25 ± 5,62 ^{Ab}	43,75 ± 7,41^{Aa}	49,25 ± 9,35^{Aa}	37,75 ± 6,60^{Aa}	0,09
	B	54,20 ± 9,80^{Aa}	50,20 ± 7,69 ^{Aab}	46,60 ± 14,66^{Aa}	47,60 ± 14,26^{Aa}	47,40 ± 8,29^{Aa}	0,75
	C	53,80 ± 17,41^{Aa}	58,40 ± 14,28 ^{Aa}	50,40 ± 17,97^{Aa}	50,80 ± 12,83^{Aa}	55,60 ± 16,32^{Aa}	0,57
	D	46,40 ± 14,89^{Aa}	39,40 ± 4,87 ^{Ab}	48,00 ± 9,46^{Aa}	48,00 ± 9,02^{Aa}	46,60 ± 2,51^{Aa}	0,60
TPEVE/TEVE	A	0,29 ± 0,02^{Aa}	0,23 ± 0,02^{Ab}	0,25 ± 0,05^{Aa}	0,26 ± 0,06^{Aa}	0,21 ± 0,03^{Aa}	0,24
	B	0,31 ± 0,05^{Aa}	0,27 ± 0,05^{Aab}	0,26 ± 0,09^{Aa}	0,28 ± 0,08^{Aa}	0,26 ± 0,04^{Aa}	0,51
	C	0,31 ± 0,11^{Aa}	0,34 ± 0,06^{Aa}	0,30 ± 0,12^{Aa}	0,28 ± 0,07^{Aa}	0,30 ± 0,07^{Aa}	0,59
	D	0,26 ± 0,06^{Aa}	0,23 ± 0,04^{Ab}	0,29 ± 0,05^{Aa}	0,30 ± 0,06^{Aa}	0,26 ± 0,02^{Aa}	0,32

FEJ: fração de ejeção; FEC:fração de encurtamento; TEVE: tempo de ejeção ventricular esquerda; TPEVE: tempo de pré-ejeção ventricular esquerda; TPEVE/TEVE: relação entre o tempo de pré-ejeção ventricular esquerda e o tempo de ejeção ventricular esquerda. Letras maiúsculas comparam os momentos do mesmo grupo, e as minúsculas um momento específico entre grupos. Médias com letras diferentes indicam diferenças significativas (P<0,05). Grupo A: cães sem cardiopatia; Grupo B: com cardiopatia e relação Ae/Ao < 1,4; Grupo C: com cardiopatia e relação Ae/Ao 1,4-1,8; Grupo D: com cardiopatia e relação Ae/Ao > 1,8

Tabela 5 – Índices ecocardiográficos de função diastólica (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

PARÂMETRO	GRUPO	MOMENTOS					p
		M0	M2	M4	M6	M8	
Índices de função diastólica							
TDE ms	A	96,75 ± 19,81^{Aa}	104,5 ± 14,34^{Aa}	111,8 ± 0,50^{Ab}	109,3 ± 14,45^{Aa}	102 ± 11,34^{Aa}	0,46
	B	105 ± 13,15^{Aa}	91,8 ± 16,02^{Aa}	89,8 ± 13,26^{Aa}	104,8 ± 9,65^{Aa}	111,2 ± 22,4^{Aa}	0,21
	C	92,4 ± 11,70^{Aa}	109,2 ± 21,99^{Aa}	104,8 ± 9,62^{Aab}	91,8 ± 14,01^{Aa}	104 ± 19,20^{Aa}	0,20
	D	115,6 ± 24,03^{Aa}	97,4 ± 9,31^{Aa}	114,6 ± 7,50^{Ab}	108,4 ± 15,24^{Aa}	111,8 ± 18,95^{Aa}	0,19
E/A	A	1,55 ± 0,26^{Aa}	1,61 ± 0,32^{Aa}	1,59 ± 0,29^{Aa}	1,58 ± 0,27^{Aa}	1,45 ± 0,13^{Aa}	0,67
	B	1,35 ± 0,15^{Aa}	1,48 ± 0,38^{Aa}	1,37 ± 0,16^{Aa}	1,32 ± 0,10^{Aa}	1,32 ± 0,18^{Aa}	0,67
	C	1,35 ± 0,36^{Aa}	1,48 ± 0,18^{Aa}	1,27 ± 0,22^{Aa}	1,60 ± 0,23^{Aa}	1,36 ± 0,23^{Aa}	0,10
	D	1,45 ± 0,21^{Aa}	1,69 ± 0,31^{Aa}	1,54 ± 0,26^{Aa}	1,36 ± 0,12^{Aa}	1,41 ± 0,22^{Aa}	0,22
TRIV ms	A	69 ± 6.73^{Aa}	66 ± 3,36^{Aa}	70,2 ± 2,21^{Aa}	71 ± 11,78^{Aa}	64,7 ± 6,85^{Aa}	0,60
	B	68,4 ± 6,91^{Aa}	72,2 ± 9,80^{Aa}	76,6 ± 8,41^{Aa}	68,6 ± 6,73^{Aa}	63,4 ± 6,14^{Aa}	0,07
	C	70 ± 11,83^{Aa}	61,2 ± 10,08^{Aa}	71 ± 11,25^{Aa}	66,6 ± 9,07^{Aa}	70,2 ± 3,89^{Aa}	0,49
	D	71,6 ± 12,38^{Aa}	61,8 ± 7,72^{Aa}	56 ± 16,19^{Aa}	67 ± 5,61^{Aa}	64,80 ± 6,41^{Aa}	0,08
E/TRIV	A	0,0110 ± 0,0004^{Aa}	0,0115 ± 0,0016^{Aa}	0,0100 ± 0,0009^{Aa}	0,0107 ± 0,0032^{Aa}	0,0103 ± 0,0006^{Aa}	0,76
	B	0,0096 ± 0,0010^{Aa}	0,0093 ± 0,0016^{Aa}	0,0082 ± 0,0012^{Aa}	0,0095 ± 0,0014^{Aa}	0,0104 ± 0,0003^{Aa}	0,09
	C	0,0090 ± 0,0027^{Aa}	0,0118 ± 0,0022^{Aa}	0,0090 ± 0,0018^{Aa}	0,0112 ± 0,0027^{Aa}	0,0102 ± 0,0011^{Aa}	0,12
	D	0,0112 ± 0,0041^{Aa}	0,0129 ± 0,0033^{Aa}	0,0156 ± 0,0084^{Aa}	0,0112 ± 0,0027^{Aa}	0,0114 ± 0,0009^{Aa}	0,15
Índice conjunto de função sistólica e diastólica							
TEI	A	0,66 ± 0,11^{Aa}	0,65 ± 0,04^{Aa}	0,57 ± 0,14^{Aa}	0,57 ± 0,05^{Aa}	0,54 ± 0,06^{Aa}	0,53
	B	0,65 ± 0,10^{Aa}	0,57 ± 0,13^{Aa}	0,63 ± 0,12^{Aa}	0,73 ± 0,11^{Aa}	0,57 ± 0,06^{Aa}	0,16
	C	0,60 ± 0,09^{Aa}	0,63 ± 0,16^{Aa}	0,67 ± 0,11^{Aa}	0,58 ± 0,03^{Aa}	0,65 ± 0,10^{Aa}	0,68
	D	0,47 ± 0,16^{Aa}	0,54 ± 0,16^{Aa}	0,55 ± 0,09^{Aa}	0,59 ± 0,11^{Aa}	0,57 ± 0,10^{Aa}	0,54

E/A: relação entre as ondas E e A do fluxo mitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E/TRIV: relação entre o pico da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico; TEI: índice de performance global do miocardio. Letras maiúsculas comparam os momentos do mesmo grupo, e as minúsculas um momento específico entre grupos. Médias com letras diferentes indicam diferenças significativas (P<0,05). Grupo A: cães sem cardiopatia; Grupo B: com cardiopatia e relação Ae/Ao < 1,4; Grupo C: com cardiopatia e relação Ae/Ao 1,4-1,8; Grupo D: com cardiopatia e relação Ae/Ao > 1,8.

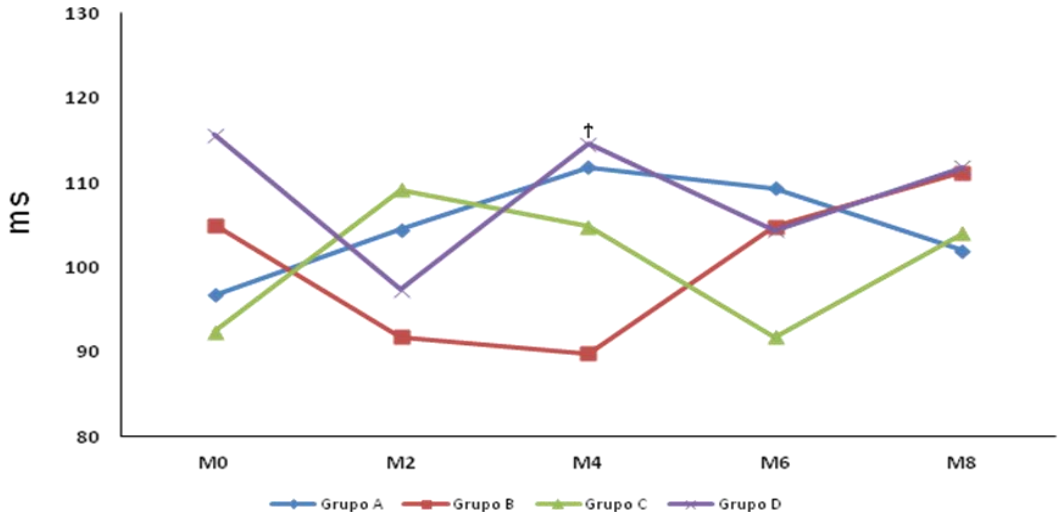


Figura 09. Representação gráfica das médias do tempo de desaceleração da onda E (TDE) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Os resultados da avaliação ecocardiográfica na modalidade *Doppler* tecidual encontram-se detalhados na tabela 6, com destaque para a relação onda E e onda E´ septal (Figura 10).

