

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO CARDIOLÓGICO EXPLORATÓRIO DE CÃES
ACOMETIDOS POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CONGESTIVA, DA CLASSE II, POR DEGENERAÇÃO
MIXOMATOSA MITRAL (ISACHC)**

Roberto Andrés Navarrete Ampuero

Médico Veterinário

Jaboticabal-SP-Brasil

2017

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO CARDIOLÓGICO EXPLORATÓRIO DE CÃES
ACOMETIDOS POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CONGESTIVA, DA CLASSE II, POR DEGENERAÇÃO
MIXOMATOSA MITRAL (ISACHC)**

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

**Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias - Unesp,
Campus Jaboticabal, como parte das
exigências para obtenção do título de
Doutor em Medicina Veterinária (Clínica
Médica Veterinária).**

Jaboticabal-SP-Brasil

2017

Navarrete, Roberto Andrés
N321e Estudo cardiológico exploratório de cães acometidos por
insuficiência cardíaca congestiva, da classe II, por degeneração
mixomatosa mitral (ISACHC) / Roberto Andrés Navarrete. – –
Jaboticabal, 2017
vii, 41 p. : il. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, 2017
Orientador: Aparecido Antonio Camacho
Banca examinadora: Evandro Zacché Pereira, Maria Lucia
Gomes Lourenço, Antonio Sergio Ferraudó, Aureo Evangelista
Santana
Bibliografia

1. Análise de agrupamentos. 2. Fatores. 3. Endocardiose. 4.
Subclasse. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias.

CDU 619:616.12:636.7

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

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: ESTUDO CARDIOLÓGICO EXPLORATÓRIO DE CÃES ACOMETIDOS POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA, DA CLASSE II, POR DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA MITRAL (ISACHC)

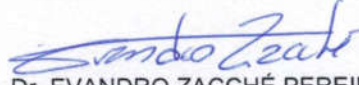
AUTOR: ROBERTO ANDRES NAVARRETE AMPUERO

ORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em MEDICINA VETERINÁRIA, área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. APARECIDO ANTONIO CAMACHO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



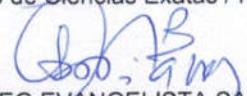
Dr. EVANDRO ZACCHÉ PEREIRA
Médico Veterinário Autônomo / Vitória/ES



Profa. Dra. MARIA LUCIA GOMES LOURENÇO
Departamento de Clínica Veterinária / Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu - UNESP



Prof. Dr. ANTONIO SÉRGIO FERRAUDO
Departamento de Ciências Exatas / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. AUREO EVANGELISTA SANTANA
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 31 de março de 2017.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Roberto Andrés Navarrete Ampuero - Nasceu em Santiago -Chile o dia 17 de julho de 1980. Filho de César Navarrete Tamayo e Amalia Ampuero Osorio. Formou-se como Técnico Químico em 1998 no Colégio Técnico de Ciência e Tecnologia EX-A112, Santiago -Chile. Desempenhando a função de analista de controle de qualidade na área química, fundição e metalúrgica. Ingressou no curso de medicina veterinária na Faculdade de Medicina Veterinária e pecuárias, Universidade do Chile em 2002 e graduou-se com distinção máxima em 2007. Executou monitoria na área de Anatomia Veterinária e projetos de extensão no departamento de Anatomia e Morfologia Animal nos anos 2006 a 2010. Efetuou trabalho de conclusão de curso na Faculdade de Medicina da Universidade de Chile, laboratório de fisiopatologia, na área de estresse oxidativo cardiovascular. Experiência médica veterinária em clínica particular, Santiago -Chile. Concluiu mestrado em Clínica Médica Veterinária FCAV/UNESP, São Paulo, Brasil entre 2011 a 2013. Realizou monitoria na disciplina de Anatomia Veterinária do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal FCAV/UNESP entre os anos 2012 e 2016. Atualmente é doutorando no programa na Clínica Médica Veterinária FCAV/UNESP e membro do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário, “Governador Laudo Natel” supracitada instituição.

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

Aos meus colegas da cardiologia, pela amizade, pelos ensinamentos e companheirismo.

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

SUMÁRIO

Página

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. CAPÍTULO 1 - Considerações gerais.....	1
1.1 Introdução.....	1
1.2 Objetivo Geral	2
1.3 Objetivos Específicos.....	2
1.4 Revisão de literatura.....	2
1.5 Referências.....	8
2. CAPÍTULO 2 - Subclassificação da insuficiência cardíaca congestiva em cães sintomáticos (classe II-ISACHC) com degeneração mixomatosa da valva mitral	
Resumo	12
Introdução.....	12
Material e Métodos	13
Resultados.....	15
Discussão	16
Conclusão.....	18
Referências	19
Apêndice.....	27
3. CAPÍTULO 3 - Subclassificação dos cães com insuficiência cardíaca congestiva (Classe II-ISACHC) por degeneração mixomatosa da valva mitral	
Resumo	28
Introdução.....	28
Material e Métodos	29
Resultados.....	30
Discussão	32
Conclusão.....	32
Referências	33
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o projeto intitulado "Estudo cardiológico aprofundado da classe 2 de cães com insuficiência cardíaca congestiva clínica por degeneração mixomatosa mitral", protocolo nº 1696/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 02 de março de 2017.

Vigência do Projeto	06/03/2017 a 01/05/2017
Espécie / Linhagem	<i>Canis Lupus familiaris</i> – várias raças
Nº de animais	50 aproximadamente
Peso / Idade	Maiores de 6 anos
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Animais atendidos normalmente no HV"GLN" – Unesp Jaboticabal.

Jaboticabal, 02 de março de 2017.


Profª Drª Lizandra Amoroso
Coordenadora – CEUA

ESTUDO CARDIOLÓGICO EXPLORATÓRIO DE CÃES ACOMEDITOS POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA, DA CLASSE II, POR DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA MITRAL (ISACHC)

RESUMO: Cães com degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) estadiados na classe II-ISACHC da insuficiência cardíaca congestiva apresentam diversas alterações dentro do estágio clínico. Evidenciando-se um ou mais sinais clínicos, aumento de câmaras cardíacas, alterações no ritmo e frequência cardíaca, bem como variabilidade da frequência cardíaca, relacionando-se ao maior ou menor predomínio do sistema nervoso autonômico parassimpático. O objetivo deste estudo foi determinar a possível existência de subclasses dentro da classe II e conhecer as variáveis que diferenciariam estas subclasses. Foram utilizadas vinte e duas variáveis na análise multivariada de 15 cães pertencentes à classe II-ISACHC da ICC. Por meio da análise de agrupamento pelo método hierárquico e não hierárquico, foram determinadas três subclasses excludentes (subclasse S1, subclasse S2 e subclasse S3). Foi possível relacionar a subclasse S1 com as variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (e.g. NNm, PNN>50%), a subclasse S3 com as variáveis de remodelamento cardíaco (e. g. AE/Ao, DIVEd/Ao, FE%) e a subclasse S2 com câmara ventricular direita (e.g. DIVDd/Ao). Posterior à análise exploratória de fatores foram determinados três fatores (PSNA, RCFS e VDST) que relacionam as variáveis incluídas em cada fator com as subclasses. O PSNA incluiu as variáveis de variabilidade da frequência cardíaca e frequência cardíaca, o RCFS incluiu as variáveis de remodelamento cardíaco e função sistólica e o VDST integra a câmara ventricular direita. A análise de variância dos fatores comparados por subclasses determinou que a subclasse S1 possui valores maiores do PSNA quando comparadas as subclasses S2 e S3. A subclasse S3 teve valores maiores do RCFS quando comparadas as subclasses S1 e S2. Por conseguinte, concluiu-se a existência de três subclasses diferentes (S1, S2 e S3) dentro da classe II da ICC de cães com DMVM, sendo diferenciadas por predomínio do sistema nervoso autonômico parassimpático e remodelamento cardíaco.

Palavras-chave: Análise de agrupamentos, Fatores, Endocardiose, Subclasse.

EXPLORATORY CARDIOLOGICAL STUDY OF DOGS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE (CLASS II) BY CHRONIC MYXOMATOUS MITRAL VALVE (ISACHC)

ABSTRACT: The dogs with myxomatous mitral valve degeneration (MMVD) staged in class II-ISACHC of congestive heart failure (CHF) have several changes within the clinical stage. Evidencing one more clinical signs, increased heart chambers, changes in heart rate and rhythm, changes in heart rate variability relating to the greater or lesser prevalence of the parasympathetic autonomic nervous system.

The objective of this study was to determine the possible existence of subclasses within class II and to know the variables that would differentiate these subclasses. Twenty-two variables were used in the multivariate analysis of 15 dogs, class II of CH. Using hierarchical and non-hierarchical clustering, three exclusive subclasses (S1, S2 and S3) were determined. It was possible to relate subclass S1 to heart rate variability variables (e.g. NNm, PNN>50%), subclass S3 with cardiac remodeling variables (e.g. LA/Ao, LVDd/Ao, EF%) and subclass S2 with right ventricular chamber (e.g. RVDd/Ao). After analysis of factors were determined three factors (PSNA, RCFS and VDST) that relate the variables with the subclasses. The PSNA included variables of heart rate and heart rate variability, the RCFS contained the variables of cardiac remodeling and systolic function and the VDST enclosed the right ventricular chamber. The analysis of variance of the factors compared by subclasses determined that subclass S1 has higher values of PSNA when compared to subclasses S2 and S3. The subclass S3 had higher values of RCFS when compared to subclasses S1 and S2.

Therefore, we concluded the existence of three different subclasses (S1, S2 and S3) within CHF class II-ISACHC. The subclasses are differentiated by predominance of the autonomic nervous system parasympathetic and cardiac remodeling.

Keywords: Analysis of clusters, Factors, Endocardiosis, Subclass.

1. CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 Introdução

A degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) é uma doença de caráter degenerativo, que afeta predominantemente os cães de pequeno a mediano porte com idade maior que seis anos. A DMVM é a doença cardíaca valvular de maior prevalência representando até 80% das doenças cardíacas nos cães. Desenvolve-se de forma crônica, com depósitos progressivos de tecido mixomatoso nos folhetos valvulares, relacionando-se diretamente com o grau de degeneração valvular.

A degeneração valvular provoca insuficiência da válvula mitral com regurgitação ventrículo-atrial de pouco manifesto. Na medida em que a válvula se degenera permite um refluxo cada vez maior, com maior quantidade de volume direcionando-se para o átrio esquerdo.

Esta regurgitação gera no tempo um aumento do volume da câmara atrial por dilatação. Posteriormente se afeta o ventrículo esquerdo, estendendo-se em direção no ventrículo direito. Observa-se um aumento da câmara ventricular em diástole, logo em sístole, conseqüentemente um aumento da espessura da parede livre e do septo interventricular.

O aumento da câmara atrial e com isso o afastamento das fibras musculares permite a ocorrência das arritmias supraventriculares (AS). Por aumento do volume da câmara ventricular e com isso as distensões das fibras musculares ventriculares aparecem focos ectópicos que podem gerar arritmias ventricular (AV) principalmente complexos ventriculares prematuros. Com a progressão da degeneração mixomatosa da válvula mitral ocorrem de arritmias ventriculares e supraventriculares, primeiramente de caráter leve e secundariamente de graus mais complexos. Por esse motivo em etapas avançadas da degeneração mitral, os pacientes precisam de tratamento antiarrítmico.

Cada cão que sofre desta degeneração valvular precisará, na medida em que a doença se desenvolve, da incorporação de uma série de medicamentos cardiovasculares (iECA, diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos positivos e antiarrítmicos) que controlam a ativação dos mecanismos compensatórios.

Um estudo aprofundado dos cães com degeneração mixomatosa da válvula mitral com evidencia de sinais clínicos classificados no grau de insuficiência cardíaca congestiva classe II permitiria determinar características diferentes nos dados clínicos, radiográficos, ecocardiográficos, eletrocardiográficos, entre outros que sugerem diferenças entre os cães dentro desta classe clínica. Este comportamento dos valores permitiria inferir que cada cão dentro do grupo classificado como classe II, poderia agrupa-se em subcategorias. A experiência clínica sugere um subgrupo de pacientes mais pertos da classificação inferior (ICC 1b), em um subgrupo de pacientes mais pertos da classificação superior (ICC 3a), e um subgrupos de pacientes entres estes dois subgrupos. Outorgando com isso uma melhor distribuição dos cães que sofrem de DMVM mitral com ICC clínica.

1.2 Objetivo Geral

Um estudo exploratório de cães pertencentes à classe II-ISACHC da insuficiência cardíaca congestiva, utilizando os métodos de diagnósticos disponíveis, como exames físico, ecocardiográfico e Holter-ECG poderiam proporcionar um método de subclassificação dos cães.

1.3 Objetivos Específicos

- I. Subclassificar os cães da classe II de ICC em subclasses.
- II. Esclarecer o comportamento das variáveis dos exames ecocardiográfico e Holter-ECG em cães com DMVM classe II de ICC.
- III. Obter índices que possam ser úteis para diferenciar cães pertencentes à classe II de ICC em subclasses.
- IV. Estabelecer o modelo de subclassificação da classe II de ICC.

1.4 Revisão de literatura

A degeneração mixomatosa da válvula mitral caracteriza-se pela perda da arquitetura valvular normal, sem reação inflamatória apreciável e substituição progressiva do tecido fibroso por tecido mixomatoso (MUCHA, 2007).

Dentre as cardiopatias valvulares adquiridas em cães, a degeneração mixomatosa crônica da valva mitral é a de maior prevalência (BRIGHT & MEARS,

1997) representando de 75% a 80% das doenças cardíacas desta espécie, afetando principalmente cães adultos em idade avançada (DETWEILER & PATTERSON; 1965; KEENE, 1988).

A degeneração avançada provoca espessamento e encurtamento dos folhetos valvulares, tornando-os suas margens nodulares e irregulares, permitindo a regurgitação sanguínea para os átrios durante a sístole ventricular, em decorrência da incompleta aposição dos folhetos parietal e septal (BORGENTHAGEN et al., 1977; KITTLESON, 1998). A regurgitação crônica promove dilatação do átrio esquerdo, indicando adaptação do coração ao refluxo mitral (BRAUNWALD, 1969). Na sequência, ocorre diminuição do rendimento cardíaco, resultando em queda da pressão arterial, ativando os mecanismos compensatórios (MASSO, 1984; GUYTON, 1986) como o sistema renina angiotensina aldosterona e o sistema nervoso simpático (SNYDER, 1991). Tudo isso, na fase inicial, ajuda a manter o débito cardíaco, mas, ao final, aumenta o trabalho cardíaco, o volume cardiovascular e a fração de regurgitação, resultando em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (MASON, 1984).