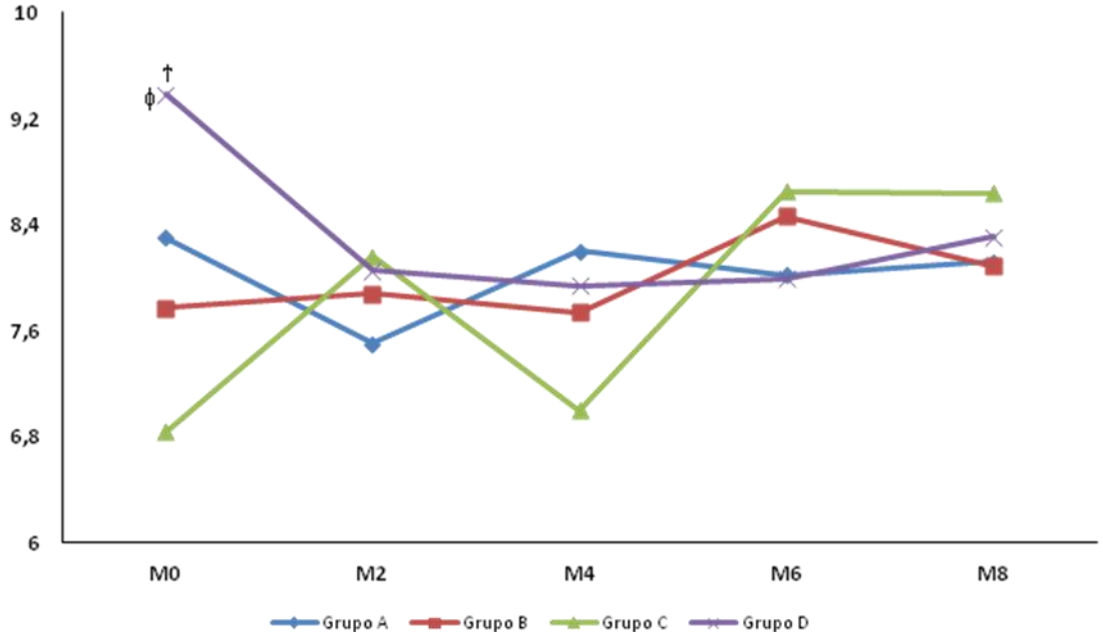


Figura 10. Representação gráfica das médias obtidas da relação onda E e onda E´ (E/E´) de cães (n=19), separados por grupo de acordo com a relação AE/Ao, e submetidos a um protocolo de condicionamento físico de 8 semanas, e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

Tabela 6 – Parâmetros ecocardiográficos Doppler tecidual (média ± DP) de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2015).

PARÂMETRO	GRUPO	MOMENTOS					p
		M0	M2	M4	M6	M8	
E'/A'(S)	A	1,27 ± 0,45^{Aa}	1,50 ± 0,37^{Aa}	1,45 ± 0,48^{Aa}	1,59 ± 0,60^{Aa}	1,28 ± 0,11^{Aa}	0,50
	B	1,41 ± 0,52^{Aa}	1,33 ± 0,29^{Aa}	1,25 ± 0,15^{Aa}	1,20 ± 0,54^{Aa}	1,15 ± 0,36^{Aa}	0,55
	C	1,16 ± 0,40^{Aa}	1,22 ± 0,57^{Aa}	1,15 ± 0,49^{Aa}	1,17 ± 0,28^{Aa}	1,14 ± 0,36^{Aa}	0,98
	D	1,27 ± 0,23^{Aa}	1,40 ± 0,15^{Aa}	1,52 ± 0,23^{Aa}	1,42 ± 0,18^{Aa}	1,40 ± 0,36^{Aa}	0,42
E/E´(S)	A	8,30 ± 1,23^{Aab}	7,50 ± 1,62^{Aa}	8,20 ± 1,78^{Aa}	8,02 ± 1,18^{Aa}	8,12 ± 0,82^{Aa}	0,85
	B	7,77 ± 1,38^{Aab}	7,88 ± 1,63^{Aa}	7,74 ± 1,14^{Aa}	8,46 ± 2,14^{Aa}	8,09 ± 1,81^{Aa}	0,78
	C	6,84 ± 1,05^{Aa}	8,16 ± 1,06^{ABa}	7,00 ± 1,37^{ABa}	8,65 ± 1,46^{Ba}	8,64 ± 0,90^{Ba}	0,009
	D	9,38 ± 1,45^{Ab}	8,05 ± 1,25^{Aa}	7,94 ± 0,77^{Aa}	7,99 ± 1,00^{Aa}	8,31 ± 2,18^{Aa}	0,49
E'/A'(L)	A	1,39 ± 0,54^{Aa}	1,62 ± 0,32^{Aa}	1,85 ± 0,24^{Aa}	1,59 ± 0,20^{Aa}	1,44 ± 0,17^{Aa}	0,34
	B	1,32 ± 0,38^{Aa}	1,51 ± 0,37^{Aa}	1,48 ± 0,21^{Aa}	1,34 ± 0,36^{Aa}	1,31 ± 0,46^{Aa}	0,60
	C	1,48 ± 0,76^{Aa}	1,22 ± 0,63^{Aa}	1,41 ± 0,45^{Aa}	1,20 ± 0,38^{Aa}	1,10 ± 0,31^{Aa}	0,30
	D	1,46 ± 0,37^{Aa}	1,39 ± 0,23^{Aa}	1,72 ± 0,21^{Aa}	1,54 ± 0,14^{Aa}	1,54 ± 0,20^{Aa}	0,16
E/E´(L)	A	5,71 ± 0,78^{Aa}	5,54 ± 0,16^{Aa}	5,91 ± 0,75^{Aa}	5,89 ± 0,33^{Aa}	5,68 ± 0,51^{Aa}	0,84
	B	6,28 ± 2,09^{Aa}	6,45 ± 1,16^{Aa}	4,89 ± 2,16^{Aa}	5,57 ± 1,10^{Aa}	7,05 ± 2,12^{Aa}	0,20
	C	5,79 ± 0,80^{Aa}	6,94 ± 1,53^{Aa}	5,69 ± 1,32^{Aa}	7,41 ± 1,40^{Aa}	7,84 ± 2,38^{Aa}	0,07
	D	7,50 ± 1,11^{Aa}	6,55 ± 0,89^{Aa}	6,53 ± 1,12^{Aa}	6,79 ± 0,98^{Aa}	6,06 ± 1,11^{Aa}	0,14

E'/A'(S): relação E´/A´ septal; E/E´(S): relação E/E´septal; E'/A'(L): relação E´/A´ lateral; E/E´(L): relação E/E´ lateral. Letras maiúsculas comparam os momentos do mesmo grupo, e as minúsculas um momento específico entre grupos. Médias com letras diferentes indicam diferenças significativas (P<0,05). Grupo A: cães sem cardiopatia; Grupo B: com cardiopatia e relação Ae/Ao < 1,4; Grupo C: com cardiopatia e relação Ae/Ao 1,4-1,8; Grupo D: com cardiopatia e relação Ae/Ao > 1,8

6.6. Análise estatística multivariada exploratória

Os animais deste trabalho foram caracterizados pela análise estatística multivariada exploratória de fatores. Assim, foi possível verificar a estrutura de dependência existente entre as variáveis que contribuíram para a caracterização de sete fatores, utilizando o critério Kaiser, que determinou o número de fatores a ser escolhido, de modo que o conjunto de fatores comuns atingiu 80,37% da variabilidade global das variáveis (Tabela 7). Os fatores foram compostos da seguinte maneira: Fator 1: NNm, SDNN, SDANN, SDNNIDX, pNN>50, FCmín, FCméd, QRS24h; Fator 2: TPStG e TPStRG; Fator 3: FEJ e FEC; Fator 4: E/E´ septal e lateral; Fator 5: TRIV e E/TRIV; Fator 6: DIVEd e DIVEs; Fator 7: PEP/TE, StG e StRG.

As variáveis da variabilidade da frequência cardíaca contribuíram para discriminar o primeiro fator, com representação de 32,07% da variância total dos dados. Destaca-se que as variáveis NNm, SDNN, SDANN e SDNNIDX apresentaram cargas negativas, correlacionando-se entre si, em oposição à FC mínima, FC média e QRS24h. Essa associação indireta entre elas indica que quando o valor de uma aumenta (ou diminui) o da outra também diminui (ou aumenta). Destarte, na composição do fator 1, há apenas variáveis associadas a avaliação do sistema nervoso autônomo.

Tabela 7. Análise de fatores, segundo critério de Kaiser, com poder discriminatório das variáveis dos fatores considerando-se cargas com valor absoluto acima de 0,5, de cães submetidos a um programa de condicionamento físico e avaliados antes (M0), e, 2, 4, 6 e 8 semanas após condicionamento físico (M2, M4, M6 e M8, respectivamente). Os destaques em negrito mostram as variáveis com poder discriminatório. UNESP – Jaboticabal (2015).

PARÂMETRO	FATORES						
	1	2	3	4	5	6	7
NNm	**-0,95622**	-0,03588	-0,05721	0,00977	-0,10078	-0,02862	-0,03806
SDNN	**-0,91471**	-0,04641	-0,07679	0,16977	0,00930	0,00639	0,00952
SDANN	**-0,69142**	-0,19044	-0,20554	0,06266	-0,18599	0,07165	-0,01090
SDNNIDX	**-0,88572**	0,02316	-0,01321	0,19039	0,07148	-0,00940	0,02670
pNN>50	**-0,85400**	0,11473	0,06664	-0,01868	0,00076	0,08244	0,10957
FC mín	**0,85993**	0,05570	0,06766	-0,04770	0,08945	0,06148	-0,0577
FC méd	**0,93446**	-0,02095	-0,00795	0,02325	0,13310	0,07849	0,03612
QRS 24h	**0,94773**	-0,01702	0,02955	0,00267	-0,03588	0,08854	0,11144
DIVEd	-0,05242	0,10395	0,06030	0,02921	0,13964	**-0,88962**	-0,12655
DIVEs	-0,07678	-0,02592	-0,30855	0,01708	0,07503	**-0,83916**	0,02123
FEJ	0,06673	-0,06144	**0,89299**	-0,02630	0,00309	0,14520	0,06989
FEC	0,07098	-0,06584	**0,90345**	-0,03841	-010991	0,02672	0,00745
TRIV	-0,10624	-0,08697	0,02325	-0,07358	**-0,90459**	0,04097	0,01393
E/TRIV	0,10412	0,19100	-0,10100	-0,14811	**0,86818**	-0,18572	-0,16076
PEP/TEVE	0,44258	0,04988	-0,07733	-0,12479	-0,29543	-0,14584	**-0,56851**
E/E´(M)	0,02935	-0,07611	0,09399	**-0,82947**	0,08912	0,12557	-0,06055

PARÂMETRO	FATORES						
	1	2	3	4	5	6	7
E/E´(L)	0,19074	0,02631	0,00737	**-0,80434**	0,01828	-0,07846	-0,03149
StG	0,17364	-0,05522	-0,08748	-0,48305	-0,25589	0,00715	**0,56961**
TPStG	0,04088	**0,91632**	-0,01337	0,06403	0,11954	-0,6282	-0,02141
StRG	0,14067	0,04485	0,10771	0,11210	-0,23068	0,09078	**0,79166**
TPStRG	-0,02482	**0,93184**	-0,10030	-0,01519	0,11225	-0,01325	0,02260
Auto valor	6,57	1,84	1,82	1,70	1,92	1,63	1,35
Variância Total	32,07%	13,68%	8,56%	7,74%	7,19%	5,85%	5,25%

NNm: média de todos os intervalos RR normais; SDNN: médias dos desvios-padrão dos intervalos RR; SDANN: média desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos; SDNNIDX: média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos; pNN>50: porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms; QRS24H: número total de complexos QRS em 24 horas; FCmín: frequência cardíaca mínima; FCméd: frequência cardíaca média; DIVEd: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; DIVEs: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; FEJ: fração de ejeção; FEC: fração de encurtamento; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E/TRIV: relação entre onda E e tempo de relaxamento isovolumétrico; PEP/TEVE: relação entre período pré-ejeção e tempo de ejeção; E/E´(M): relação entre a onda E e onda E´ medial; E/E´(L): relação entre a onda E e onda E´ lateral; StG: Strain Global; TPStG: tempo para o pico de Strain Global; StRG: Strain rate global; TPStRG: tempo para o pico de Strain rate global.

O fator 2 correspondeu a 13,68% da variabilidade total dos dados, evidenciando correlação direta entre suas variáveis (TPStG e TPStRG), as quais estão ligadas diretamente à dinâmica miocárdica global. De forma semelhante, o fator 3, que representa 8,56% da variabilidade total dos dados, traz uma correlação positiva entre FEJ e FEC, variáveis associadas diretamente à função sistólica. Situação semelhante foi observada entre componentes do fator 4 (7,74%), em que E/E´ lateral e septal, variáveis com correlação positiva entre si, obtidas por meio de Doppler tecidual e empregadas como critérios preditivos de ICC. Já o fator 5, evidenciou associação indireta de variáveis (TRIV e E/TRIV) associadas à função diastólica e predição de ICC, sendo responsável por 7,19% da variabilidade total.

O fator 6 (5,85%), composto por índices morfológicos indicativos de remodelamento cardíaco (DIVEs e DIVEd), também apresentaram associação direta entre as variáveis que o compõe. Entretanto, no fator 7 (5,85%), foi verificado correlação positiva apenas entre StG e StRG e negativa entre estas quando correlacionadas com PEP/TE, parâmetro associado à função sistólica.

A análise de componentes principais de cada fator analisado em separado permite verificar a distribuição individual dos animais de todos os grupos e em todos os momentos. Ressalta-se que no fator 3, um animal pertencente ao grupo 2, transcorrido a segunda semana de condicionamento físico, enquadrou-se na tendência de distribuição de todos os animais.

Já em relação ao fator 6, outro animal também pertencente ao grupo 2, após conclusão do período de condicionamento físico de oito semanas, divergiu na distribuição normal, evidenciando maior diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole.

DISCUSSÃO

Na medicina, são consagrados os benefícios da atividade física nas condições cardiocirculatórias, buscando-se melhoria das funções sistólica, diastólica e autonômica do coração; a elevação da capacidade funcional de pacientes em tratamentos hemodialíticos e de diabéticos; diminuição da incidência de infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica primária e secundária a enfermidades como doença renal crônica e doença de Chagas, diabetes mellitus, obesidade e tromboembolismo, além de reduzir o risco de morte súbita por arritmias fatais (LARSEN et al., 2001; BILLMAN, 2002; BUCH et al., 2002; HENRIQUE et al., 2010; SAÑUDO et al., 2013; LOPES et al., 2014; GIELEN et. al., 2014). O cão, embora diversas vezes submetido a condicionamentos físicos experimentais, ainda não possui um protocolo definido para tal prática (PASCON, 2009).

A prescrição de um programa de condicionamento físico para seres humanos cardiopatas tem por objetivo a avaliação da capacidade funcional e da condição aeróbia, além de avaliar as respostas clínicas, hemodinâmicas, autonômica, eletrocardiográfica, metabólica e ventilatória. Permite, ainda, detectar isquemia miocárdica; reconhecer arritmias cardíacas e distúrbios hemodinâmicos induzidos pelo esforço; diagnosticar e estabelecer prognóstico de determinadas doenças cardiovasculares. Ademais, a prescrição de exercício possibilita que se avalie, objetivamente, os resultados de intervenções terapêuticas (MENEGHELO et al., 2010; PIEPOLI et al.; 2011). Entretanto, a escassez de protocolos descritos na literatura veterinária, particularmente para a espécie canina, não permite a sua utilização rotineiramente.

Na medicina veterinária há relatos sobre o uso do teste de esforço incremental em esteira (KITTLESON et. al., 1996; PASCON, 2009). O teste submáximo em cães é válido para mensurar o progresso dos indivíduos em resposta à capacidade física e às terapias medicamentosas instituídas. Valores reprodutíveis originários de um teste validado são necessários para comparar cães e monitorar o progresso dos indivíduos em resposta às intervenções clínicas (FERRASIN, MARCORA, 2007; FERRASIN;MARCORA, 2009; PICCIONE et al., 2012). Nesse sentido, com o teste de esforço empregado no

estudo em tela, foi possível a prescrição de um programa de atividade física terapêutica submáxima, relacionado a 70% da velocidade do limiar de lactato, passível de realização e repetibilidade, levando-se em conta a individualidade de cada paciente. A repetição do teste de esforço, findado as oito semanas de condicionamento, evidenciou melhoria da avaliação funcional e da condição aeróbia dos cães, por meio da comparação entre testes. Ademais, a atividade física demonstrou melhora da capacidade aeróbia constatada no teste de esforço final após verificação da obtenção de maiores velocidades dos limiares de lactato em todos os grupos, com maior destaque nos grupos A e D. Cabe ainda ressaltar que as referidas elevações decorrem de maiores velocidades finais obtidas nos testes de esforço e, consequentemente, maiores produções musculares de lactato. Destarte, é tácita a similaridade dos valores entre os animais dos grupos A e B, respectivamente saudáveis e com doença cardíaca em estágio inicial, nos quais não há evidências de remodelamento cardíaco, permitindo inferir sobre a inexpressiva ativação dos mecanismos compensatórios em animais em estágios iniciais de doença cardíaca.