O átrio dilatado, como consequência da regurgitação crônica, pode desencadear arritmias supraventriculares, dentre elas as de origem atrial e juncional (BRUNDEL et al., 2005). Nesses casos, diagnosticam-se mais comumente as extrasístoles supraventriculares (ou complexos supraventriculares prematuros) e a taquicardia supraventricular (GUGLIELMINI et al., 2000). Cães com DMVM apresentam arritmias ventriculares durante toda a progressão da doença, sendo predominantes nos estágios pré-clínicos (classe 1a e classe 1b-ISACHC) quando comparadas com as de arritmias supraventriculares (NAVARRETE, 2013). Mecanismos propostos que explicam o presença de arritmias ventriculares em cães com DMVM incluem estimulação mecânica do endocárdio por prolapso valvular, tração cordal por movimento redundante dos folhetos, dilatação ventricular e estiramento com aumento da tensão da parede miocárdica (CROSARA, 2010).

Em virtude da expressiva predominância da lesão mitral, os sinais clínicos se desenvolvem de forma gradual à medida que a doença progride, sendo a tosse o mais evidente (MUZZI et al., 2000). Sendo a tosse o sinal clínico predominante na DMVM, também é predominante em doenças respiratórias como o colapso de

traqueal (ETTINGER et al., 2004) e bronquites crônica. Cães com ICC clínica (classe II-ISACHC), apresentaram tosse como o sinal clínico predominante, sendo o segundo sinal o cansaço e o terceiro a dispneia (NAVARRETE, 2013).

O diagnóstico da degeneração mixomatosa da válvula mitral fundamenta-se no exame físico, com ênfase na avaliação cardíaca, exames laboratoriais, radiográfico, eletrocardiográfico e ecodopplercardiográfico (MUCHA, 2007).

A ecocardiografia permite estabelecer uma relação entre os parâmetros quantitativos da função cardíaca e o estado clínico funcional de insuficiência cardíaca congestiva discreta, moderada e grave, enquadrando o paciente de acordo com a gravidade da doença (MUZZI et al., 2002). Estudo realizado em cães com a valvulopatia em questão, o tamanho atrial indexado pela aorta (AE/Ao), as variáveis do diâmetro interno do ventrículo esquerdo e da espessura septo interventricular em diástole e sístole (DIVEd, DIVEs, ESIVd e ESIVs), apresentam valores diferenciados entre as classes funcionais da ICC, podendo ser utilizadas como fatores prognósticos e na avaliação da eficácia dos protocolos terapêuticos utilizados (FRANCO et al., 2011). No trabalho realizado por Reynolds e colaboradores (2012) em 82 cães com DMVM, mostrou que o tamanho do ventrículo esquerdo (relação LVDd/Ao), que a relação AE/Ao, que o tamanho cardíaco vertebral (VHS), são parâmetros independentes de risco cardiovascular e propôs um limite de corte de insuficiência cardíaca congestiva em cães com DMVM.

A variabilidade da frequência cardíaca, determinada pelo Holter-ECG, na fase inicial da ICC, antes mesmo do aparecimento de quaisquer sinais, o controle autonômico do coração já se altera, devido ao aumento do tônus simpático e à diminuição do parassimpático. Dessa forma, a correta avaliação de alterações na VFC é um importante fator a ser considerado para diagnosticar a insuficiência cardíaca precocemente (TASK FORCE, 1996). As variáveis no domínio do tempo que mensuram a atividade parassimpática diminuem significativamente em cães com DMVM com sinais clínicos de insuficiência cardíaca. Sugere-se que a atenuação do sistema parassimpático e o realce do sistema simpático possa ser o fator inicial na DMVM em cães. O indicador pNN50% é sugerido como uma variável ótima para realçar as diferenças na VFC de cães com insuficiência cardíaca por DMVM (OLIVEIRA et al., 2012).

ANÁLISE DE AGRUPAMENTO

A análise de agrupamento é uma técnica que permite classificar (indivíduos ou objetos) em subgrupos excludentes. É um problema de otimização em que se pretende de uma forma geral maximizar a homogeneidade de objetos ou indivíduos dentro de grupos e maximizar a heterogeneidade entre os grupos. Usualmente, o interesse se volta para o agrupamento de objetos ou indivíduos semelhantes, em termos de suas características (variáveis) (FERRAUDO, 2014).

Muitos são os algoritmos desenvolvidos para análise de agrupamento e duas abordagens principais merecem atenção especial: métodos hierárquicos e métodos não hierárquicos. Os métodos hierárquicos começam por uma matriz de semelhança entre objetos e grupos e se formam a partir dos mais próximos por processos de aglomeração ou divisão produzindo uma estrutura de árvore denominada Dendograma (SNEATH & SOKAL, 1973; HAIR et al 2009).

Após a escolha das variáveis para o processamento da análise de agrupamento, três procedimentos devem ser realizados: padronização dos dados, escolha do coeficiente de semelhança e escolha da estratégia de agrupamento (HAIR et al., 2009).

Os métodos de agrupamento não hierárquicos não se baseiam na construção de árvore. Busca-se a melhor solução na formação de novos grupos. Este tipo de procedimento na formação de novos grupos é chamado de agrupamentos de novas-médias, e geralmente utilizam três abordagens para designar observações individuais aos agrupamentos (GREEN, 1978). Um procedimento utilizado por muitos pesquisadores é a utilização dos métodos hierárquicos em conjunto com os não hierárquicos. Um método hierárquico pode definir um número novo de grupos e detectar observações atípicas. Através das vantagens que os métodos hierárquicos possuem e da habilidade dos métodos não hierárquicos em refinar os resultados, pode-se chegar a resultados mais satisfatórios do que aquele feito por um método individualmente (Pohlmann 2012).

O homem em toda a sua existência sempre necessitou classificar objetos em grupos. A análise de agrupamento quer seja por métodos hierárquicos, ou não, fornece aos pesquisadores um método empírico e objetivo para realizar classificação de objetos em grupos. É uma poderosa ferramenta analítica aplicada em todas as

áreas do conhecimento. Quando utilizada com conhecimento, tem o potencial de revelar estruturas em banco de dados que não poderiam ser descobertas por outros meios (FERRAUDO, 2014).

ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS

Na década de 30, através de trabalhos desenvolvidos por Hotelling, tornou-se possível sua utilização em análises estatísticas de conjuntos de características para construir um novo conjunto de variáveis, menos numeroso que o original e que resumisse adequadamente a informação contida nas variáveis originais. A técnica busca reduzir o espaço de variáveis, criando eixos ortogonais que são combinações lineares das variáveis originais (FERRAUDO, 2014).

É medido o poder de cada variável no seu respectivo componente, o que permite diminuir a estrutura de variáveis originais numa nova estrutura menor que a inicial. Análise de Componentes Principais (ACP) é executada com o objetivo de simplificar a descrição de um conjunto de variáveis inter-relacionadas. Cabe mencionar que os melhores resultados são obtidos quando as variáveis originais são altamente correlacionadas positiva ou negativamente. Se este for o caso é concebível que vinte ou mais variáveis possam ser adequadamente representadas por dois ou três componentes principais (Manly 2008).

A técnica pode ser entendida como um método de transformação das variáveis originais em novas variáveis não correlacionadas. Cada componente principal é uma combinação linear das variáveis originais. Uma medida da quantidade de informação explicada por cada componente principal é a sua variância. Por esta razão, os componentes principais são ordenados em ordem decrescente da sua variância, ou seja, o componente principal que contém mais informação é o primeiro, sendo o último àquele componente principal com menos informação.

Nem toda variável tem quantidade de informação relevante, podendo através da ACP selecionar aquelas que mais possuem quantidade de informação relevante. ACP é considerada uma técnica estatística exploratória utilizada na tentativa de compreender o inter-relacionamento entre as variáveis originais (FERRAUDO, 2014).

ANÁLISE DE FATORES

Análise de Fatores é uma técnica exploratória multivariada que permite relações entre um conjunto de variáveis a ser explicada em termos de um número limitado de novas variáveis, este último a ser assumido como sendo responsável pela covariação entre as variáveis observadas. A análise de fatores tem muita semelhança com a análise de componentes principais. A diferença importante entre ambas, radica que a análise de fatores se fundamenta em um modelo estatístico particular, sendo utilizada para analisar inter-relações contidas em grupos variáveis, bem como explicar estas variáveis em termos de índices ou fatores com uma perda mínima de informação (Ferraudo 2014).

Dentre as diversas técnicas disponíveis para a extração de fatores, foi utilizada a ACP (BEZERRA, 2012), calculado a partir da matriz de correlação entre as variáveis. O primeiro fator extraído da matriz é a combinação linear das variáveis originais, que representa o máximo de variação contida nas amostras quanto possível. O segundo fator é a segunda função linear das variáveis originais, e que representa a maior parte da variabilidade restante, e assim por diante. Os fatores são independentes um do outro, não têm unidades e as variáveis são padronizadas (distribuição normal, média = 0, variância= 1). Os coeficientes das funções lineares que definem os fatores são utilizados para interpretar o seu significado, utilizando o sinal e o tamanho relativo dos coeficientes como uma indicação do peso a ser colocado sobre cada uma das variáveis.

1.5 REFERÊNCIAS

BOON, J. A. Manual of veterinary echocardiography, 2° ed., Wiley-Blackwell, p. 248, 2011.

BORGENHAGEN, D. M.; SERUR, J. R.; GORLIN, R.; ADAMS, D.; SONNEBLICK, E. H. The effects of left ventricular load and contractility on mitral regurgitant orifice size and flow in the dog. *Circulation, Dallas*, v. 56, n. 1, p. 106-13, 1977.

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

BRIGHT, J. M.; MEARS, E. Chronic heart disease and its management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 27, p. 1305-1329, 1997.

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

BUCHANAN, J. W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 206, n. 2, p. 194-199, 1995.

BEZERRA, F. A. Análise Fatorial. In: CORRAR, L.J.; PAULO, E.; DIAS, J. M. Análise Multivariada: para os cursos de administração, ciências contábeis e economia. 1. Ed. São Paulo: Atlas, p. 73 -129, 2012.

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

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

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

ETTINGER, S. J.; KANTROWITZ, B.; BRAYLEY, K. Doenças da Traqueia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, p. 1096-1112, 2004.

FERRAUDO, A. S. *Técnicas de Análise Multivariada- uma introdução*. UNESP, Jaboticabal, São Paulo, 76 p, 2014.

FRANCO, R., CHAMPION, T., PASCON, J., NETO, G., JUNIOR, D., CAMACHO, A. Utilização do maleato de enalapril, furosemida, espironolactona e suas associações em cães com doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral. *Ars Veterinaria*, v.27, n.2, p,85-93, 2011.

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

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

GREEN, P.E. *Analysing Multivariate Data*. Hinsdale, Ill: Holt, Rinehart & Winston, 1978.

HAIR, J. F.; BLACK, W. C.; BABIN, B. J.; ANDERSON, R. E. Análise de Agrupamento. In: HAIR, J.F. et. al. *Análise Multivariada de Dados*, 6 Ed. Bookman, p. 427-481, 2009.

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

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

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

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

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

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

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

NAVARRETE, R. A. Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral. 2013. 70f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2013.

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

OYAMA, M. A. Advances in echocardiography. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v 34, n 5, p. 1083-1104, 2004.

POHLMANN, M.C. Análise de Conglomerados. CORRAR, L.J., PAULO, E., DIAS, J. M. Análise Multivariada: para os cursos de administração, ciências contábeis e economia. 1. Ed. São Paulo: Atlas, p. 324-387, 2012.

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

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

SNEATH, P. H. A.; SOKAL, R. R. Numerical taxonomy. San Francisco: W. H. Freeman and Company, p. 549, 1973.

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

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

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

2. CAPÍTULO 2 - Subclassificação da insuficiência cardíaca congestiva em cães sintomáticos (classe II-ISACHC) com degeneração mixomatosa da valva mitral

Roberto A. Navarrete^{1*}, Antonio S. Ferraudo², Aparecido A. Camacho³

¹Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV-UNESP, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n 14884-900, São Paulo, Brasil. *Autor para correspondência: robertoampuero@hotmail.com.

²Professor Doutor, Departamento de Ciências Exatas, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV-UNESP, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n 14884-900, São Paulo, Brasil.

³Professor Titular, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV-UNESP, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n 14884-900, São Paulo, Brasil.

RESUMO. - Cães com degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) estadiados na classe II-ISACHC da insuficiência cardíaca congestiva apresentam diversas alterações. Evidenciando-se um ou mais sinais clínicos, aumento de câmaras cardíacas, alterações no ritmo e frequência cardíaca, bem como variabilidade da frequência cardíaca, relacionando-se ao maior ou menor predomínio do sistema nervoso autônomo parassimpático.

Portanto, o objetivo deste estudo observacional prospectivo foi determinar a possível existência de subclasses dentro da classe II e conhecer as variáveis que diferenciariam estas subclasses.

Foram utilizadas vinte e duas variáveis, sendo formadas por dados clínicos, ecocardiográficos e do exame Holter-ECG de 15 cães pertencentes a classe II-ISACHC da ICC. Por meio da análise de agrupamento pelo método hierárquico e não hierárquico, foram determinadas três subclasses excludentes (subclasse S1, subclasse S2 e subclasse S3). Com ajuda da análise de componentes principais e utilizando os dois primeiros componentes principais (PSNA e RCFS) foram determinadas as variáveis que se relacionam com as três subclasses. Foi possível relacionar a subclasse S1 com as variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (e.g. NNm, PNN>50%), a subclasse S3 com as variáveis de remodelamento cardíaco (e.g. AE/Ao, DIVED/Ao, FE) e a subclasse S2 com câmara ventricular direita (e.g. DIVDd/Ao). A análise exploratória de fatores identificou três fatores (PSNA, RCFS e VDST) que relacionam as variáveis incluídas em cada fator com as subclasses. O PSNA incluiu as variáveis de variabilidade da frequência cardíaca e frequência cardíaca, enquanto o RCFS incluiu as variáveis de remodelamento cardíaco e função sistólica e o VDST integra a câmara ventricular direita. A análise de variância dos fatores comparados por subclasses determinou que a subclasse S1 possui valores maiores do PSNA (indicando maior predomínio do sistema nervoso autônomo parassimpático) quando comparadas as subclasses S2 e S3. A subclasse S3 apresentou valores maiores do RCFS (maior remodelamento cardíaco e função sistólica) quando comparadas as subclasses S1 e S2.

Desta forma, concluiu-se a existência de três subclasses diferentes (S1, S2 e S3) dentro da classe II da ICC de cães com DMVM, sendo diferenciadas por predomínio do sistema nervoso autônomo parassimpático e remodelamento cardíaco.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Análise de agrupamentos, Endocardiose, Análise de Fatores.

INTRODUÇÃO

A degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) é uma doença de caráter degenerativo, que afeta predominantemente os cães de pequeno a mediano porte com idade superior aos seis anos sendo mais prevalente em populações de cães geriátricos. Pode estar associada à degeneração mixomatosa da válvula tricúspide em 33% dos casos (Abbott 2002).

A DMVM provoca espessamento e aposição incompleta dos folhetos da válvula durante a sístole com regurgitação mitral secundária (Chetboul & Tissier 2012). Com o avanço da degeneração mixomatosa valvular o refluxo mitral aumenta em volume direcionando-se para o átrio esquerdo. Esta regurgitação gera junto com a ativação dos mecanismos compensatórios (e.g. sistema autônomo simpático, SRAA),

aumento gradativo da pressão atrial esquerda e alongamento do átrio esquerdo, sobrecarga do volume ventricular esquerdo (dilatação diastólica), hipercinesia septal, aumento da espessura da parede livre e do septo interventricular (Kienle & Thomas 2004; Kittleson 2006), associado ou não ao aumento da frequência cardíaca, ativação do sistema nervoso autonômico simpático e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca. O sistema nervoso autônomo do coração de pacientes saudáveis é predominantemente influenciado pelo tono parassimpático e evidenciado com maior variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e menor frequência cardíaca. No entanto, com a instauração da insuficiência cardíaca congestiva por doença cardíaca, observa-se aumento do tono simpático e diminuição do tono parassimpático, resultando em elevação da frequência cardíaca e redução na VFC (Oliveira et al. 2012).

Os mecanismos compensatórios, na fase inicial, ajudam a manter o débito cardíaco, mas, ao final, aumentam o trabalho cardíaco, o volume cardiovascular e grau de refluxo, resultando em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Mason 1984). Os cães com DMVM estadiados na classe II da ICC são pacientes sintomáticos apresentando um conjunto de sinais clínicos (e. g. tosse, cansaço, dispneia, congestão venosa pulmonar) com remodelamento cardíaco evidenciado no aumento das câmaras cardíacas (átrio, ventrículo) e ativação do sistema autonômico simpático em resposta às demandas individuais. Em vista disso, pensar em caracterizar os cães da classe II em grupos com alterações comuns, permitiria uma melhor compreensão das alterações em questão permitindo uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais refinada.

Portanto, objetivou-se neste ensaio determinar a possível existência de subclasses dentro da classe II da ICC por DMVM, bem como conhecer as variáveis que diferenciariam estas subclasses e, por último, identificar os processos capazes de explicar o comportamento das variáveis.

MATERIAL E MÉTODOS

Os cães selecionados para o estudo observacional prospectivo foram atendidos junto ao Serviço de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário da FCAV-UNESP, São Paulo, Brasil. Foram selecionados 15 de 23 cães portadores de DMVM, classificados segundo o grau de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) classe II, proposto pelo *International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC)* (Fox 1999), de diferentes raças, machos e fêmeas, pequeno a médio porte, com idade entre sete e 14 anos e peso médio de $8,6 \pm 4,3$.

Os cães com DMVM foram classificados na classe II-ISACHC. Os critérios utilizados foram os seguintes: cães com sopro mitral, com sinais clínicos de tosse e/ou cansaço e/ou dispneia, ausência de edema pulmonar determinado na radiografia de tórax (LLD e DV), ausência de fibrilação atrial no ECG e/ou Holter-ECG, presença de remodelamento cardíaco determinado no exame ecocardiográfico pela relação AE/Ao maior a 1,8 e relação DIVEd/Ao maior a 1,9. Foram excluídos os cães com comorbidade à DMVM (3 cães; Tumor testicular, IRA, Bronquites crônica), com sinais clínicos de descompensação cardiovascular (2 cães), tratamento inadequado (2 cães), sinais radiográficos de edema pulmonar (1 cão).

Todos os cães foram diagnosticados, tratados e controlados de acordo com as diretrizes para o diagnóstico e tratamento de cães com DMVM (Atkins et al. 2009). Posterior a estas três etapas, os cães com DMVM classe II-ISACHC foram incluídos no estudo. Esta pesquisa foi realizada de acordo com os princípios éticos adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA, protocolo nº1696/17.

Exames

Os exames foram realizados em todos os cães recrutados para este estudo na seguinte ordem: exames físico, ecocardiográfico e Holter-ECG. Esta sequência foi adotada com o intuito de diminuir o efeito do estresse hospitalar no registro elétrico contínuo.

Exame clínico

O exame clínico foi utilizado com a finalidade de classificar os cães no estadiamento na classe II da ICC. A classe II-ISACHC define-se com presença de sinais clínicos, juntamente com alterações eletrocardiográficas, radiográficas e ecocardiográficas. O exame clínico também serviu de exame discriminante de inclusão e exclusão dos cães. Foi registrada a idade dos cães em anos, intensidade do

sopro cardíaco no foco mitral (SoproM) e/ou intensidade do sopro tricúspide (SoproT), graduados na escala de I a VI (Ware 2001).

Exame Ecocardiográfico

O exame ecocardiográfico também foi utilizado para estadiar os cães na classe II ICC. A ecocardiografia foi realizada com auxílio de ecocardiógrafo¹ equipado com transdutor multifrequencial (4-9 MHz). Os cães foram posicionados em decúbito lateral, utilizando-se a janela paraesternal direita e paraesternal esquerda para avaliação ecocardiográfica (Boom 2011).

As variáveis ecocardiográficas determinadas foram: relação átrio esquerdo indexado pelo diâmetro interno da artéria aorta (AE/Ao) determinada no corte transversal átrio esquerdo-aorta. Dimensão interna do ventrículo direito em diástole (DIVD), espessura do septo interventricular (ESIV), dimensão interna do ventrículo esquerdo (DIVE), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (EPVE), medidas calculadas em sístole (s) e diástole (d) mensuradas no corte transversal papilar, modo-M. As mensurações anteriormente determinadas foram indexadas pelo diâmetro interno da artéria aorta (Ao), reduzindo o efeito do peso dos cães nas mensurações das câmaras cardíacas (Boon 2011). Foram calculadas a fração de ejeção (FE) e a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEC) pelo método de Teichholz. No corte apical quatro câmaras, velocidade máxima do fluxo transmitral, calculando a relação entre velocidade máxima da onda E mitral e velocidade máxima da onda A mitral (E/A).

Eletrocardiografia Holter

Para o exame Holter-ECG, os eletrodos foram aderidos na pele do animal, na região torácica, conforme o manual Cardios² e Spier & Meurs 2004. A avaliação foi realizada na residência de cada paciente junto ao proprietário durante as 24 horas do registro. Os exames foram analisados pelo mesmo observador utilizando-se do programa computacional Cardios³. Cada exame Holter-ECG foi corrigido individualmente, corroborando a correta morfologia das ondas eletrocardiográficas (P, QRS, T), das arritmias cardíacas (supraventricular e ventricular) e dos artefatos. Este passo é fundamental para obter um registro confiável para a espécie canina.

As variáveis do exame Holter-ECG de interesse incluíram a frequência cardíaca média (FCm), número de complexos QRS (N°QRS), número de arritmias supraventriculares (N°AS), número de arritmias ventriculares (N°AV). As variáveis utilizadas para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram: média de todos os intervalos RR normais do exame (NNm), desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame (SDNN), média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos (SDNNid) e porcentagem de diferenças maiores que 50 milissegundos entre intervalos RR normais adjacentes (PNN>50%).

Análise Estatística

Foram utilizadas vinte e duas variáveis, sendo três variáveis extraídas do exame clínico (SoproM, SoproT e Idade), onze variáveis do exame ecocardiográfico (AE/Ao, E/A, DIVDd/Ao, ESIVd/Ao, DIVEd/Ao, EPVEd/Ao, ESIVs/Ao, DIVES/Ao, EPVES/Ao, FE, FEC) e oito variáveis determinadas no exame Holter-ECG (NNm, SDNN, SDNNid, PNN>50%, N°QRS, FCm, N°AS, N°AV).

Devido a estrutura de dependência contida no conjunto de variáveis, foram utilizadas técnicas estatísticas multivariadas. Primeiramente análise de agrupamentos pelo método hierárquico para determinar as subclasses; análise de agrupamento pelo método não hierárquico e análise de componentes principais para conhecer as variáveis que possivelmente diferenciariam estas subclasses, e análise exploratória de fatores para identificar os processos que explicariam o comportamento das variáveis que geraram subclassificação.

¹ Siemens ACUSON X300

² Instalação-Posicionamento dos Eletrodos. Cardios. Apêndice D.

³ CardioManager. CardioSmart® versão 5.0 professional CS 540. Cardio Sistemas Ltda.

Após a escolha das variáveis para a análise de agrupamento, três procedimentos foram realizados: padronização dos dados, utilização da distância euclidiana como coeficiente de semelhança para variáveis métricas e escolha da estratégia de agrupamento pelo Método de Ward. Posteriormente à análise hierárquica foi realizada a análise de agrupamento por método não hierárquico (Método K-médias) utilizando-se o número de grupos determinado na análise de agrupamento hierárquico. Foram determinadas as médias das variáveis por grupo e diferenças entre grupos pela análise de variância (ANOVA).

Em complemento, foi realizada a análise de componentes principais com a finalidade de obter a interação entre os cães e as variáveis latentes denominadas componentes principais (CP). O número de componentes principais determinados correspondeu aos dois primeiros autovalores denominados PSNA e RCFS. Foram projetados no gráfico Biplot os casos (subclasse) e as variáveis com a finalidade de aproximar os dados originais e realizar uma análise simultânea das relações entre os indivíduos e/ou variáveis.

Em terceiro lugar, foi realizada a análise exploratória de fatores com o intuito de determinar os processos que explicariam a variância total dos dados. Foram considerados autovalores maiores que uma unidade segundo o critério de Kaiser para obtenção do número Fatores (Fn). O método de rotação de fatores foi utilizado com o objetivo visualizar melhor e interpretar os processos.

Foram consideradas como relevantes as variáveis que apresentavam cargas com valor absoluto superior a 0,5. As diferenças dos Fatores (Fn) entre as subclasses determinadas pela análise de agrupamentos foram testadas com o Modelo Linear Geral (MLG) usando ANOVA. Diferenças significativas entre os grupos foram submetidas ao teste de comparações múltiplas de Tukey⁴.

RESULTADOS

Análise de Agrupamento

O Dendrograma da figura 1 mostra uma estrutura de grupos contendo três grupos (S1, S2, S3). Observe-se também que a subclasse S1 pode ser considerada mais específica do que as subclasses S2 e S3.

A análise de agrupamento pelo método não hierárquico apresentou os mesmos resultados quando processado para K=3 subclasses. Na figura 2 têm-se os valores das médias das variáveis e os resultados da ANOVA para cada variável em cada subclasse.

Na análise de variância foi observado diferenças significativas em seis variáveis do exame Holter-ECG relacionadas a VFC e FC (figura 2; letra h) e cinco variáveis do exame ecocardiográfico relacionadas a tamanho de câmaras cardíacas (figura 2; letra e) quando comparadas por subclasses. Observando-se no mesmo gráfico que a subclasse 3 possui maiores valores médios de tamanho de câmara (letra e) que as outras duas subclasses, e que a subclasse 1 possui valores diferentes nas médias das variáveis de VFC e FC (letra h) quando comparadas com a subclasse S2 e S3.

Análise de Componentes principais

Com ajuda dos dois primeiros componentes principais (PSNA e RCFS), extraídos na análise de componentes, foram plotados no gráfico Biplot as variáveis incluídas nos componentes principais e as subclasses, obtendo desta forma a distribuição das variáveis e das subclasses em único gráfico, podendo observar além disso a relação da subclasse com um grupo de variáveis contida nos componentes principais (figura 3). O PSNA se representa no eixo horizontal do gráfico Biplot e o RCFS no eixo vertical. O PSNA distribui a subclasse S1 na direita do gráfico e relaciona esta subclasse com as variáveis que determinam a VFC (NNm, SDNN, SDNNid, PNN>50% (valores maiores), no lado oposto da horizontal (PSNA negativos) se distribui a subclasse S2 relacionando a esta subclasse com as variáveis que representam a frequência cardíaca (FCm e N°QRS (valores maiores)). A subclasse S3, aproxima-se a S2, e se distribui principalmente no centro das duas subclasses descritas. Valores positivos e maiores que um no PSNA (PSNA >1,0) separa todos os cães da subclasse S1 e indica que eles possuem uma maior VFC que os cães da subclasse S3 e S2. Admitindo o critério de PSNA >1,0 se inclui também um cão da classe S3*,

4 Stat Soft, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 7.0. www.statsoft.com.

podendo argumentar que este cão tem valores maiores de VFC mais possui características predominantes da subclasse S3. O RCFS posiciona a subclasse 3 sobre o eixo horizontal (RCFS positivos e $>0,5$) e relaciona esta subclasse as variáveis que mensuram o tamanho cardíaco e função sistólica (AE/Ao, DIVEd/Ao, ESIVs/Ao, EPVEd/Ao, EPVEs/Ao, FEC, FE (valores maiores)). As subclasse S1 e S3 se distribuem em direção inferior a eixo horizontal (RCFS negativos), mantendo relação com as mesmas variáveis do tamanho cardíaco e função sistólica que neste caso por estar em sentido oposto no eixo vertical tem valores menores. A subclasse S2 relaciona-se também com três variáveis (DIVDd/Ao, SoproT e N°AV). Estas variáveis constituem o terceiro fator na análise de fatores.

Em relação as variáveis, elas dispõem desde o centro do gráfico em direção das extremidades, gerando um formato radial distribuição (Δ). Isto permite concluir que variáveis agrupadas e em direção comum possuam forte correlação entre elas, por exemplo: relação AE/Ao e intensidade do Sopro mitral (SoproM). No entanto, a distância de cada membro da subclasse (S) com a variável mais próxima os relaciona, indicando que essa variável contribui na separação por subclasse. Para compreender a melhor forma este princípio, observe-se no gráfico, um cão da subclasse S1 (S1*) próximo de NNm, SDNN e SDNNid, e um cão da subclasse S3 (S3*) próximo de EPVEd/Ao, EPVEs/Ao, FEC e FE.

Análise exploratória de Fatores

Foram determinados seis fatores (F1 até F6) na análise exploratória extraídos pelo método de componentes principais e admitindo o critério de Kaiser. Os fatores F4, F5, e F6 foram descartados por encerrarem apenas uma variável. Em vista disto, foram admitidos os primeiros três fatores (PSNA, RCFS, VDST).

O autovalor do primeiro fator (PSNA) obtido foi de 7,03, a proporção de variância retida pelo autovalor do primeiro fator é de aproximadamente 31,95%. Os três primeiros fatores conseguiram reter em conjunto 63,62% da variância total compartilhada. O primeiro fator (PSNA) recrutou 37,95% da variância total dos dados e representa o fator mais importante dos três fatores. O PSNA concentrou as seis variáveis do exame Holter-ECG (NNm, SDNN, SDNNid, PNN $>50\%$, N°QRS, FCm) e uma variável ecocardiográfica do ventrículo esquerdo indexadas pelo diâmetro interno da artéria aorta (DIVEs/Ao). O RCFS concentrou 19,17% da variância total dos dados e representa o segundo fator em importância sendo formado pela relação AE/Ao, pelas variáveis de morfologia do ventrículo esquerdo determinado na ecocardiografia corte transversal papilar indexadas pelo diâmetro interno da artéria aorta (DIVEd/Ao, EPVEd/Ao, ESIVs/Ao, EPVEs/Ao) e também por duas variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo (FEC, FE). O VDST concentrou 12,50% da variância total dos dados e representa o terceiro fator em importância na análise e está formado pela dimensão interna do ventrículo direito, intensidade do sopro da válvula tricúspide e número de arritmias ventriculares (DIVDd/Ao, SoproT e N°AV) (tabela 1).