É fato que neste estudo os animais do grupo B não apresentaram evidencias de intolerância ao exercício tanto em avaliação subjetiva dos treinadores quanto na comparação dos resultados com o grupo A. Para Nobrega et al. (2000), nas pessoas treinadas há maior tolerância ao esforço, atingindo cargas máximas superiores, associado ao maior volume sistólico e débito cardíaco máximos, resultando em aumento da tolerância à acidose muscular, cujo efeito final se traduz pela elevação do limiar anaeróbico. Tais adaptações têm repercussões práticas, uma vez que um indivíduo treinado pode suportar cargas maiores por mais tempo, retardando o desenvolvimento de acidose e fadiga. Na aplicação do teste de esforço incremental em cães com insuficiência cardíaca congestiva, Ferrasin e Marcora (2007) constataram aumento na capacidade física individual após a prescrição do treinamento. Nesse ensaio experimental, de forma similar, foi consenso entre os treinadores a melhoria da capacidade funcional logo na primeira semana de condicionamento, em que foi verificada a facilidade dos mesmos em acompanhar a velocidade estipulada.

Sabe-se que a atividade física proporciona melhora tanto da função cardíaca quanto alterações estruturais e metabólicas na musculatura esquelética (CONRAADS et al., 2013; PHILLIPS et al., 2015). Mesmo não sendo o foco deste estudo, cabe destacar que, subjetivamente, entre os treinadores e tratadores houve unanimidade no ganho muscular. Pellegrino et. al., (2014) associaram um aumento significativo da circunferência da musculatura dos membros pélvicos em cães treinados, como um indicador de aumento da massa muscular, provavelmente atribuído à hipertrofia das fibras musculares induzida pelo esforço físico. Assim, o uso da fita métrica aparece como um método prático, não invasivo para avaliar a massa muscular em animais submetidos ao treinamento.

Em estudo que envolveu a mesma raça deste estudo, Piccione et al. (2012) propuseram uma sessão de exercício em esteira por 45 minutos, caminhando por 15 minutos, trotando por 20 minutos e, novamente, caminhando por 10 minutos adicionais, nas velocidades de 3,8 km/h, 7,2, km/h e 3,8 km/h, respectivamente. Entretanto, tal sessão teve como objetivo somente observar alterações agudas nas variáveis fisiológicas, incluindo a lactatemia, glicemia e frequência cardíaca. Por sua vez, na pesquisa em tela, incluiu avaliações adicionais que possibilitaram inferir sobre os efeitos benéficos do exercício físico em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral, por meio dos índices da variabilidade da frequência cardíaca e dinâmica miocárdica em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral.

Em cães saudáveis submetidos a um protocolo de treinamento em esteira, cinco vezes por semana, durante quatro semanas, Pascon (2009) evidenciou que o programa de treinamento proposto foi capaz de melhorar o condicionamento físico, aumentar a ativação parassimpática, reduzir índices indicadores de pré-carga e pós-carga e melhorar a função diastólica, resultados desejáveis no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva de cães cardiopatas, associados à terapia farmacológica convencional. Entretanto, Santos (2007), assegura que a terapia medicamentosa convencional com benazepril associada com treinamento físico aeróbio em cães com DMVM, duas vezes por semana, com duração de 20 minutos por três meses, não

promoveu melhora da sobrevida e das variáveis ecocardiográficas. Pascon (2009) cita que a disparidade entre os resultados humanos e veterinários deriva, provavelmente, das diferentes respostas obtidas frente às diversas combinações de tipo, intensidade, duração e frequência de atividade física e reforça a importância da avaliação funcional prévia. Na espécie canina, a escassez de literatura neste assunto restringe as opções de escolha e dificulta a utilização clínica do exercício.

O controle autonômico do coração em pacientes saudáveis é predominantemente influenciado pelo tônus parassimpático, que resulta em maior VFC. No estado de insuficiência cardíaca congestiva, o sistema simpático é majoritariamente anormal, haja vista que pacientes apresentam aumento da adrenalina plasmática e, consequentemente, da atividade nervosa simpática. Mecanismos múltiplos e variados foram implicados pelo treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca, incluindo a diminuição da atividade nervosa simpática, do estresse oxidativo, menor expressão do receptor tipo 1 de angiotensina II, redução nas concentrações séricas da enzima conversora de angiotensina e citocinas plasmáticas, além de menor sensibilidade quimioreflexa e da sinalização do glutamato. Também foi comprovado aumento da sensibilidade barorreflexa, da produção de óxido nítrico sintetase/óxido nítrico e superoxidase desmutase. O treinamento físico evidenciou capacidade em reduzir o fluxo simpático, promovendo aumento da sobrevida e redução dos eventos cardíacos (HAACK, ZUCKER, 2014).

Em animais saudáveis, é notória a maior participação do componente parassimpático comparativamente aos pacientes com degeneração mixomatosa da valva mitral, mesmo na ausência de remodelamento cardíaco (OLIVEIRA, et. al; 2012). Nesta pesquisa, a análise das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca mostrou que animais com degeneração mixomatosa da valva mitral possuem valores inferiores antes e após início do programa de condicionamento estipulado na comparação com animais saudáveis. Cabe ressaltar que a similaridade entre os valores das variáveis pré e pós-condicionamento podem ser atribuída à proximidade do último *holter* com o teste de esforço final, realizado dois dias antes. Antelmi et al. (2007),

estudando seres humanos, comprovaram a associação entre recuperação da frequência cardíaca e os índices de variabilidade da frequência cardíaca nos primeiros cinco minutos após o exercício em indivíduos sem evidência de cardiopatia, período no qual a atividade parassimpática constitui o principal determinante da redução dos batimentos cardíacos. Extrapolando tais informações para o estudo em questão, é provável que transcorridas 48 horas após o teste de esforço, os cães não apresentassem alterações dos índices da variabilidade da frequência cardíaca, haja vista a adaptação rápida do sistema nervoso autônomo, que proporciona imediatamente retorno da frequência cardíaca após o término da atividade física, por meio da soma integrada de reativação do tônus vagal e retirada do tônus simpático (LIMA, 2012).

Nesta pesquisa, esperava-se que o condicionamento resultasse em diferenciação dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca estudados nos cães ao longo das semanas de avaliação. Yamamoto et. al. (2001), em seres humanos, encontraram melhoria na recuperação da frequência cardíaca pós-exercício após um programa de treinamento aeróbio de alta intensidade e, de maneira interessante, observaram que estas melhorias já se mostraram evidentes com uma semana de treinamento físico, indicando que as adaptações autonômicas relacionadas à recuperação da FC, controlada primariamente pela atividade do sistema nervoso autônomo, são rapidamente promovidas pelo treinamento físico. Filho e Ribeiro (2005) constataram que em atletas humanos altamente condicionados, além do efeito agudo do exercício, principalmente redução da pressão arterial, a prática regular de atividade física modifica o equilíbrio da modulação autonômica, com predomínio da ação vagal decorrente de alterações intrínseca no sistema de condução cardíaco que culminam em atraso na propagação do impulso nervoso no nodo atrioventricular e, consequentemente, redução da frequência cardíaca. Um fato de destaque é a intensidade empregada no estudo em questão, que utilizou de um programa submáximo, possivelmente brando para repercutir nos benefícios da atividade durante o período avaliado.

A ausência de diferenças nas variáveis *Holter* desse estudo talvez possa ser explicada pela inexistência de quadros evoluídos de insuficiência

cardíaca e pela opção de prescrição de um treino na modalidade submáxima. Em pesquisa deste laboratório envolvendo cães com doença mitral em diferentes estágios de ICC, Ampuero (2013) documentou diferença nas variáveis que retratam a variabilidade da frequência cardíaca apenas quando comparado animais hígidos ou sem sinais de remodelamento com animais classe II, nos quais há presença de remodelamento e sinais atribuídos à ICC. Resultado semelhante também foi descrito por Oliveira et. al. (2012), em que apenas pacientes caninos com DMVM e sinais clínicos de ICC apresentaram diferença dos mesmos índices de variabilidade da frequência cardíaca na comparação com cães saudáveis e sem sinais clínicos. A segregação dos grupos neste estudo foi baseada apenas nas medidas morfológicas ligadas ao remodelamento cardíaco, devido não ser completamente factível a perfeita identificação de sinais clínicos nesses pacientes com restrição de espaço. Como ressalva, talvez uma possibilidade fosse alocar os cães após realização do teste de esforço incremental, no qual é possível inferir acerca da capacidade funcional individual e, consequentemente, de maneira objetiva, classificá-los como intolerantes ou não à atividade física.