Modelo Linear Geral

Foram comparadas as médias dos três fatores (PSNA, RCFS, VDST) extraídos pela análise exploratória de fatores entre as três subclasse (S1, S2, S3). Determinando assim, pela análise de variância, com posterior teste de comparações múltiplas (Tukey) diferenças significativas do PSNA e RCFS entre subclasse (tabela1; ANOVA*). A média do PSNA da subclasse S1 (1,14) foi maior quando comparados as medias do PSNA das subclasse S3 (-0,31) e S2 (-0,96). Na figura 4 mostra-se a distribuição do PSNA nas respectivas subclasse, interpretação das variáveis que compõem o fator e como essas variáveis se modificam quando mudam de subclasse. Em relação ao RCFS, a subclasse S3 (0,94) apresentou maior valor médio do fator quando comparados as subclasse S1 (-0,44) e S2 (-0,86). Interpretação das variáveis que compõem o RCFS e como essas variáveis modificam-se nas subclasse representam-se na figura 5.

DISCUSSÃO

As três subclasse excludentes dentro da classe II da ICC, foram determinadas utilizando a análise de agrupamentos ou clustering, que é uma técnica multivariada de interdependência que tem como objetivo agregar dados (neste caso cães) de modo que cada objeto (cão) é semelhante aos outros no agrupamento com base no conjunto de características escolhidas (vinte e duas variáveis descritas nos métodos). Assim, se a classificação for bem-sucedida, os objetos dentro do agrupamento estarão próximos

e os objetos diferentes estarão distantes quando representados graficamente numa estrutura de árvore denominada Dendrograma (Hair et al 2009). O Dendrograma resultante da análise mostrou três subclasses excludentes e optamos pela distância de ligação (DL=9) como corte dentro do Dendrograma para identificá-las como três grupos disjuntos. Embora, Albuquerque e colaboradores (2006) manifestem que de forma geral, os Dendrogramas apresentam uma estrutura de agrupamentos de objetos homogêneos, os indivíduos que estão dentro de um mesmo grupo podem ser agrupados em outra ordem, quando se mudam os métodos de agrupamento (e.g. ligação simples, ligação completa, método de Ward) e menciona também que não existiria um critério objetivo para determinar o ponto de corte no Dendrograma, sendo ele adotado pelo pesquisador.

Uma abordagem recomendada é usar os métodos hierárquico e não hierárquico em conjunto. Primeiro, uma técnica hierárquica pode estabelecer o número de grupos, traçar o perfil dos grupos e identificar dados suspeitos. Neste sentido, as vantagens dos métodos hierárquicos são complementadas pela habilidade dos métodos não hierárquicos para afinar ou depurar os resultados (Pohlmann 2012) seguindo este princípio foram incorporadas ambas técnicas na análise de agrupamento, evitando desta forma estabelecer grupos tendenciosos baseados na experiência clínica dos pesquisadores com cães com ICC clínica por DMVM.

Posterior a análise de agrupamento pelo método não hierárquico, foram observadas diferenças significativas no 50% das variáveis originais (11/22), podendo concluir neste ponto que existem variáveis associadas ao tamanho de câmaras cardíacas e variáveis relacionadas a VFC e FC, sendo elas diferentes em pelo menos dois subclasses. Esta significância nos mostra quais variáveis diferem, mas nos impossibilita determinar a interação com as subclasses e ainda menos poder determinar a associação entre estas variáveis. A análise de componentes principais tem como objetivo reduzir a informação contida nas variáveis originais obtendo novas variáveis (CP) e permite relacionar os casos (as subclasses) com os CP chegando a conclusões diferentes quando os componentes principais aumentam ou diminuem no gráfico Biplot. Para a análise de componentes principais, cabe mencionar que os melhores resultados são obtidos quando as variáveis originais são altamente correlacionadas positiva ou negativamente. Se este for o caso é concebível que vinte ou mais variáveis possam ser adequadamente representadas por dois ou três componentes principais (Manly 2008). Neste estudo, a análise de componentes principais utilizou os dois primeiros componentes que em conjunto resumem 51,1% da variância total dos dados.

Os três fatores determinados na análise exploratória de fatores representam três processos, que explicam majoritariamente a distribuição da variância total dos dados. Para favorecer a compreensão na análise dos processos, cada fator foi interpretado pelas características inclusas no fator. O primeiro fator é de maior importância porque recruta a maior porcentagem da variância explicada, o segundo fator é o segundo em importância e assim por diante. Este primeiro fator inclui quatro variáveis com correlação positiva e três variáveis com correlação negativa em relação ao fator (tabela 1). E dizer, cães com valores positivos no PSNA apresentaram valores maiores de NNm, SDNNid, SDNN, PNN>50%, e cães com valores negativos no PSNA exibiram valores maiores de FCm e N°QRS. As quatro primeiras variáveis representam em conjunto a variabilidade da frequência cardíaca, e quando elas aumentam expressam maior VFC, relacionando-se com o predomínio do sistema autônomo parassimpático. Este comportamento foi observado por Oliveira et al. (2012) em cães com DMVM classificados por estágio de ICC. Sendo que os estágios iniciais de ICC (classe 1) possuem maior VFC e valores maiores de PNN>50%, indicando de esta forma uma maior atividade parassimpática em comparação ao sistema autonômico simpático em cães com ICC leve. Em contrapartida, um aumento na frequência média (FCm) relaciona-se com ativação do sistema autonômico simpático. Foi descrito por Crosara et al. (2010) um aumento da FCm em cães com DMVM no estágio clínico (FCm=122 bpm; classe II e classe 3) quando comparados com o estágio subclínicos (FCm= 88,5; classe 1) utilizando o exame Holter-ECG. Sugere-se que a atenuação do sistema nervoso parassimpático e a ativação do sistema nervoso simpático possam ser fatores determinantes no desenvolvimento da ICC em cães. A análise de variância do PSNA entre as subclasses determinou diferenças significativas da subclasse S1 quando comparadas as subclasses S2 e S3 (tabela 1; $p=0,0002$). A figura 4 mostra as médias e erro padrão por subclasses e no retângulo adjacente foi calculada a média de cada variável que compõe o PSNA. Para facilitar o entendimento do PSNA, foram analisadas só duas variáveis deste retângulo (PNN>50% e FCm). A subclasse S1 apresentou valores de PNN>50%= 70,6 e FCm= 81,4 bpm, a subclasse S2 (47,9 e 115,8 bpm) e a subclasse S3 (23,4 e 130,3 bpm). Esta distribuição

permitiu perceber claramente que a subclasse S1 se diferencia das outras duas subclasses por ter maior VFC e menor FC, inferindo-se maior predomínio do sistema autônomo parassimpático.

O segundo fator incluiu sete variáveis com correlação positiva. Sendo cinco delas referentes a medidas de tamanho do coração (AE/Ao, DIVEd/Ao, EPVEd/Ao, ESIVs/Ao, EPVEs/Ao) e duas variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo (FEC e FE). Cães com valores positivos do RCFS apresentam valores maiores nas medidas do tamanho cardíaco e função sistólica, e cães com valores negativos do RCFS possuem valores menores de tamanho cardíaco e função (figura 3: RCFS positivos e $>0,5$). Este segundo fator corresponde ao remodelamento cardíaco atrial e ventricular, que por aumento da pré-carga e como consequência da ativação dos mecanismos compensatórios (e. g. sistema renina angiotensina aldosterona) aumenta com a progressão da DMVM. Em um estudo ecocardiográfico seriado, com intervalo de seis meses, realizado em 242 cães com DMVM, detectou-se incremento do DIVEd, DIVEs e relação AE/Ao com a progressão da doença valvular (Hezzell et al. 2012). Franco et al. (2011) determinaram que as variáveis do tamanho cardíaco (DIVEd, DIVEs, ESIVd e ESIVs) apresentam valores diferenciados entre as classes da ICC, podendo ser utilizadas como fatores prognósticos e na avaliação da eficácia dos protocolos terapêuticos. Este segundo processo também inclui a fração de encurtamento (FEC) e a fração de ejeção (FE). A fração de encurtamento de cães com DMVM aumenta na medida em que ICC se desenvolve, efeito provavelmente gerado pelo aumento na distensão ventricular esquerda (mecanismo de Frank-Starling), caracterizada por um estado hiperdinâmico do ventrículo esquerdo com elevação da fração de encurtamento e fração de ejeção devido à combinação de sobrecarga de volume, aumento da pós-carga e aumento do tônus simpático (Chetboul & Tissier 2012). A comparação do RCFS por subclasse mostrou que o valor médio da subclasse 3 é maior que o valor médio do fator da subclasse S1 e S2 (tabela 1; $p=0,0017$). A figura 5 mostra esta distribuição, igual ao caso anterior, onde o retângulo adjacente singulariza o valor médio de cada variável inclusa no RCFS. Para facilitar o entendimento do RCFS, foram analisadas três variáveis deste retângulo (AE/Ao, DIVEd/Ao, FE). A subclasse S3 apresenta valores de AE/Ao= 2,63, DIVEd/Ao= 2,97 e FE= 77,8%, a subclasse S1 (1,84; 2,01 e 78%) e a subclasse S2 (2,12; 2,36 e 70%). Esta distribuição permite depreender que a subclasse S3 se diferencia das outras duas subclasses por ter maior tamanho cardíaco.

A vantagem de realizar esta subclassificação radicaria em que cada cão classificado atualmente na classe II (ISACHC) seja melhor avaliado, seja melhor controlado e tratado em relação a subclasse na qual ele pertence, deixando de lado o tratamento geral da classe, e começando o tratamento individualizado dos cães que pertencem a classe II da ICC por DMVM.

CONCLUSÃO

Posterior à análise estatística multivariada utilizando as vinte e duas variáveis descritas, concluiu-se a existência de três subclasses diferentes (subclasses S1, S2 e S3) dentro da classe II da ICC de cães com DMVM proposta pela ISACHC. A subclasse S1 diferencia-se por maior predomínio autonômico parassimpático (maior VFC e menor FC média) e menor remodelamento cardíaco, inferindo-se por isto, que a subclasse S1 poderia ser uma subclasse mais próxima da classe 1b (ISACHC), e ser considerada como uma subclasse inicial dentro da classe II da ICC (Apêndice; Figura 1). Em contrapartida, a subclasse S3 diferencia-se por possuir um remodelamento cardíaco mais acentuado e ter menor predomínio autonômico parassimpático, inferindo que neste caso a subclasse S3 estaria mais próxima da classe 3a (ISACHC), podendo ser considerada uma subclasse avançada dentro da classe II. Por último, a subclasse S2 caracteriza-se por menor remodelamento cardíaco e menor predomínio autonômico parassimpático, considerando-se uma subclasse intermediária entre a subclasse S1 e subclasse S3.

Agradecimentos

Aos Médicos Veterinários e Funcionários do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” FCAV/UNESP. Agradecimentos especiais aos proprietários dos cães que participaram neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque M. A. D., Ferreira R. L. C., Silva J. A. A. D., Santos E. D. S., Stosic B., Souza, A. L. D. Stability in cluster analysis: study of case in forest science. *Revista Árvore*, v. 30, n. 2, p. 257-265, 2006.
- Abbot J. A. Doença valvar adquirida. In: Tilley L. P., Goodwin J. K. *Manual de cardiologia para cães e gatos*, 3. Ed. São Paulo: Roca, p. 119-24, 2002.
- Atkins C., Bonagura J., Ettinger S., Fox P., Gordon S., Haggstrom J., Hamlin R., Keene B., Luis-Fuentes V., Stepien R. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, p.1142-1150, 2009.
- Boon J. A. *Manual of veterinary echocardiography*, 2 Ed., Wiley-Blackwell, p. 248, 2011.
- Chetboul V., Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, p. 127-148, 2012.
- Crosara S., Borgarelli M., Perego M., Haggstrom J., La Rosa G., Tarducci A., Santilli R. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian veterinary Journal*, v. 88, n. 10, p. 386-302, 2010.
- Ferraudo A. S. *Técnicas de Análise Multivariada- uma introdução*. UNESP, Jaboticabal, São Paulo, 76 p, 2014.
- Fox P.R., Sisson D., Moise N.S. International Small Animal Cardiac Health Council 1999. Appendix A-Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. *Textbook of canine and feline cardiology*, 2. Auflage. W.B. Saunders, Philadelphia, 1999.
- Franco R., Champion T., Pascon J., Neto G., Junior D., Camacho A. Utilização do maleato de enalapril, furosemida, espirolactona e suas associações em cães com doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral. *Ars Veterinaria*, v.27, n.2, p.85-93, 2011.
- Hair J. F., Black W. C., Babin B. J., Anderson R. E. *Análise de Agrupamento*. In: Hair J.F. et. al. *Análise Multivariada de Dados*. 6. Ed. Bookman, p. 427-481, 2009.
- Hezzell M. J., Boswood A., Moonarmart W., Elliott J. Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, n. 1, p. 269-279, 2012.
- Kienle R. D. Thomas W. P. *Ecocardiografia*. In: Nyland T. G., Mattoon J. S. *Ultra-som Diagnóstico em Pequenos Animais*, 2. Ed, São Paulo: ROCA, p. 368-438, 2004.
- Kittleson M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: Kittleson M. D. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3. Ed., St. Louis: Mosby DVD, p. 52, 2006.
- Manly B.F.J. *Métodos Estatísticos Multivariados: uma introdução*. 3. Ed. Porto alegre. Bookman, p. 221, 2008.
- Masso D. T. Regulación de la función del corazón en la enfermedad cardiaca crónica. In: Mason D.T. *Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Mecanismos, Evaluación y tratamiento*, 1. Ed. Doyma. Barcelona, p. 100-16, 1984.
- 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.
- Pohlmann, M.C. *Análise de Conglomerados*. Corrar, L.J., Paulo, E., Dias, J. M. *Análise Multivariada: para os cursos de administração, ciências contábeis e economia*. 1. Ed. São Paulo: Atlas, p. 324-387, 2012.

SPIER, A.W.; MEURS, K. M. Assessment of heart rate variability in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 224, n. 4, p. 534-537, 2004.

Ware, W. A. O exame cardiovascular. In: Nelson, R. W., Couto, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 2-10, 2001.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Resultado da análise de fatores, ANOVA e comparação múltiplas de médias dos Fatores nas subclasses de cães com ICC (Classe II-ISACHC) por DMVM.

	PSNA	RCFS	VDST
NNm	0,94	-0,08	-0,19
SDNNid	0,89	-0,08	-0,07
SDNN	0,88	-0,11	-0,10
PNN>50%	0,88	0,21	-0,18
DIVEs/Ao	-0,65	0,32	-0,43
N°QRS	-0,93	0,05	0,25
FCm	-0,94	0,07	0,24
AE/Ao	-0,50	0,56	-0,32
DIVEd/Ao	-0,48	0,74	-0,29
EPVEd/Ao	0,27	0,72	-0,20
ESIVs/Ao	0,10	0,76	0,31
EPVEs/Ao	0,30	0,70	-0,32
FE%	0,38	0,69	0,27
FEC%	0,33	0,71	0,28
SoproT (I-VI)	-0,26	-0,12	0,62
N°AV	-0,50	-0,16	-0,56
DIVDd/Ao	-0,39	-0,08	-0,73
E/A	0,21	0,35	0,42
ESIVd/Ao	0,18	0,12	-0,24
N°AS	0,03	0,33	-0,15
SoproM (I-VI)	-0,40	0,44	0,47
Idade	0,08	-0,35	0,30
Variância explicada (%)	31,95	19,17	12,50
Interpretação	Participação do sistema nervoso autônomo (PSNA)	Remodelamento cardíaco e Função sistólica (RCFS)	Câmara ventricular direita e intensidade do sopro tricúspide (VDST)
ANOVA*			
Significância	0,0002_s	0,0017_s	0,7046_ns
Fonte de variação	%SS	%SS	%SS
Subclasse	76,59	65,57	5,67
Comparações múltiplas de médias ** por subclasse			
-Subclasse S1	1,14 ± 0,42_a	-0,44 ± 0,65_b	0,14 ± 0,57
-Subclasse S2	-0,96 ± 0,40_b	-0,86 ± 0,62_b	-0,38 ± 1,33
-Subclasse S3	-0,31 ± 0,65_b	0,94 ± 0,63_a	0,14 ± 1,15

Cargas maiores a 0,50, correlação (positiva, negativa) de cada variável com o Fator marcadas em negrito.

Coefficientes do fator em negrito foram utilizados para Interpretação. *s= significante ($p < 0,05$), ns= não significante ($p > 0,05$), % SS= porcentagem da soma total de quadrados.

**Comparações múltiplas de Tukey: valores, seguido pelas mesmas letras em cada coluna não são significativas ao nível de 0,05.

Figura 1: Dendrograma mostrando a estrutura de grupos dos cães com ICC (Classe II-ISACHC) por DMVM, subclassificados em três subclasses: subclasse S1, subclasse S2 e subclasse S3.

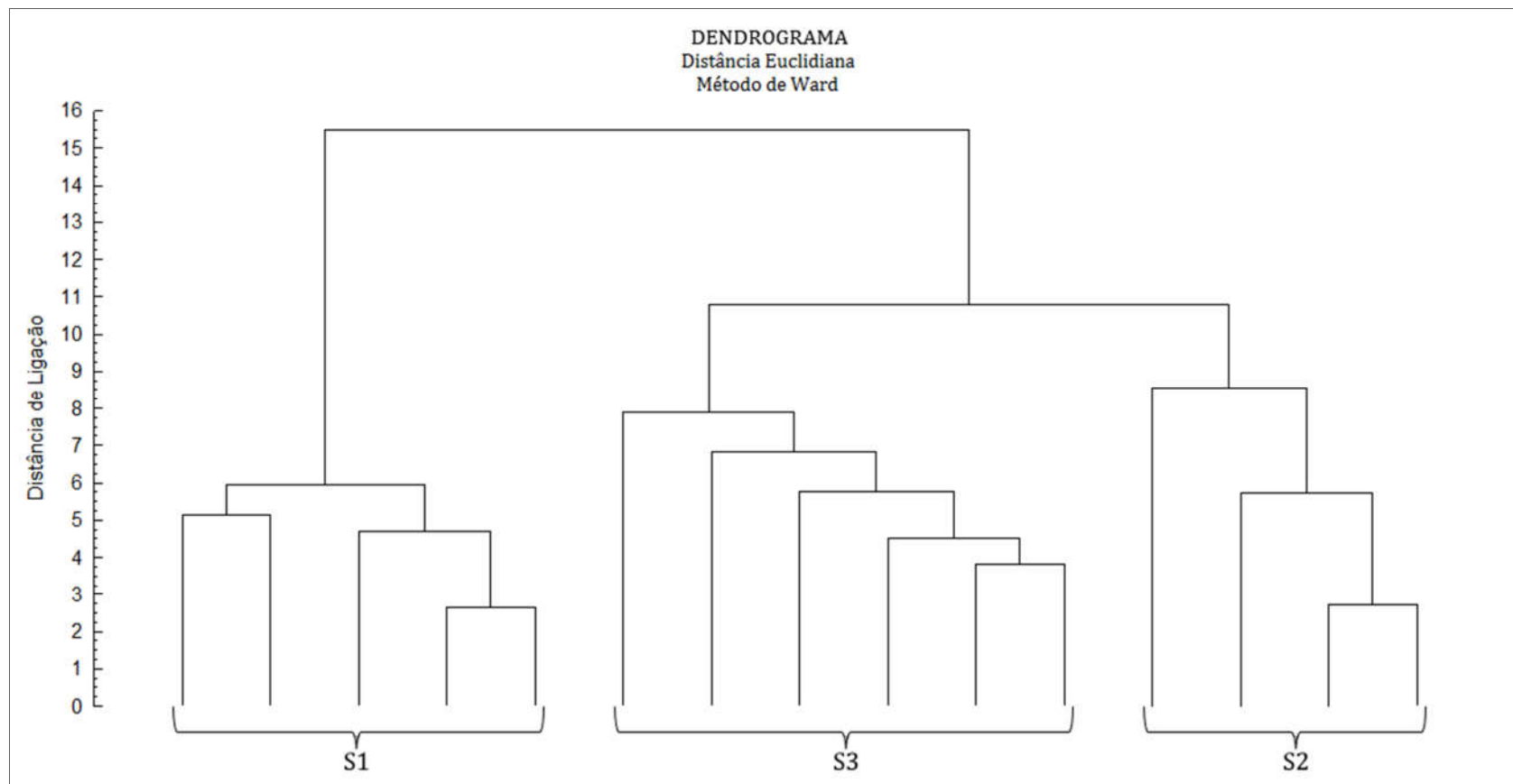
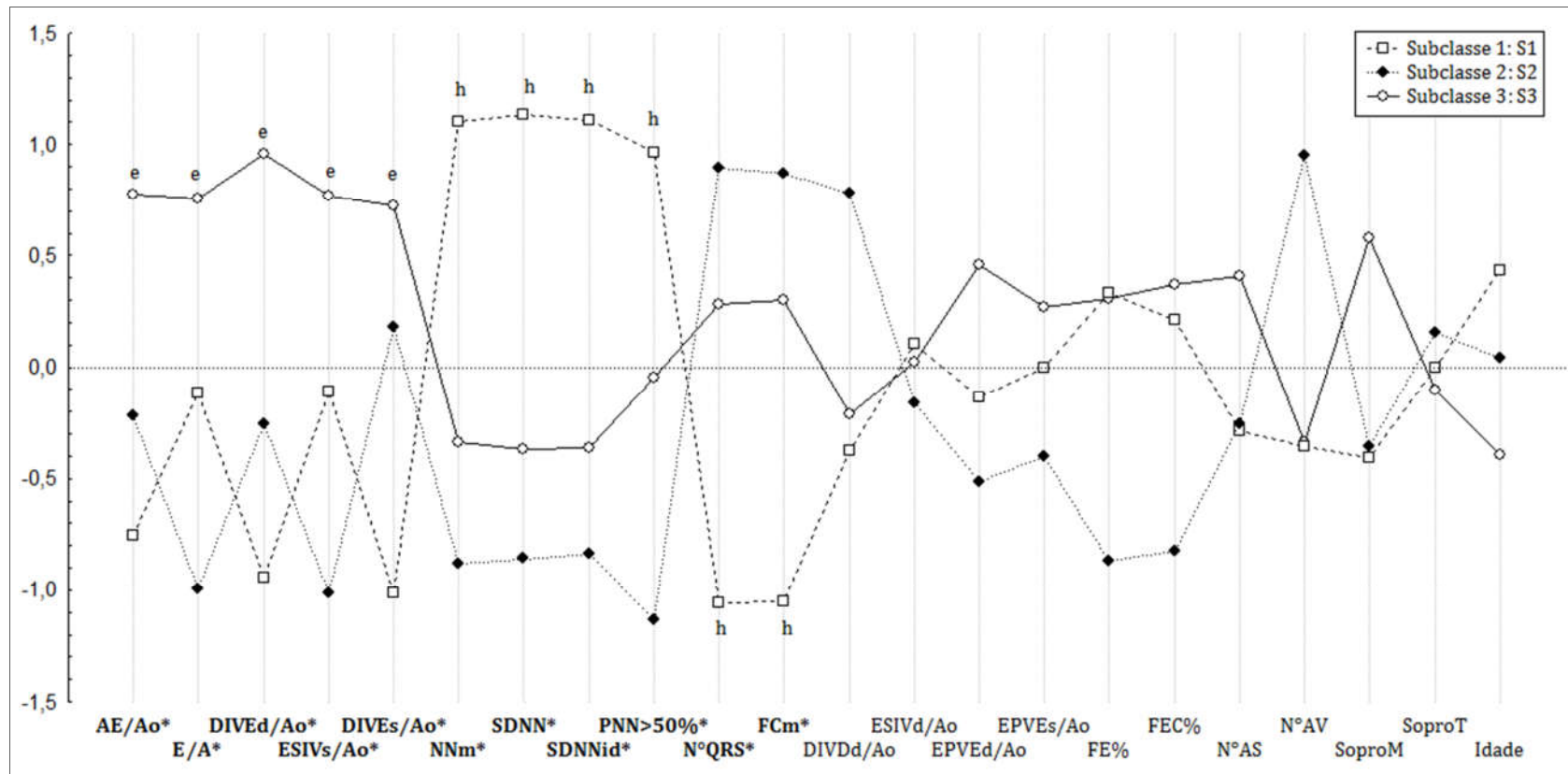


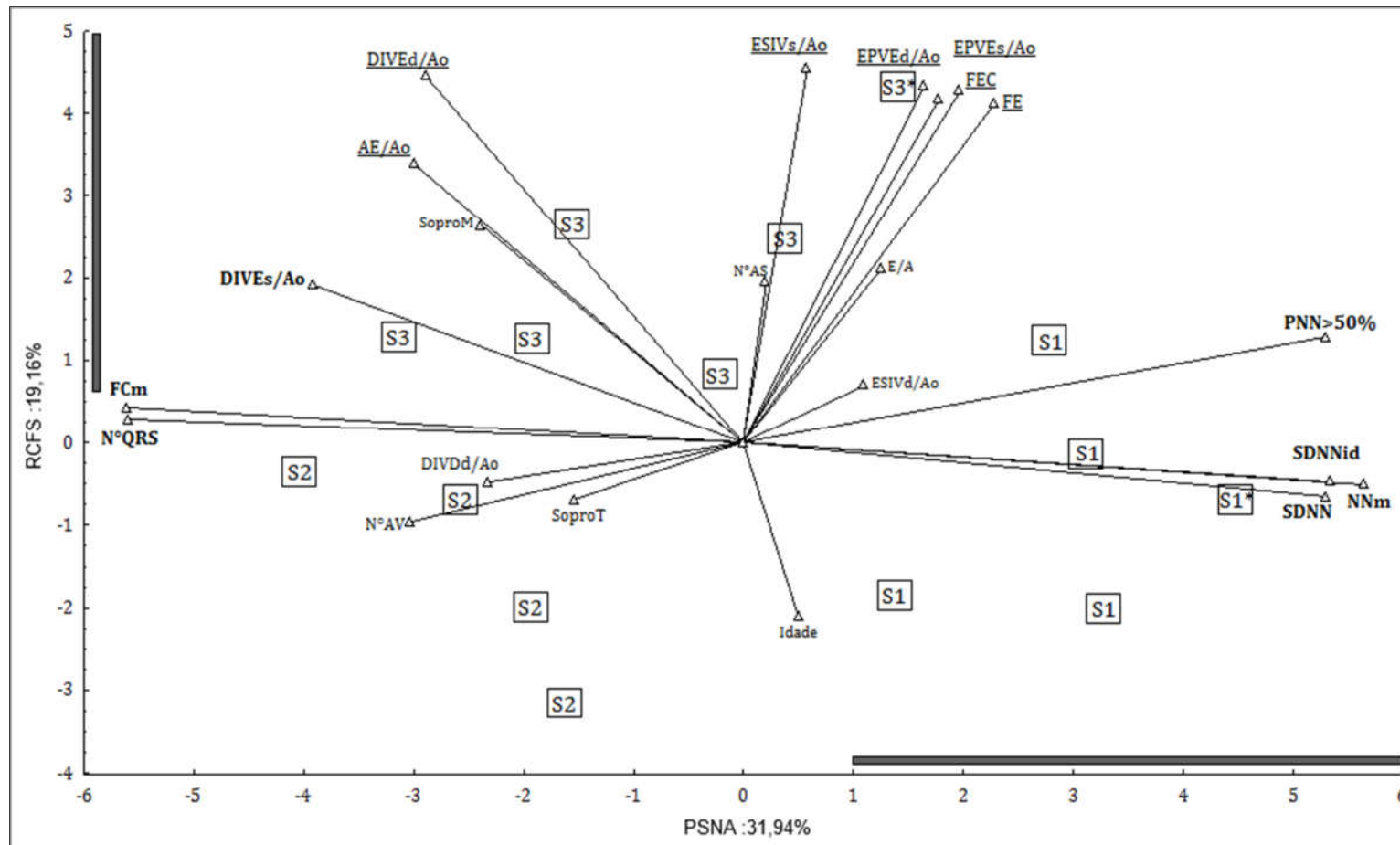
Figura 2: Análise de agrupamento não hierárquica obtida pelo método K-means. Gráfico de médias, ANOVA por variável classificadas por subclasses.



Letra e: variáveis do exame ecocardiográfico relacionadas a tamanho de câmaras cardíacas. Letra h: variáveis do exame Holter-ECG relacionadas a VFC e FC.