A dinâmica miocárdica, em programas de treinamento com seres humanos, foi alvo de pesquisas nas últimas décadas, tendo a introdução da ecocardiografia na análise possibilitado maior acurácia na qualificação e quantificação dos benefícios do exercício (GHORAYED et. al., 2005; RODRIGUES et. al., 2006; EDELMANN et. al., 2011; FUJIMOTO et. al., 2012). Assim, em seres humanos com insuficiência cardíaca já se comprovou que o treinamento pode reverter o remodelamento cardíaco e aumentar o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (SULLIVAN et al,1989; HAYKOWSKY et al., 2007; CONRAADS et al.,2013; PHILLIPS et al., 2015). O mecanismo pelo qual o treinamento aeróbio atenua o remodelamento do ventrículo esquerdo não é completamente conhecido. No entanto, pode ser atribuído, ao menos em parte, à redução de neuro-hormônios vasoconstritores ou ao declínio na carga hemodinâmica (HAYKOWSKY et. al., 2007). Mudanças no tamanho e massa muscular cardíaca durante o treinamento aeróbico em esteira podem ser parâmetros confiáveis para avaliar a melhora no desempenho aeróbio (PELLEGRINO et. al., 2014).

Em estudo prévio desenvolvido neste laboratório, Pascon (2009) evidenciou aumento da espessura do septo interventricular em diástole e redução do diâmetro atrial esquerdo. Por sua vez, Stepien et. al. (1998), analisaram cães de trenó e observaram aumentos na espessura da parede e o diâmetro do ventrículo esquerdo após o treinamento por cinco meses. De modo semelhante, Wyatt e Mitchell (1974) também relataram o aumento da massa muscular ventricular esquerda. Buhl e Ersboll (2012), ao estudarem cavalos submetidos ao exercício físico entre os 2 e 5,5 anos, documentaram aumento do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, assim como maior espessura da parede do ventrículo esquerdo e da massa ventricular total. O coração desses animais não só aumentou de tamanho, como resultado do desenvolvimento físico normal, mas também como resultado de mudanças induzidas pelo treinamento, sugerindo hipertrofia cardíaca induzida pelo exercício. Nesta pesquisa, os animais saudáveis evidenciaram comportamento similar no tocante à espessura do septo interventricular em diástole e em sístole, ainda que apenas a comparação das médias do referido parâmetro em sístole tenha mostrado variação significativa ao longo do condicionamento. Além disso, é tácito o aumento do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole em todos os grupos, principalmente no grupo C que, decorridas oito semanas de condicionamento, apresentou aumento significativo quando comparado ao seu valor basal.

A prática de atividade física também está associada a modificações em parâmetros como fração de encurtamento e ejeção e tempo de relaxamento isovolumétrico, os quais já foram relacionados aos efeitos benéficos do exercício em seres humanos e cães (HAYKOWSKY et al., 2007; PASCON, 2009; GIELEN et al., 2015). Em seres humanos com insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção (FEJ), já foram demonstradas melhorias consistentes da função ventricular, com incremento do débito cardíaco, sem piora na fração de ejeção (CONRAADS et al.,2013). Há de destacar, que nos animais desse estudo, em todos os grupos, quando analisado os valores da fração de encurtamento e de ejeção no transcorrer dos dois meses de atividade física, não apresentaram alterações significativas, exceto uma redução pontual da fração de encurtamento no grupo C, após duas semanas de atividade física,

com valores que se mantiveram na referencia de normalidade para a espécie em questão, assim como os demais índices de avaliação sistólica.

A avaliação dos diversos índices ecocardiográficos de função diastólica ventricular esquerda em seres humanos atletas mostrou valores dentro dos limites da normalidade. Esse fato indica que a hipertrofia ventricular esquerda dos atletas não causa desproporção entre oferta e consumo de oxigênio, mesmo em condições de esforço máximo. A primeira hipótese, e provavelmente mais importante, é que a sobrecarga de pressão e de volume resultantes do treinamento físico intensivo representa apenas um estímulo hemodinâmico para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, sem necessariamente acompanhar-se de alterações neurohumorais, como ocorre nas hipertrofias patológicas (GHORAYED et. al., 2005). As variáveis diastólicas, tanto as obtidas em ecocardiografia convencional quanto na modalidade TDI, dos animais deste estudo, apresentaram tendência de estabilidade ao longo das 8 semanas, apresentado oscilações nos momentos avaliados, contudo é fato que em todos os momentos avaliados a função diastólica encontra-se preservada.

Edelmann et. al. (2011) observaram que a associação de atividade física e terapia farmacológica em pacientes humanos com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada reduziu a relação E/E', sugerindo melhora na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e atestando que a intervenção física em tais pacientes mostrou potencial para melhorar a função diastólica e reverter o remodelação atrial. De maneira semelhante, os animais pertencentes ao grupo D desse ensaio experimental, apresentaram redução da relação E/E´septal e lateral, significativamente apenas para primeira, variáveis preditivas de ICC, na comparação dos valores obtidos previamente a instituição da atividade física com os demais momentos avaliados, podendo supor que nesses animais com remodelamento atrial bem caracterizado por relação Ae/Ao superior a 1,8, a prática de atividade física já é capaz de melhorar a função diastólica com duas semanas de atividade física. Reforçando os resultados apresentados, é notável o aumento da relação E´/A´septal e lateral

também a partir da segunda semana de avaliação, no mesmo grupo, perdurando durante os dois meses de condicionamento.

Em contrapartida, Fujimoto et al. (2012), também avaliando pacientes humanos submetidos ao treinamento por período de um ano, não identificaram efeitos benéficos sobre os volumes do VE, fração de ejeção ou variáveis TDI, porém atribuíram tais achados primeiramente ao pequeno número de indivíduos avaliados. De modo semelhante, Rodrigues et. al. (2006), ao estudarem homens jovens submetidos ao exercício por seis meses, não observaram alterações nas funções sistólicas e diastólicas valendo-se das variáveis teciduais. Entretanto Pascon (2009) inferiu sobre a otimização na função diastólica ventricular esquerda com base na elevação da relação entre os picos de velocidade das ondas E e A mitral em cães treinados.

Ao estudar os dados valendo-se de estatística multivariada exploratória de fatores, foi possível resumi-los em sete fatores, cuja análise de componentes principais possibilitou analisar cada animal com base no fator e avaliar a estrutura de dependência dessas variáveis para cada indivíduo. Ficou evidente a existência de sete conjuntos de variáveis pouco correlacionadas entre si, mas com correlação forte entre as variáveis dentro de cada conjunto, o que retrata a ideia de um conjunto de dados relativamente heterogêneo (KLEFENS, 2009).

Observa-se que todas as variáveis contribuíram para discriminar os fatores. Há de destacar que o comportamento de dependência indireta entre as variáveis que compõem o fator 1, NNm, SDNN, SDANN e SDNNIDX, quando associadas às variáveis de frequência cardíaca mínima e média, assim como a quantidade total de complexos QRS obtidos em 24 horas, se dá em frente a uma maior atividade parassimpática. Destarte, é possível afirmar que as variáveis com poder discriminatório do fator 1, as quais se relacionam com a atividade do sistema nervoso autônomo, também tem atuação expressiva em pacientes caninos cardiopatas treinados. Ademais, destaca-se a ordem de formação dos fatores com as variáveis que avaliam o sistema nervoso autônomo, seguida pelas que determinam o tempo de deformação miocárdica

global, posteriormente as variáveis de função sistólica, de função diastólica, seguidas pelos índices de avaliação morfológica.

Dentre as maiores limitações desta pesquisa está o período relativamente curto de atividade física à qual os cães foram submetidos. É provável que a continuidade da atividade física pudesse modificar os indicadores ecocardiográficos de remodelamento e função e que, ao longo do tempo, os indicies de variabilidade da frequência cardíaca se alterassem de forma mais significativa. Destarte, a utilização de uma metodologia de prescrição de atividade física na modalidade submáxima, conforme empregada nesse estudo, possivelmente divergirá dos programas de exercícios de alta intensidade. Também é fato que a inclusão de mais cães em cada grupo conferiria maior precisão aos resultados e à análise estatística empregada.

Não obstante, é provável que as poucas pesquisas focadas no estudo do balanço autonômico, da função e do remodelamento cardíaco em cães submetidos à atividade física esbarrem na ausência de metodologias de teste de esforço e, consequentemente, de programas de treinamento. De certa forma, esta investigação abre um vasto caminho para outras pesquisas e aponta para resultados que virão em outras investigações científicas, com vistas à comprovação dos benefícios da atividade física em pacientes com degeneração mixomatosa da valva mitral e graus variados de insuficiência cardíaca congestiva, uma vez visto que neste estudo a prática de atividade física não apresentou nenhum indício de progressão da doença ou o surgimento de sintomatologia clínica, desmistificando o efeito deletério, por muitas vezes associado a prática de atividade física.

7. CONCLUSÕES

Este trabalho, da forma como foi concebido, evidenciou melhoria no condicionamento físico em todos os grupos analisados ao constatar maiores velocidades do limiar de lactato obtidas no teste de esforço final, a despeito da inexistência de alterações nos índices de variabilidade da frequência cardíaca e na dinâmica miocárdica durante a execução do programa de condicionamento físico.