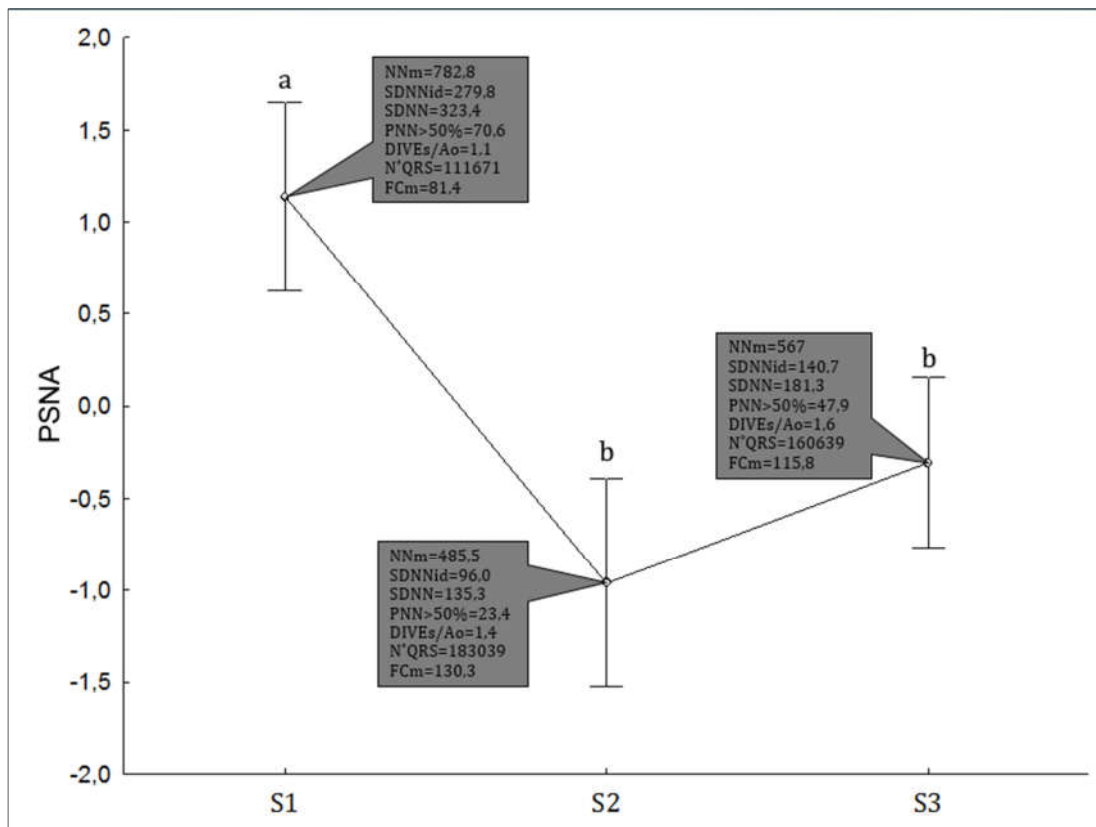
*Análise de variância com diferença estatística significativa ao nível de 0,05.

Figura 3: Gráfico Biplot. Distribuição das variáveis e das subclasses plotados com ajuda dos dois primeiros componentes principais (PSNA e RCFS).



As variáveis **em negrito** (e. g. **SDNN**) formam parte do primeiro componente principal (PSNA); as variáveis sublinhadas (e. g. AE/Ao) compõem o segundo componente principal (RCFS).

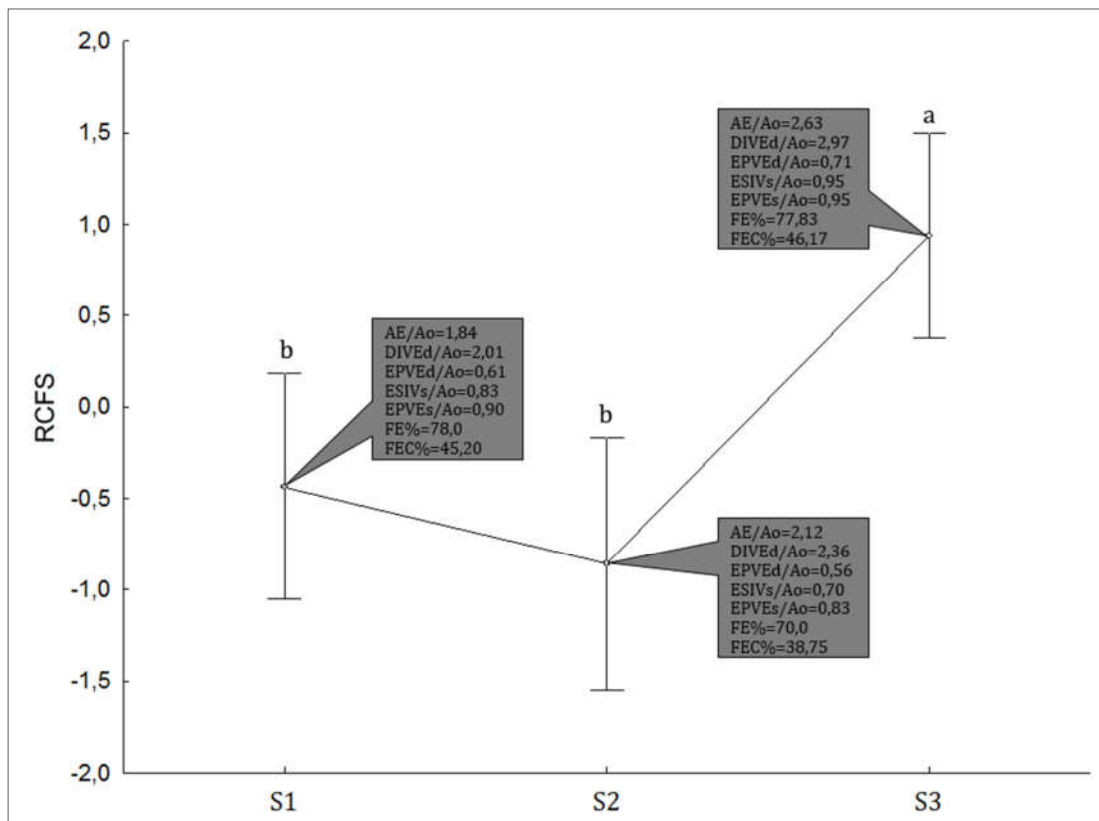
Figura 4: PSNA por subclasses. Valores médios $\pm$ desvio padrão do PSNA separados por subclasse S1, S2 e S3.



Interpretação do PSNA: Participação do sistema nervoso autônomo. Retângulo adjunto a cada subclasse mostra os valores médios das variáveis que compõem o fator.

Comparações múltiplas de Tukey: letras diferentes indicam diferença estatística entre as subclasses com nível de significância ao 0,05.

Figura 5: RCFS por subclasses. Valores médios $\pm$ desvio padrão do RCFS separados por subclasse S1, S2 e S3.

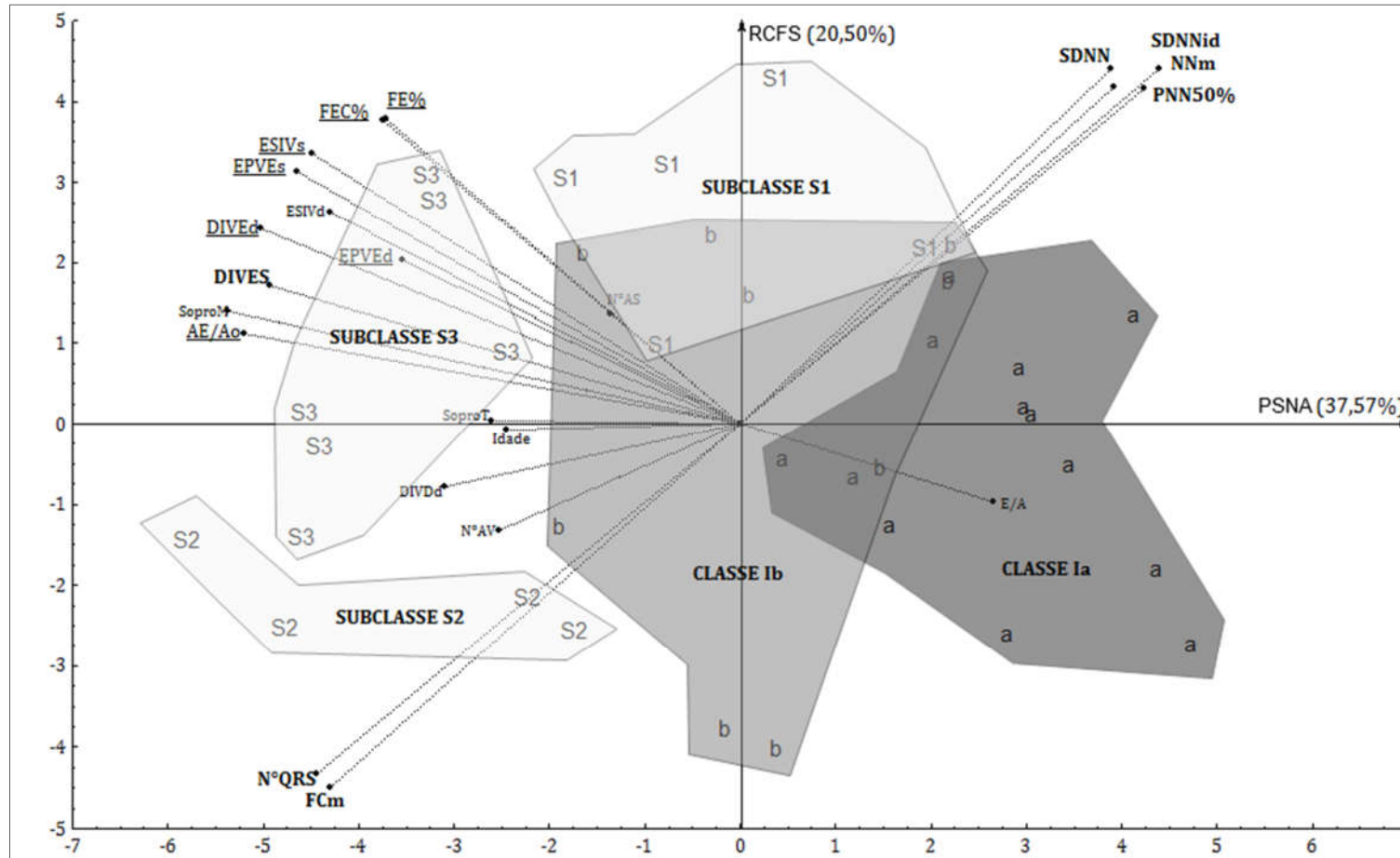


Interpretação do RCFS: Remodelamento cardíaco e Função sistólica. Retângulo adjunto a cada subclasse mostra os valores médios das variáveis que compõem o fator.

Comparações múltiplas de Tukey: letras diferentes indicam diferença estatística entre as subclasses com nível de significância ao 0,05.

APÊNDICE

Figura 1: Gráfico Biplot. Distribuição das variáveis, subclasses e classes (Ia, Ib-ISACHC) plotados com ajuda dos dois primeiros componentes principais (PSNA e RCFS).



3. CAPÍTULO 3 – Subclassificação de cães com insuficiência cardíaca congestiva (Classe II-ISACHC) por degeneração mixomatosa da valva mitral

Roberto A. Navarrete^{1*}, Antonio S. Ferraudo², Aparecido A. Camacho³

¹Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV-UNESP, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n 14884-900, São Paulo, Brasil. *Autor para correspondência: robertoampuero@hotmail.com.

²Professor Doutor, Departamento de Ciências Exatas, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV-UNESP, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n 14884-900, São Paulo, Brasil.

³Professor Titular, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV-UNESP, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n 14884-900, São Paulo, Brasil.

RESUMO. - A insuficiência cardíaca congestiva (ICC classe II-ISACHC) caracteriza-se de forma leve a moderada durante a degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) e agrupa cães maioritariamente idosos (>9 anos) com sopro mitral e/ou sopro tricúspide, sinais clínicos variados (tosse, e/ou dispneia e/ou cansaço entre outros), câmara atrial e/ou ventriculares aumentadas e maior ou menor variabilidade da frequência cardíaca. Sendo estas alterações dependentes do grau de ICC de cada cão dentro da classe II. O objetivo desta pesquisa foi subclassificar cães com DMVM da classe II-ISACHC, em três subclasses (S1, S2, S3) utilizando dois índices previamente estabelecidos (PSNA e RCFS). Para obtenção dos índices, foram selecionados 15 cães, machos e fêmeas, de diferentes raças, entre sete a 14 anos com ICC por DMVM, classe II-ISACHC.

Para testar este sistema de subclassificação foram selecionados 32 cães de diferentes raças, machos e fêmeas, pequeno a médio porte, entre 9 a 15 anos com ICC por DMVM classe II-ISACHC, sendo 25 cães avaliados pontualmente e sete cães avaliados de forma seriada, ou seja, em duas ou três oportunidades na avaliação cardiológica.

Resultados: Foram calculados os índices PSNA e RCFS nos 32 cães. Posteriormente, os índices dos cães com avaliação cardiológica pontual (25/32) foram plotados, como também dos cães com avaliação cardiológica seriada (7/32). Os 25 cães com avaliação cardiológica pontual foram agrupados em três polígonos (A, B, C). O polígono A, demarcou os cães da subclasse S1 (n=12), o polígono B agrupou os cães da subclasse S2 (n= 7) e o polígono C os cães da subclasse S3 (n=6). Estes três polígonos são excludentes entre eles permitindo objetivar a separação dos cães. Com ajuda da subclassificação seriada evidenciou-se que os cães com DMVM classe II-ISACHC mudam sua subclassificação dentro da classe, por evolução natural da doença DMVM, por efeito dos medicamentos no tratamento da ICC ou por associação da ICC com arritmias supraventriculares. Podendo observar mudanças da subclassificação pontual e nas avaliações seriadas, e relacionar a mudança no gráfico Biplot com a mudança clínica do paciente.

Conclusão: Utilizando os índices PSNA e RCFS foi possível subclassificar os cães com ICC classe II-ISACHC por DMVM nas subclasses S1 (polígono A), subclasse S2 (polígono B) e subclasse S3 (polígono C). Além da subclassificação pontual, pode ser realizado um acompanhamento nas avaliações seriadas realizadas nos controles cardiológicos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Componente principal, Endocardiose, Insuficiência valvular, Subclasse.

INTRODUÇÃO

A degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) é a doença cardíaca mais comum em cães, sendo responsável por 75-80% de todas as doenças cardíacas (Swift et al. 2017). As lesões degenerativas nos folhetos mitrais resultam em regurgitação atrioventricular que com o decorrer do tempo provocam um aumento do volume no lado esquerdo do coração. Este aumento de volume cursa com aumento da câmara atrial e ventricular provocando o quadro de congestão venosa. Cães com DMVM podem progredir através de vários estágios da doença. Um sistema de classificação da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) divide os cães em assintomáticos e sintomáticos. A classe II-ISACHC considera os cães com sinais de

ICC sintomáticos, juntamente com alterações eletrocardiográficas, radiográficas e ecocardiográficas (Fox 1999).

Esta classe agrupa um conjunto variado de cães maioritariamente geriátricos com sopro mitral de intensidade moderada a severa, associado ou não a insuficiência valvular tricúspide com sinais clínicos de tosse, dispneia e cansaço, podendo desenvolver edema pulmonar por efeito da congestão atrial esquerda. As características no remodelamento cardíaco pela ICC são variadas, podendo ser observado átrios aumentados, megatrios, câmara ventricular aumentada, parede e septo espessos ou incluso com cardiomegalia avançada entre outras alterações. A ICC por efeito da insuficiência mitral aumenta gradativamente a função contrátil ventricular durante boa parte da enfermidade, mas também diminui a variabilidade da frequência cardíaca normal e aumento da frequência cardíaca média por efeito da ativação do sistema nervoso autônomo simpático. Em razão da cardiomegalia, principalmente atrial, as arritmias supraventriculares e ventriculares são também evidenciadas em cães com ICC por DMVM, sendo predominantemente supraventriculares complexas.