Embora o comportamento dos dados não evidencie diferenças expressivas frente aos resultados pré-condicionamento, o estudo multivariado identificou que a formação dos fatores aponta para similaridade entre o comportamento do organismo humano e canino frente à atividade física. Nesse sentido, é notório que a atividade física influenciou modificações majoritariamente nos parâmetros relacionados ao sistema nervoso autônomo, seguido por mudanças nas funções sistólica e diastólica e, por último, alterações morfológicas no coração.

.

8. REFERÊNCIAS

ABBOT, J. A. Doença valvular adquirida. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. (Ed.). **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 109-132.

ACHARYA, U. R.; JOSEPH, K. P.; KANNATHAL, N.; LIM, C. M.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, Heidelberg, v.44, n.12, p.1031-1051, 2006.

ADAMS V.; NIEBAUER J.; Reversing heart failure – Associated Pathophysiology with Exercise, What actually improves and by how much? **Heart failure clinics**, v.11, p.17-28, 2015.

AGUDELO, C. F.; SCHANILEC, P.; Evaluation of the functional capacity in dogs with naturally acquired heart disease. **Veterinarni Medicina**. v. 58, n. 5, 264-270, 2012.

AMPUERO, R. A. N. Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral. 2013. 84 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2013.

ANTELMI, I.; CHUANG, E. Y.; GRUPI, C. J.; LATORRE, M. R. D. O.; MANSUR, A. J. Recuperação da frequência cardíaca após teste de esforço em esteira ergométrica e variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas em indivíduos sadios. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.90, n.6, p.413-418, 2008.

ARNDT, J. W., REYNOLDS, C. A., SINGLETARY, G. E., CONNOLLY, J. M., LEVY, R.J., OYAMA, M. A. Serum Serotonin Concentrations in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p.1208-1213, 2009.

ATKINS, C. E.; HAGGSTROM, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.14, p.165-184, 2012.

BALADY, G. J.; CHAIR, B. C.; DRISCOLL, D.; FOSTER, C.; FROELICHER, E. GORDON, N.; PATE, R.; RIPPE, J.; BAZZARRE, T. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. **Circulation**, Baltimore, v. 97, n.22, p.2283-2293, 1998.

BARRETTO, F. L.; FERREIRA, F. S.; FREITAS, M. V.; SANTOS, V. S.; CORREA, E. S.; CARVALHO, C. B.; Eletrocardiografia contínua (Holter) em cães saudáveis submetidos a diferentes exercícios físicos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v.65, n.6, p.1625-1635, 2013.

BAWER, N.; MULLER-EHMSEN, J.; KRAMER, W.; HAMBARCHIAN, N.; ZOBEL, C.; SCHWINGER, R. H.; NEU, H. KIRCH, U.; GRUNBAUM, E. G.; SCHONER, W.. Ouabain-like compound changes rapidly on physical exercise in humans and dogs: effects of β-blockade and angiotensin-conversing enhibition. **Hypertension**, Dallas, v. 45, n. 5, p. 1024-1028, 2005.

BELARDINELLI, R.; GEORGIOU, D.; PURCARO, A. Randomized controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. **Circulation**, Baltimore, v. 99, n. 9, p. 1173-1182, 1999.

BERNAY, F.; BLAND, J. M.; HAGSSTROM, J.; BADUEL, L.; COMBES, B.; LOPEZ, A.; KALTSATOS, V. Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** p.1–11, 2010.

BERNTSON, G. G.; ECKBERG, T. B.; GROSSMAN, P.; KAUFMANNN, P. G.; MALIK, M.; NAGARAJA, H. N.; PORGES, S. W.; SAUL, J. P.; STONE, P. H.; MOLEN, M.W.V.D. Heart rate variability: origens, methods, and interpretive caveats. **Psychophysiology**, Champaign, v. 34, n. 6, p.623-648, 1997.

BILLMAN, G. E. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. **Journal of Applied Physiology**, Washington, v. 92, n. 2, p. 446-454, 2002.

BLESSBERGER, H,; BINDER, T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography-basic principles. **Heart**, London, v.96, n.9, p.716-722, 2010.

BONAGURA, J. D.; SCHOBER, K. E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.50, n.1, p.12-24, 2009.

BOON, J. A.; Evaluation of size, function and hemodynamics. In: _____ **Veterinary echocardiography**, 2ed. New Jersey: J. Willey, p.151-260, 2011.

BORGARELLI, M., ZINI, E., DAGNOLO, G. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Jounal Veterinary Cardiology.** v.6, n.2, p.27-34, 2004.

BORGARELLI, M.; HAGGSTROM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinical Small Animal.** v.40, p.651–663, 2010.

BRAITH, R., WELSCH, M., WELSCH, M. A.; FEIGENBAUM M., KLUESS, H.; PEPINE, C. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance training. **Journal of the American College Cardiology**, v.34, p.1170–1175, 1999.

BRAITH R. W., EDWARDS D. G. Neurohormonal abnormalities in heart failure: impact of exercise training. **Congestive Heart Failure**, v.9, p.70–76, 2003.

BRUM, P. C.; FORJAZ, C. L. M.; TINUCCI, T.; NEGRÃO, C. E. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista de Educação Física.** v.18, p.21-31, 2004.

BUCH, N.A. et al. Mortality, cardiac vagal control and physical training- what`s the link? **Experimental physiology**, New York, v. 87, n. 4, p. 423-435, 2002.

BUCHANAN, J. W. Chronic valvular disease (endocardiose) in dogs. **Advances in Veterinary Science and Comparative,** New York. v.21, p.75-106, 1997**.**

BUHL, R.; ERSBOLL, A. K. Echocardiographic evaluation of changes in left ventricular size and valvular regurgitation associated with physical training during and after maturity in Standardbred trotters. **Journal American Veterinary Medicine Association**. v.240, n.02, p.205-212, 2012.

CAMACHO, R. R. Indicadores ecodopplercardiográficos de função cardíaca em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral e suas correlações com valores séricos das interleucinas 1β e 4. 2013. 52 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2013.

CALVERT, C. A.; JACOBS, G. J.; KRAUS, M.; BROWN, J. Signal-averaged electrocardiograms in normal Doberman pinschers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 12, p. 355-364, 1998.

CASADO, M. A.; SEVILLA M. A.; ALONSO, M. J.; MARIN, J.; SALAICES, M. Muscarinic receptors involved in modulation of norepinephrine release and vasodilatation in guinea pig carotid arteries. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 271, n. 3, p. 1638-1646, 1994.

CHAUVET, A.; LACLAIR, J.; ELLIOTT, D. A.; GERMAN, J. Incorporation of exercise, using na underwater treadmill, and active client education into a weight managemente program for obese dogs. **Can Veterinary Journal**. v.52, 491-496, 2011.

CHETBOUL, V.; GOUNI, V.; SAMPEDRANO, C. C.; TISSIER, R.; POUCHELON, J. L. Assessment of regional systolic and diastolic myocardial function using tissue Doppler and *strain* imaging in dogs with dilated cardiomyogrphy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.4, p.719-730, 2007.

CHETBOUL, V.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUINI, V.; LAMOR, T.; GINESTA, J.; NICOLLE, A. P.; POUCHELON, J. L.; TISSIER, R. Ultrasonographic assessment of regional radial and longitudinal systolic function in healthy awake dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.6, p.885-893, 2006.

CHETBOUL, V. Advanced techniques in echocardiography in small animal.**Journal of Veterinary Cardiology**, London, v.40, n.4, p.529-543, 2010.

COATS, A. J.; ADAMOPOULOS, S.; RADAELLI, A.; MCCANCE, A.; MEYER, T. E.; BERNARDI, L.; SOLDA, P. L.; DAVEY, P.; ORMEROD, O.; FORFAR, C. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. **Circulation**, v.85, p.2119–2131, 1992.

CONLON, K.; KIDD, C. Neuronal nitric oxide facilitates vagal chronotropic and dromotropic actions on the heart. **Journal of Autonomic Nervous System**, Amsterdam, v. 75, n. 2-3, p. 136-146, 1999.

CONRAADS V. M.; VAN CRAENENCROECK E. N; MAEYER C.; VAN BERENDONCKS A. M.; BECKERS .J.; VRINTS C. J.; Unraveling new mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. Role of exercise training. **Heart failure review**, v.18, p.65-77, 2013.

COSTA, F.; BIAGGIONE, I. Role of adenosine used in the sympathetic activation produced by isometric exercise in humans. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 93, n. 4, p. 1654-1660, 1994.

DIMMELER, S.; ZEIHER, A. M. Exercise and cardiovascular health: get active to “AKTivate” your endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, Baltimore, v. 107, n. 25, p. 3118-3120, 2003.

EDELMANN, F.; GELBRICH, G.; DUNGEN, H. D.; FROHLING, S.; WACHTER, R.; STAHRENBERG, R.; BINDER, L.; TOPPER, A.; LASHKI, D. J.; SCHWARZ, S.; LINGEN, C. H.; LOFFER, M.; HASENFUSS, G.; HALLE, M.; PIESKE, B. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v.58 (17), p.1780-1791, 2011.