Dentro deste contexto, foi elaborado um sistema de subclassificação da classe II-ISACHC utilizando as alterações clínicas e as alterações nos exames complementares incluídas em dois índices (PSNA e RCFS) que agrupam estas variáveis e nos permitem diferenciar os cães em três subclasses: subclasse S1, S2 e S3.

MATERIAL E MÉTODOS

Para subclassificar os cães com ICC por DMVM classe II-ISACHC em três subclasses: S1, S2 e S3 foram utilizados dois índices (PSNA: participação do sistema nervoso autônomo e RCFS: remodelamento cardíaco e função sistólica). Estes índices podem ser posicionados num gráfico de coordenadas com objetivo de relacionar o cão com a sua respectiva subclasse. A figura 1 mostra a orientação das subclasses, os valores de cada índice e a interpretação de cada quadrante na intercepção de cada indicador.

Os coeficientes para o cálculo dos índices PSNA e RCFS foram obtidos previamente de 15 cães com DMVM classe II-ISACHC da insuficiência cardíaca congestiva (Fox 1999), de diferentes raças, machos e fêmeas, pequeno a médio porte, com idade entre sete e 14 anos atendidos pelo Serviço de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário UNESP-FCAV, São Paulo, Brasil. Os valores dos coeficientes de cada indicador detalham-se na tabela 1.

Para testar esta subclassificação, utilizando os dois índices, foram reunidos 32 cães com DMVM classe II-ISACHC, machos e fêmeas, diferentes raças, pequeno a médio porte, entre 9 a 15 anos. Vinte e cinco dos 32 cães foram classificados pontualmente em uma avaliação cardiológica e sete dos 32 cães foram avaliados e classificados em duas ou três oportunidades ao longo dos controles cardiológicos. Os 32 cães encontravam-se estáveis no momento da subclassificação pontual e medicados de acordo com as diretrizes para o tratamento e diagnóstico de cães com DMVM (Atkins et al. 2009). Este estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA, protocolo nº1696/17.

Para o cálculo de cada índice foram utilizadas 22 variáveis obtivas na avaliação cardiológica, correspondentes ao exame físico, ecocardiográfico e Holter-ECG. No exame físico foi determinada a intensidade do sopro cardíaco no foco mitral (SoproM) como também no foco tricúspide (SoproT), classificados de acordo com a escala de I a VI/VI (Ware 2001) e a idade. No exame ecocardiográfico foram determinadas: relação átrio esquerdo indexado pelo diâmetro interno da artéria aorta (AE/Ao) determinada no corte transversal átrio esquerdo-aorta. Dimensão interna do ventrículo direito em diástole (DIVDd), espessura do septo interventricular (ESIV), dimensão interna do ventrículo esquerdo (DIVE), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (EPVE), medidas calculadas em sístole (s) e diástole (d) mensuradas no corte transversal papilar modo-M. As mensurações anteriormente determinadas foram indexadas pelo diâmetro interno da artéria aorta (Ao). Foram calculadas as frações de ejeção (FE) e de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEC) pelo método de Teichholz. No corte apical quatro câmaras foi determinada a relação entre as velocidades máxima das ondas E e A mitral (E/A). Para realizar o exame ecocardiográfico os cães foram posicionados em decúbito lateral, utilizando-se a janela paraesternal direita e paraesternal esquerda (Boom 2011).

No exame Holter-ECG durante 24 horas foram incluídas os valores de frequência cardíaca média (FCm), número de complexos QRS (N°QRS), número de arritmias supraventriculares (N°AS), número de arritmias ventriculares (N°AV), média de todos os intervalos RR normais do exame (NNm), desvio padrão de todos os intervalos RR normais do exame (SDNN), média dos desvios padrão calculados para intervalos RR normais tomados a cada cinco minutos (SDNNid) e porcentagem de diferenças maiores que 50 milissegundos entre intervalos RR normais adjacentes (PNN>50%). Para o exame Holter-ECG, os eletrodos foram aderidos na pele do animal, na região torácica, conforme o manual Cardios¹ e Spier & Meurs 2004, registrados no aparelho externo para posterior análise no programa computacional Cardios².

Análise Estatística

As variáveis extraídas na avaliação cardiológica pontual e seriada foram previamente padronizadas com o propósito que cada variável contribua com o mesmo peso no cálculo dos índices. Dessa forma cada variável padronizada tem média nula e variância unitária (Ferraudo 2014). A função utilizada na padronização foi:

$Z_{ij} = (X_{ij} - \bar{X}_j) / S_j$, onde $j=1,2 \dots, p$ variável e $i=1,2 \dots, n$ casos (cães com DMVM classe II-ISACHC).

Z_{ij} = valor padronizado de X_{ij} .

$\bar{X}_j$ = média da coluna j (variável)

S_j = desvio padrão da coluna j (variável)

Para calcular os índices, cada variável padronizada (VAR_p) foi multiplicada por um coeficiente, realizando o mesmo procedimento com as vinte e duas variáveis descritas. Na seguinte fórmula detalha-se os coeficientes para cada variável e a equação que compõe cada índice.

Índice PSNA

- $PSNA = -0,15*(SoproM_p) - 0,1*(SoproT_p) + 0,03*(Idade_p) - 0,19*(AE/Ao_p) - 0,15*(DIVDd/Ao_p) + 0,07*(ESIVd/Ao_p) + 0,04*(ESIVs/Ao_p) - 0,18*(DIVEd/Ao_p) - 0,25*(DIVEs/Ao_p) + 0,10*(EPVED/Ao_p) + 0,11*(EPVES/Ao_p) + 0,14*(FE\%_p) + 0,12*(FEC\%_p) + 0,08*(E/A_p) - 0,35*(FCm_p) - 0,35*(N°QRS_p) + 0,01*(N°AS_p) - 0,19*(N°AV_p) + 0,36*(NNm_p) + 0,33*(SDNN_p) + 0,34*(SDNNid_p) + 0,33*(PNN>50\%_p)$

Índice RCFS

- $RCFS = +0,21*(SoproM_p) - 0,06*(SoproT_p) - 0,17*(Idade_p) + 0,27*(AE/Ao_p) - 0,04*(DIVDd/Ao_p) + 0,06*(ESIVd/Ao_p) + 0,37*(ESIVs/Ao_p) + 0,36*(DIVEd/Ao_p) + 0,16*(DIVEs/Ao_p) + 0,35*(EPVED/Ao_p) + 0,34*(EPVES/Ao_p) + 0,33*(FE\%_p) + 0,35*(FEC\%_p) + 0,17*(E/A_p) + 0,03*(FCm_p) + 0,02*(N°QRS_p) + 0,16*(N°AS_p) - 0,08*(N°AV_p) - 0,04*(NNm_p) - 0,05*(SDNN_p) - 0,04*(SDNNid_p) + 0,1*(PNN>50\%_p)$

RESULTADOS

Valor dos indicadores PSNA v/s RCFS

A figura 1 mostra as três subclasses no sistema de coordenadas. Foi adotado o seguinte critério para determinar as três subclasses. A subclasse S1 correspondem a cães com valores de PSNA $\geq 1,0$ e RCFS $\leq 2,0$. A subclasse S2 correspondem a cães com valores de PSNA $\leq 1,0$ e RCFS ≤ 0 . Os cães da subclasse S3 correspondem a cães com valores PSNA $\leq 1,0$ e RCFS ≥ 0 .

No sistema de coordenadas, cada cão possui dois valores (x, y). O PSNA corresponde ao eixo x, interpreta-se como o indicador da participação do sistema nervoso autonômico cardíaco, variando entre -

¹ Instalação-Posicionamento dos Eletrodos. Cardios. Apêndice D.

² CardioManager. CardioSmart® versão 5.0 professional CS 540. Cardio Sistemas Ltda.

6,0 a 6,0, e RCFS corresponde ao eixo y, interpreta-se como indicador do remodelamento cardíaco variando entre -6,0 a 5,0. Na tabela 2 detalha-se os valores de coordenadas dos cães que foram classificados pontualmente na avaliação cardiológica (1, 25) e dos cães com classificação seriada na avaliação cardiológica (a, g).

Classificação pontual

A figura 2 mostra os 25 cães com classificação pontual. O polígono A relaciona 12 cães com a subclasse S1. Estes cães apresentaram valores de PSNA $\geq 0,8$ e RCFS $\leq 2,0$. O polígono B demarca 7 cães com a subclasse S2. Estes cães apresentaram valores de PSNA ≤ 0 e RCFS $\leq 0,5$. O polígono C associa 6 cães com a subclasse S3. Estes cães possuem PSNA $\leq 0,8$ e RCFS $\geq 0,5$.

Analisando ambos índices, podemos concluir que um cão com valor positivo PSNA (valor médio 2,2) e valor negativo RCFS (valor médio -1,1) teria insuficiência cardíaca congestiva clínica inicial, formando parte da subclasse S1. A subclasse S1 possui em média sopro mitral III-IV/VI, com menor remodelamento cardíaco (e.g. AE/Ao: 2,17), VFC maior (53,31 PNN>50%) e frequência cardíaca média de 96 bpm. Por outro lado, um cão com valor negativo (valor médio -1,6) e valor positivo RCFS (valor médio 1,7) teria insuficiência cardíaca congestiva clínica avançada, formando parte da subclasse S3. A subclasse S3 possui em média sopro mitral IV-V/VI, com maior remodelamento cardíaco (e.g. AE/Ao: 3,13), VFC menor (32,92 PNN>50%) e frequência cardíaca média de 133 bpm. Intermediário a estas duas possibilidades, ou seja, valor negativos PSNA (valor médio -1,6) e valor negativo RCFS (valor médio 1,7) teria insuficiência cardíaca congestiva clínica moderada, formando parte da subclasse S2. A subclasse S2 possui em média sopro mitral IV-V/VI, remodelamento cardíaco intermédio entre S1 e S3 (e.g. AE/Ao: 2,46) e VFC menor que S3 (19,54 PNN>50%), com frequência cardíaca média de 135 bpm.

Classificação seriada

Os sete cães com classificação seriada na avaliação cardiológica foram distribuídos na figura 3. Cada cão foi nomeado com uma letra “a” até “g”. Os exames seriados foram nomeados com números (1, 2, 3). Sendo assim, a1 correspondeu a primeira avaliação do cão “a”, a2 correspondeu a segunda avaliação do cão “a”, a3 correspondeu terceira avaliação cardiológica do cão “a”.

O cão “a” pertence a subclasse S1 na primeira e na segunda avaliação cardiológica. Entre a1 e a2 (direção marcada por seta) transcorre 1 ano e três meses. Nesse período o paciente encontra-se estável apresentando tosse esporádica como sinal clínico da ICC. O cão “b” pertence a subclasse S2 na primeira e segunda avaliação cardiológica. Entre b1 e b2 transcorreu nove meses, no final desse período o paciente aumenta a intensidade da tosse e solicita avaliação cardiológica.

O cão “c” possuía três exames seriados, nos dois primeiros exames seriados (c1, c2) pertencem a subclasse S2 e na terceira avaliação c3 muda-se para a subclasse S3. Entre c1 e c2 foi adequado o tratamento para o grau de insuficiência cardíaca determinado em c1. Entre c2 e c3 transcorrem três meses, o paciente evoluiu estável até no final desse período, onde apresentou aumento na frequência da tosse, emagrecimento e inapetência.

O cão “d” possuía os três exames seriados dentro da subclasse S3. Entre d1 e d2 transcorreu dois meses, o paciente ficou estável durante dois meses e no final do período aumento a tosse e se associou intolerância ao exercício. No controle cardiológico d2, foi incorporado pimobendano® (vasodilatador e inotrópico positivo, Häggström et al. 2008) a terapia já prescrita de iECA, diuréticos. Entre d2 e d3 transcorrem dois meses, o paciente nesse período diminui a tosse (90% de melhora) e recupera a atividade física para o grau de insuficiência cardíaca congestiva que ele apresenta.

O cão “e” possuía três exames seriados todos dentro da subclasse S3. Entre e1 e e2 transcorreu quatro meses, na primeira avaliação (e1) foi adequada a terapia cardiovascular de iECA, diuréticos (furosema, espironolactona, hidroclortiazida), pimobendano® para o peso atual do paciente. Entre a segunda (e2) e terceira avaliação (e3) transcorreram dois meses, período no qual o paciente evoluiu sem adição de sinal clínico e manteve-se estável dentro da ICC.

O cão “f” possuía os dois exames dentro da subclasse S3. Entre f1 e f2 transcorreu oito meses, no início do período foi incorporado pimobendano® e digoxina (tratamento da fibrilação atrial) a terapia existente de iECA, diuréticos. Durante os oito meses, o paciente, apresenta tosse constante, emagrecimento e sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva avançada, falecendo sete meses posterior a segunda avaliação.

O cão “g” possuía os dois exames dentro da subclasse S3. Entre g1 e g2 transcorreu seis meses sem evolução negativa do quadro. No momento do segundo exame o paciente encontrava-se com fibrilação atrial, tosse constante, e intolerância ao exercício. Foi adequado o tratamento para o grau de ICC determinado na segunda avaliação e incorporação de antiarrítmico para o tratamento da fibrilação atrial. Paciente não responde ao tratamento e falece três semanas posterior a segunda avaliação.

DISCUSSÃO

O primeiro indicador (PSNA) representa a atividade do sistema nervoso autônomo cardíaco, e o segundo indicador (RCFS) representa o remodelamento cardíaco como consequência da insuficiência cardíaca congestiva.

Na figura 1, o eixo x corresponde ao primeiro CP e distribui na horizontal os cães por variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e frequência cardíaca média (FCm). Posicionando os cães com maior VFC e menor FCm a direita ($PSNA \geq 1,0$) e os cães com menor VFC e maior FCm a esquerda ($PSNA \leq 1,0$). Este indicador recruta 31,94% da variância total dos dados, sendo o componente principal mais importante dos dois indicadores que nos ajudam a diferenciar os cães em subclasses. Continuando com esta análise, os cães que pertencem à subclasse S1 ($PSNA$ superior a 0,8) possuem maior VFC e menor FCm que os cães das outras duas subclasses (S2, S3). Esta diferença de subclasse é explicada pela maior participação do sistema nervoso autônomo cardíaco parassimpático da subclasse S1.

Menor VFC da subclasse S2 e S3 possui importância clínica relevante, sendo relacionada ao prognóstico e risco de morte súbita em cães com DMVM, levando à diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, pelo aumento do tônus nervoso autonômico simpático como mecanismo compensatório (Rasmussen et al., 2012) e redução do controle parassimpático (Calvert 1998). Outros estudos realizados em cães com DMVM, relacionam a menor VFC e maior FC com graus avançados de insuficiência cardíaca congestiva (Oliveira et al. 2012, López-Alvarez et al. 2014). Todos estes trabalhos observaram uma diminuição da VFC entre as classes (classe 1, classe 2, classe 3) de insuficiência cardíaca congestiva desde a classe inicial até avançada. O mesmo comportamento entre classes de ICC, foi observado nesta pesquisa entre as subclasses (S1, S2, S3) da ICC, notando ainda mais o valor da importância da VFC como indicador de melhora ou piora da ICC.