ESTRADA, A,; CHETBOUL, V. Tissue Doppler evaluation of ventricular synchrony. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.8, n.2, p.129-137, 2006.

FERRASIN, L.; MARCORA, S.; Reliability of incremental exercise test to evaluate acute blood lactate, heart rate and body temperature responses in Labrador retrievers. **Journal of Comparative Physiology**. Volume 179, p. 839 – 845, 2009.

FERRASIN, L.; MARCORA, S. A pilot study to assess the feasibility of a submaximal exercise test to measure individual response to cardiac medication in dogs with acquired heart failure. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 31, n. 6, p. 725-737, 2007.

FERRAZ, G. C.; D’ANGELIS, F. H. .F; TEIXEIRA-NETO, A. R.; FREITAS, E. V. V.; LACERDA-NETO, J. C.; QUEIROZ-NETO, A. Blood lactate threshold reflects glucose responses in horses submitted to incremental exercise test. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v.60, n.1, p.256-259, 2008.

FILHO, M. R. S.; RIBEIRO, J. O. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo em condições fisiológicas e patológicas. **Revista HCPA.** v.25. n.03. p.99-106, 2005.

FIUZA-LUCES, C.; GARATACHEA, N.; BERGER, N.A.; LUCIA, A.; Exercise is the Real Polypill. **Int. Union Physiology Science/ America Physiology Society**, volume 28, 333-357, 2013.

FLETCHER, G. F.; CHAIR, G. B.; FROELICHER, V. F.; HARTLEY, L. H.; HASKELL, W. L.; POLLOCK, M. L. Exercise standards. a statement for health professionals from the American Heart Association. **Circulation**, Baltimore, v. 82, n. 6, p. 2286-2322, 1990.

FORNI, L. G.; SCHONER, W. Ouabain-like compound changes rapidly on physical exercise in humans and dogs. **Hypertension**, Dallas, v. 46, n. 4, p. 13, 2005.

FRANCO, R. P.; CHAMPION, T.; PASCON, J. P. E.; NETO, G. B. P.; JUNIOR, D. P.; CAMACHO, A. A. Utilização do maleato de enalapril, furosemida, espironolactona e suas associações em cães com doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral. **ABS Veterinária**. v.27, n.02, p.85-93, 2011.

FUJIMOTO, N.; PRASAD, A.; HASTINGS, J. L.; BHELLA, P. S.; SHIBATA, S.; PALMER, D.; LEVINE, B. D. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection faction. **American Heart Journal,** v.164, p. 869-877, 2012.

GEYER, H.; CARACCIOLO, G.; ABE, H.; WILANSKY, S. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. **Journal of the Amercian Society of Echocardiographic**, Dallas, v.23, n.4, p.351-369, 2010.

GIELEN, S.; LAUGHLIM, M. H.; O'CONEER, C.; DUNCKER, D. J. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. **Progress in Caridovascular Diseases**, p.347-355, 2015.

GHORAYED, N.; BATLOUNI, M.; PINTO, I. M. F.; DIOGUARDI, G. S. Hipertrofia Ventricular Esquerda do Atleta. Resposta adaptativa Fisiológica do Coração. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v.85 (3), p. 191-197, 2005.

HAACK, K. K. V.; ZUCKER, H.; Central mechanisms for exercise training-induced reduction in sympatho-excitation in chronic heart failure. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.** p.1-7, 2014.

HAGGSTROM, J.; DUELUND, P. H.; KVART, C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 5, p. 1209-1226, 2004.

HAGGSTROM, J.; KVART, C.; PEDERSEN, H. D. Acquired Valvular Heart Disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine***,* volume 2. 6th ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2005. p. 1022-1035.

HAMLIN, R. L. Geriatric heart diseases in dogs. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice,** v. 35, p. 597-615, 2005.

HASKELL W. L.; LEE I. M.; PATE R. R.; POWELL, K. E.; BLARI, S. N.; FRANKLIN, B. A.; MACERA, C. A.; HEATH, G. W.; THOMPSON, P. D.; BAUMAN, A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the american college of sports medicine and the american heart association. **Circulation**; vol.116, p.1081–93, 2007.

HAYKOWSKY, M. J.; LIANG Y.; PECHTER D.; A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training perfomed. **Journal of American College Cardiology**, v. 49, p. 2329-2336, 2007.

HENRIQUE, D. M. N.; REBOREDO, M. M.; CHAOUBAH, A.; DE PAULA, R. B. Treinamento aeróbico melhora a capacidade funcional de pacientes em hemodiálise crônica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.94, n.6, p.823-828, 2010.

HESPEL, P.; LIJNEN, P.; VAN HOOF, R.; FAGARD, R.; GOOSSEENS, W.; LISSENS, W.; MOERMAN, E.; AMERY, A. Effects of physical endurance training on the plasma reninangiotensin-aldosterone system in normal man. **The Journal of Endocrinology**, London, v. 116, n. 3, p. 443-449, 1988.

HUIKURI, H. V.; MAKIKALLIO, T.; AIRAKSINEN, K. E.; MITRANI, R.; CASTELLANOS, A.; MYERBURG, R. J. 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.

HULL, S. S.; VANOLI, E.; ADAMSON, P. B.; VERRIER, R. L.; FOREMANM R. D.; SCHWARTZ, P. J. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. **Circulation**, Baltimore, v. 90, n. 3, p. 548-552, 1994.

IELLAMO, F.; LEGRAMENTE, J. M.; MASSARO, M.; RAIMONDI, G.; GALANTE, A. Effects of residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. **Circulation**, Baltimore, v. 102, n. 21, p. 2588-2592, 2000.

KANNO, N.; KUSE, H.; KAWASAKI, M.; HARA, A.; KANO, R.; SASAKI, Y. Effects of pimobendan for mitral regurgitation in dogs. **Journal Veterinary Medicine Science**. v.69, n.4, p.373-377, 2007.

KETEYIAN, S. J.; BRAWNER, C. Execise training in patients with chronic heart failure. **Heart Failure Reviews**, Norwell, v. 3, n. 4, p. 273-281, 1999.

KLEIN, R. P. 1995. Avaliação clínica e contagem neuronal em gânglios nervosos cardíacos em cães experimentalmente infectados com *Trypanosoma cruzi*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP. 109p.

KITTLESON, M. D.; JOHNSON, L. E.; PION, P. D. Submaximal exercise testing using lactate threshold and venous oxygen tension as endpoints in normal dogs and dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 10, n. 1, p. 21-27, 1996.

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

KLEFENS, P. C. O. **O biplot na análise fatorial multivariada**. 2009. 102f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Piracicaba, 2009.

KLEIGER, R. E.; STEIN, P. K.; BIGGER, J. T. Heart rate variability: measurement and clinical utility**. Annals of Noninvasive Electrocardiology**, Armonk, v.10, n.1, p. 88-101, 2005.

LIMA, J. R. P.; OLIVEIRA, T. P.; FERREIRA-JUNIOR, A. J. Recuperação autonômica cardíaca pós-exercício: Revisão dos mecanismos autonômicos envolvidos e relevância clínica e desportiva. **Jornal Motricidade.** v.8. n.2. p. 419-430, 2012.

LARSEN, A. I.; AARSLAND, T.; KRISTIANSEN, M.; HAUGLAND, A.; DICKSTEIN, K. Assessing the effect of exercise training in men with heart failure: Comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols. **European Heart Journal**, London, v. 22, n. 8, p. 684-692, 2001.

LIJNEM, P.; HESPEL, P.; VAN OPPES, S.; FIOCCHI, R.; GOOSSENS, W.; VANDEN, E. E.; AMERY, A.. Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and serum enzyme concentrations in trained and sedentary men . **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 18, n. 2, p. 174-179, 1986.

LJUNGVALL, I.; HOGLUND, K.; CARNABUCI, C.; TIDHOLM, A.; HAGGSTROM, J. Assessment of Global and Regional Left Ventricular Volume and Shape by Real -Time 3-Dimensional Echocardiography in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.1036-1043, 2011.

LOMBARDI, F.; MALLIANI, A.; PAGANI, M.; CERUTTI, S.Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. **Cardiovascular Research**, London, v. 32, n. 2, p. 208-216, 1996.

LOPES, W. S.; CUMAN, R. K. N.; GUEDES, T. A.; ARAÚJO, S. M.; GOMES, M. L. Exercício aeróbico reduz a hipertensão arterial de mulheres com doença de chagas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.20, n.2, p. 131-136, 2014.

MAAIKE, G. J .G.; CEES, A. S.; HARRIETTE, F. V.; ARNOUD, V. D. L.; ARIE, C. M.; HEDDE, V. V.; JOHANNES, V. P.; HENK, J. V. E.; CAROLINE, M. H. B. L.; GER, V. J. C.; SOERESH, S.; MARTIN, J. S.; ERNEST, E. V. D. W. Effect of exercise training on automonic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. **Journal of Cardiac Failure.** v.13, n.4, p. 294-303, 2007.

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

MENEGHELO, R. S.; ARAUJO, C. G. S.; STEIN, R.; MASTROCOLLA, L. E.; ALBUQUERQUE, P. F.; SERRA, S. M. et al/SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.95. n.5, supl.1, p. 1-26, 2010.

MARKOS, F.; SNOW, H. M.; KIDD, C.; CONLON, K. Inhibition of neuronal nitric oxide reduces heart rate variability in the anesthetized dog. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 86, p. 539-541, 2001.

MEURS, K. M. Boxer dog cardiomyopathy: an update**. The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 5, p. 1235-1244, 2001.

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

NOBREGA, A. C. L. Fisiologia do exercício. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.13, n.4, p. 19-23, 2000.

NOGUEIRA, R. B.; CAVALCANTI, G. A. O. Eletrocardiografia contínua (Holter). In: MUZZI, R. A. L.; NOGUEIRA, R. B. **Cardiologia: métodos diagnósticos**

das afecções cardiovasculares em pequenos animais. Lavras: UFLA/FAEPE, p. 70-78, 2007.

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. **Veterinary Record.**, v. 170, n. 24, p. 622, 2012.

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).

OYAMA, M. A.; CHITTUR, S. V. Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, 1307–1318, 2006.

PARKES, D. G.; MAY, C. N. Urocortin: a novel player in cardiac control. **News in Physiological Sciences**, Bethesda, v. 15, p.264-268, 2000.

PASCON, J. P. E. Estudo da Variabilidade da frequência cardíaca em cães. 2009. 112 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2009.

PERDERSEN, H. D. Diagnostico de la enfermidad de la valvula mixomatosa canina. **Walthan Focus**, Leicestershire. v.10, n.1, p.3-9, 2000.

PELLEGRINO, F. J.; RISSO, A.; RELLING, A. E.; BLANCO, P. G.; ARIAS, D. O.; CORRADA, Y. Effect of Tradmill Training on Cardiac Size, Heart Rate and Muscle Mass in Healthy Dogs. **Journal of Veterinary Advances,** v.4 (9), p. 686-690, 2014.

PERK, G., TUNICK, P. A.; KRONZON, I. Non-Doppler two-dimensional *strain* imaging by echocardiography-from technical considerations to clinical applications.**Journal of the Amercian Society of Echocardiographic.** Morrisville, v.20, n.03, p.234-243, 2007.

PEREIRA, E. Z. Contribuição das eletrocardiografias convencional, holter e de alta resolução no diagnóstico da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo

direito dos cães da raça Boxer. 2011. 50 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2011.

PEREIRA, E. Z. Parâmetros ecocardiográficos e variabilidade da frequência cardíaca em fêmeas caninas com sepse de ocorrência natural devido à piometra e suas correlações com valores séricos de TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10 e proteína C reativa . 2015. 83 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2015.

PETRIC, A. D.; Myxomatous mitral valve disease in dogs – an update and perspectives. **Macedonian Veterinary Review**. v.38, n.01, p. 1-8, 2015.

PHILLIPS, S. A.; VUCKOVIC , K., CAHALIN L. P.; BAYNARD, T.; Defining the System: Contributors to Exercise Limitations in Heart Failure. **Heart failure clinics,** v. 11, p. 1-16, 2015.

PICCIONE, G.; CASELLA, S.; PANZERA, M.; GIANNETTO, C.; FAZIO, F. Effect of Moderate Treadmill Exercise on Some Physiological Parameters in Untrained Beagle Dogs. **Experimental Animals**. V. 61. n. 5, p.511-515, 2012.

PIEPOLI, M. F.; CONRAADS, V.; CORAA, U.; DICKSTEIN, K.; FRANCIS, D. P.; JAARSMA, T.; MCMURRAY, J.; POIESKE, B.; PIOTROWICZ, E.; SCHMID, J. P.; ANKER, S. D.; SOLAL, A. C.; FILIPPATOS, G. S.; HOES, A. W.; GIELEN, S.; GIANUZZI, P.; PONIKOWSKI, P. P. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the heart failure association and the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation. **European Journal Heart Failure** Volume 13, p. 347–357, 2011.

RODRIGUES, A. C. T.; COSTA, J. M.; ALVES, G. B.; SILVA, D. F.; PICARD, M. H.; ANDRADE, J. L.; MATHIAS, W.; NEGRÃO, C. E. Left ventricular function after exercise training in young men. **The American Journal of Cardiology,** v.97, p. 1089-1092, 2006.

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

ROVIRA, S.; MUNOZ, A.; BENITO, M.; Effect of exercise on physiological, blood and endocrine parameters in search and rescue-trained dogs. **Veterinarni Medicina**. v.5, n. 6, 333-346, 2008.

SANTOS, M. M. Efeito do tratamento com benazepril e caverdilol administrado de forma isolada e em associação com treinamento físico supervisionado sobre a evolução clínica de cães com insuficiência mitral crônica naturalmente adquirida. 2007. 153f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo, 2007.

SAÑUDO, B.; ALFONSO-ROSA, R. M.; POZO-CRUZ, J.; POSO-CRUZ, J.; POZO-CRUZ, B. Influência do nível de atividade física sobre a aptidão física e qualidade de vida relacionada à saúde em idosos portadores ou não de diabetes *mellitus* tipo 2. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.19, n.6, p. 410-414, 2013.

SESSA, W. C.; PRITCHARD, K.; SEYEDI, N.; WANG, J.; HINTZE, T. H. Chronic exercise in dogs increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. **Circulation Research**, Baltimore, v. 74, n. 2, p. 349-353, 1994.

SHEPHARD, R.J.; BALADY, G.J. Exercise as cardiovascular therapy. **Circulation**, Baltimore, v. 99, n. 7, p. 963-972, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. **ArquivosBrasileiros de Cardiologia**, v.100, n.1, n.2, p.1-41, 2013.

SILVA-FILHO, J. C. Lactato sanguíneo em cães com insuficiência cardíaca congestiva decorrente de degeneração valvular mitral. 2014. 67 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2014.

SISSON, D.D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 5, p. 1105-1126, 2004.

SISSON, D.D. Pathophysiology of Heart Failure. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010. p. 1143-1159.

STEIN, P. K.; BOSNER, M. S.; KLEIGER, R. E.; CONGER, B. M. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. **American Heart Journal**. New York, v.127, p. 1376-1381, 1994.

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

STEPIEN, R. L.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D.; OLSON, J. Effect of endurance training on cardiac morphology in Alsakan sled dogs. **Journal of Applied Physiology,** v. 85, p. 1368-1375, 1998.

SULLIVAN, M. J.; HIGGINBOTHAM, M. B.; COBB, R. R. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. **Circulation**, Baltimore, v. 79, n. 2, p. 324-329, 1989.

TESHIMA, K.; ASANO, K.; SASAKI, Y.; KATO, Y.; KUTARA, K.; EDAMURA, K.; HASEGAWA, A.; TANAKA, S. Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in heathy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation. **Journal Veterinary Medicine Science**, v.67, n.12, p.1207-1215, 2005.

TIDHOLM. A.; LJUNGVALL, I.; HOGLUND, K.; WESTLING, A. B.; HAGGSTROM, J. Tissue Doppler and *strain* imaging in dogs with myxomatous mitral valve disease in diferente stages of congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Lawrence, v.23, n.06, p.1197-1207, 2009.

TIMBLE, M. A.; HSU, S.; ADAMS, D.; SAMSA, G.; KRAUS, W.; DOUGLAS, P. Speckle tracking strin echocardiography quantifies diastolic function and its improvement with exercise training. **Journal of Cardiac Failure.** v.14, n.6, 2008.

VANDERLEI, L.C.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M.F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**. v. 24, p. 205-217, 2009.

WARE, W. A. Doença valvar e endocárdica adquiridas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Elsevier, 2006. p.135-146.

WATANABE, A. M.; MCCONNAUGHEY, M. M.; STRAWBRIDGE, R. A.; FLEMING, J. W.; JONES, L. R.; BESCH, H. R. Muscarinic cholinergic receptor modulation of beta-adrenergic receptor affinity for catecholamines. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 253, n. 14, p. 4833-4836, 1978.

WYATT, H. L.; MITCHELL, J. H. Influences of Physical Training on the Heart of Dogs. **Circulation Research**, v. 35, p.883-889, 1974.

YAMAKI, F. L.; SOARES, E. C.; PEREIRA, G. G.; OLIVEIRA, V. M. C.; LARSSON, M. H. M. A. Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial por 24-horas em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.59, n.6, p. 1417-1424, 2007.

YAMATO, R.J. Avaliação ecocardiográfica com “Doppler” tecidual, “Strain rate” e “Strain” de cães da raça Golden retriever com distrofia muscular (GRMD). 2008. 94f. **Tese** (Doutorado em Clínica Médica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Nitric oxide, cardiovascular disease and physical exercise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Belo Horizonte, v. 87, p.e227-e233, 2006.

ZOIS N. F.;.MOESGAARD S. G.; KJERLGAARD-HANSEN, M.; RASMUSSEN, C. E.; FALK, T.; FOSSING C.; HAGGSTROM J.; PEDERSEN, H. D.; OLSEN, L. H. Circulating cytokine concentrations in dogs with different degrees of myxomatous mitral valve disease. **The Veterinary Journal.** v.192, p.106–111, 2012.