Observando o segundo indicador (RCFS) podemos distribuir na vertical (eixo y) os cães por remodelamento cardíaco devido a ICC por DMVM. Posicionando os cães com maior remodelamento cardíaco sobre o valor de 0,5 no segundo indicador. O RCFS explica o 19,16% da variância total dos dados, sendo o segundo indicador em importância. Por conseguinte, os cães com menor remodelamento cardíaco possuem valores menor que 0,5 no RCFS. Utilizando este critério, o segundo indicador separa os cães da subclasse S3 (superior a 0,5 RCFS) dos cães da subclasse S2 (inferior a 0,5 RCFS). O remodelamento cardíaco como consequência da insuficiência cardíaca congestiva por DMVM evidencia-se principalmente pelo aumento do tamanho da câmara cardíaca atrial (Höllmer et al. 2017, Franco et al. 2016) e ventricular (Franco et al. 2011), aumento na espessura da parede e do septo ventricular, e aumento na função cardíaca esquerda para compensar o débito cardíaco diminuído (Chetboul & Tissier 2012).

O PSNA na horizontal separa a subclasse S1 da subclasse S2 e S3, e RCFS na vertical a subclasse S3 da subclasse S2 e S1. Relacionando a interpretação dos indicadores, os cães da subclasse S1 se diferenciam por possuir maior VFC e menor remodelamento cardíaco, por outro lado os cães da subclasse S3 por menor VFC e maior remodelamento cardíaco. Estas duas subclasses (S1 e S3) tem comportamentos opostos, para favorecer o entendimento observe na figura 2, dois cães de posicionamento ortogonal, o cão 24 no polígono A (4,3 PSNA e -2,2 RCFS) e cão 17 no polígono C (-3,2 PSNA e 2,9 RCFS).

Os cães com ICC por DMVM mudam de categoria por evolução própria da doença valvular, devido a ativação do sistema nervoso autônomo simpático cardíaco e sistema renina angiotensina aldosterona com aumento da pré-carga e pós-carga. Este comportamento foi evidenciado nos cães “a” e “b” na avaliação cardiológica seriada. Os cães com ICC também mudam de categoria por efeito das medicações cardiovasculares, sendo administradas de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, este comportamento foi evidenciado na avaliação cardiológica seriada nos cães “c”, “d”, “e”, “f” e “g”.

Por aumento severo da câmara atrial decorrente da insuficiência valvular mitral, apresentam-se arritmias supraventriculares complexas, como é a fibrilação atrial (Jung et al. 2016). Esta arritmia é comum em cães com megátrio por DMVM (Crosara et al. 2010) ou cardiomiopatia dilatada canina (Martin et al. 2009) associando-se ao aumento da frequência cardíaca média (FCm). Sendo nessa situação um quadro emergencial que precisa de tratamento imediato. Este fenômeno foi constatado no cão “f” na segunda avaliação cardiológica com megátrio (relação AE/Ao= 3,64) e frequência cardíaca média alta (170 bpm), e no cão “g” na primeira avaliação cardiológica também com megátrio (relação AE/Ao= 3,18) e frequência cardíaca média de 165 bpm. Ambos cães precisaram de tratamento antiarrítmico associado ao tratamento da ICC. A relação entre fibrilação atrial (FA), FCm e risco de morte cardíaca em cães com DMVM foi observada por Jung e colaboradores (2016). Cães com ICC por DMVM e FA tem um maior risco de morte cardíaca (hazard ratio = 2,54) quando comparado com cães sem FA, cães com FCm alta (> 160 bpm) possuem menor sobrevida que os cães com menor frequência cardíaca (61 dias v/s 171 dias). Por tanto, associação entre FA, maior FCm e ICC está associada a uma maior taxa de mortalidade observada na avaliação dos cães “f” e “g”.

A avaliação cardiológica realizada por um especialista é fundamental para o tratamento, controle e sobrevida dos cães com ICC. O tempo de sobrevida de cães com DMVM após o início da ICC, atendidos por médicos veterinários de atenção primária em conjunto com cardiologistas veterinários certificados foi em média maior (254 dias) quando comparados ao tempo de sobrevida (146 dias) de cães atendidos só por médicos de atenção primária (Lefbom & Peckens 2016). Pensando nesta situação, uma forma prática de classificação proposta nesta pesquisa, poderia ajudar na classificação dos cães com ICC clínica e orientar aos médicos veterinários gerais na toma das decisões, principalmente nas áreas geográficas onde as especialidades não estejam disponíveis, ou no caso que o médico veterinário solicite os exames complementares (ecocardiográfico, Holter-ECG) no centro de diagnóstico.

Esta subclassificação pode auxiliar no tratamento e seguimento da insuficiência cardíaca congestiva de maneira mais detalhada, destinando o atendimento cardiológico de forma personalizada, podendo ser instaurada por médicos veterinários cardiologistas ou médicos veterinários de atenção primária, solicitando uma avaliação cardiológica no centro de diagnóstico cardiológico.

CONCLUSÃO

Utilizando os índices PSNA e RCFS é possível subclassificar os cães com ICC classe II-ISACHC por DMVM nas subclasses S1, S2 e S3. Além da subclassificação, pode ser realizado um acompanhamento nas avaliações seriadas durante os controles cardiológicos.

Agradecimentos

Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” FCAV/UNESP, São Paulo, Brasil. Agradecimentos especiais aos proprietários dos cães que participaram neste estudo e depositaram a confiança na equipe médica veterinária do Serviço de Cardiologia.

REFERÊNCIAS

- Atkins C., Bonagura J., Ettinger S., Fox P., Gordon S., Haggstrom J., Hamlin R., Keene B., Luis-Fuentes V., Stepien R. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, p.1142-1150, 2009.
- Boon J. A. Manual of veterinary echocardiography, 2 Ed., Wiley-Blackwell, p. 248, 2011.
- Calvert C.A. Heart rate variability. *The Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice*, Philadelphia, v. 28, n. 6, p. 1429-1448, 1998.

Chetboul V., Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, p. 127-148, 2012.

Crosara S., Borgarelli M., Perego M., Haggstrom J., La Rosa G., Tarducci A., Santilli R. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian veterinary Journal*, v. 88, n. 10, p. 386-302, 2010.

Ferraudo A. S. Técnicas de Análise Multivariada- uma introdução. UNESP, Jaboticabal, São Paulo, 76 p, 2014.

Fox P.R., Sisson D., Moise N.S. International Small Animal Cardiac Health Council 1999. Appendix A- Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. Textbook of canine and feline cardiology, 2. Auflage. W.B. Saunders, Philadelphia, 1999.

Franco R., Champion T., Pascon J., Neto G., Junior D., Camacho A. Utilização do maleato de enalapril, furosemda, espironolactona e suas associações em cães com doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral. *Ars Veterinaria*, v.27, n.2, p.85-93, 2011.

Franco R.P., Zacche E., Camacho R.R., Sousa M.G, Camacho A.A. Determination of left atrial volume in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.36, p. 743-748. 2016.

Häggström J., Boswood A., O'Grady M., Jöns O., Smith S., Swift S., Borgarelli M., Gavaghan B., Kresken J.G., Patteson M., Ablad B., Bussadori C.M., Glaus T., Kovacević A., Rapp M., Santilli R.A., Tidholm A., Eriksson A., Belanger M.C., Deinert M., Little C.J., Kvart C., French A., Rønn-Landbo M., Wess G., Eggertsdottir A.V., O'Sullivan M.L., Schneider M., Lombard C.W., Dukes-McEwan J., Willis R., Louvet A., DiFrancia R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, V. 5, p. 1124-1135, 2008.

Höllmer M., Willesen J.L., Tolver A., Koch J. Left atrial volume and function in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 19, n 1, p. 24-34, 2017.

Jung S.W., Sun W., Griffiths L.G., Kittleson M.D. Atrial fibrillation as a prognostic indicator in medium to large-sized dogs with myxomatous mitral valvular degeneration and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, V. 30, p. 51-57, 2016.

Lefbom B. K., Peckens N. K. Impact of collaborative care on survival time for dogs with congestive heart failure and revenue for attending primary care veterinarians. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 249, n 1, p. 72-76, 2016.

López-Alvarez J., Boswood A., Moonarmart W., Hezzell M.J., Lotter N., Elliott J. Longitudinal electrocardiographic evaluation of dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, V. 28, p. 393-400, 2014.

Manly B.F.J. Análise de componentes principais. In: Manly B.F.J. Métodos Estatísticos Multivariados: uma introdução. 3. Ed. Porto alegre. Bookman, p. 89-104, 2008.

Martin M. W. S., Stafford Johnson M. J., Celona B. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *Journal of Small Animal Practice*, V. 50, p. 23-29, 2009.

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.

Rasmussen C.E., Falk T., Zois N.E., Moesgaard S.G., Häggström J., Pedersen H.D., Ablad B., Nilsen H.Y., Olsen L.H. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 26, p. 76-84, 2012.

SPIER A.W.; MEURS K. M. Assessment of heart rate variability in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 224, n. 4, p. 534-537, 2004.

Swift S., Baldin A., Cripps P. Degenerative Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel: Results of the UK Breed Scheme 1991– 2010. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, V. 31, p. 9-14, 2017.

Ware W. A. O exame cardiovascular. In: Nelson, R. W., Couto, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 2-10, 2001.

Tabela 1: Coeficientes de cada variável por indicador (PSNA e RCFS) resultado da análise de componentes principais de 15 cães com insuficiência cardíaca congestiva por DMVM classe II-ISACHC.

EXAMES	Variável	PSNA	RCFS
Ex. Físico	SoproM	-0,15	0,21
	SoproT	-0,10	-0,06
	Idade	0,03	-0,17
Ex. Ecocardiográfico	AE/Ao	-0,19	0,27
	DIVDd/Ao	-0,15	-0,04
	ESIVd/Ao	0,07	0,06
	ESIVs/Ao	0,04	0,37
	DIVEd/Ao	-0,18	0,36
	DIVEs/Ao	-0,25	0,16
	EPVED/Ao	0,10	0,35
	EPVEs/Ao	0,11	0,34
	FE%	0,14	0,33
	FEC%	0,12	0,35
	E/A	0,08	0,17
Ex. Holter-ECG	FCm	-0,35	0,03
	N°QRS	-0,35	0,02
	N°AS	0,01	0,16
	N°AV	-0,19	-0,08
	NNm	0,36	-0,04
	SDNN	0,33	-0,05
	SDNNid	0,34	-0,04
	PNN>50%	0,33	0,10

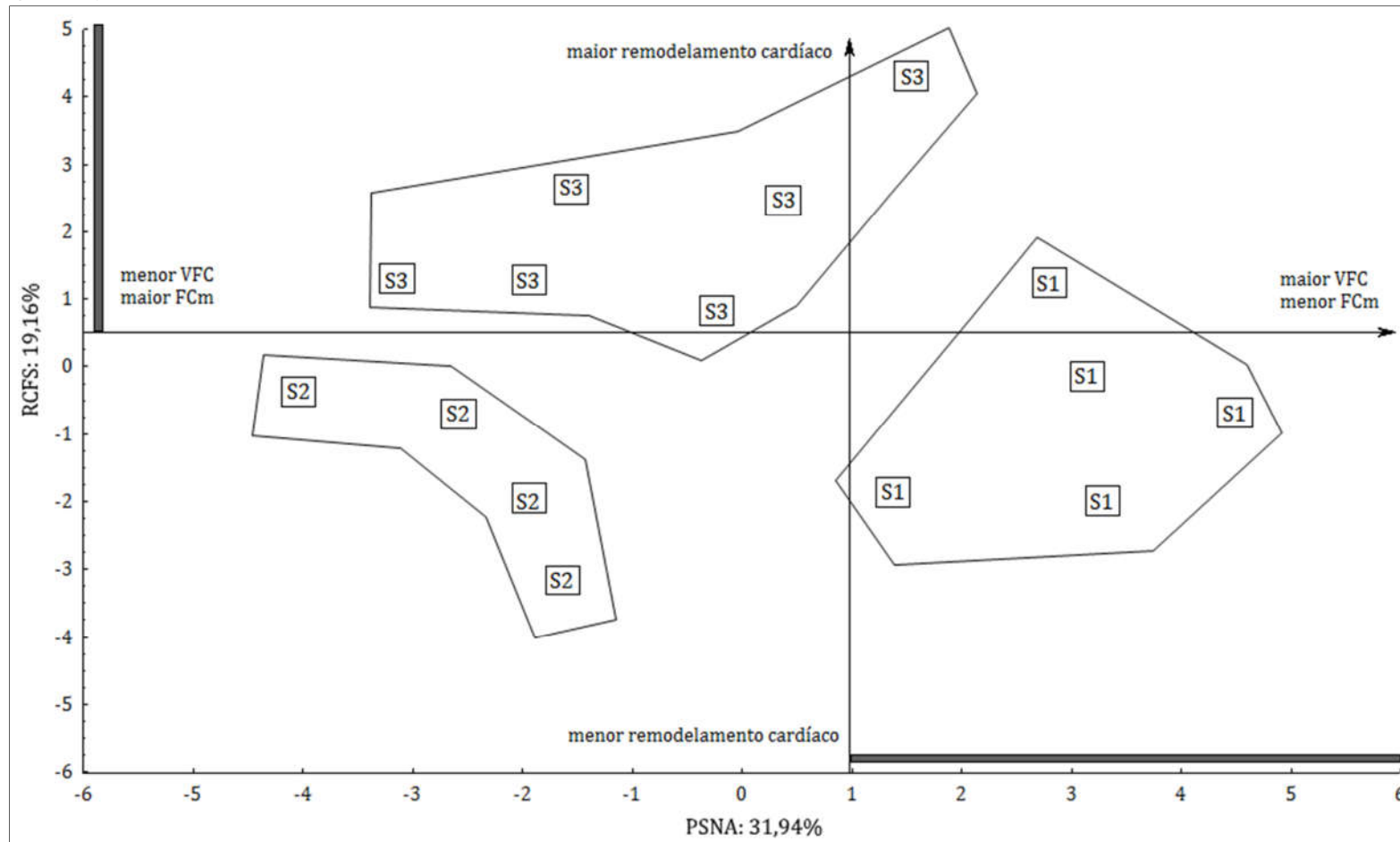
Coeficiente **em negrito** de maior valor absoluto que compõem o primeiro e o segundo indicador (PSNA e RCFS).

Tabela 2: valores dos índices calculados (PSNA e RCFS) de 32 cães com ICC classe II-ISACHC por DMVM na avaliação cardiológica pontual e seriada.

Nº Cão	PSNA	RCFS	Nº Cão	PSNA	RCFS
<u>1</u>	2,1	1,0	<u>22</u>	0,7	0,6
<u>2</u>	1,3	-1,4	<u>23</u>	-1,3	-0,7
<u>3</u>	2,5	-3,4	<u>24</u>	4,3	-2,2
<u>4</u>	2,8	1,4	<u>25</u>	-1,4	2,7
<u>5</u>	0,9	-1,1	a1	4,3	-2,2
<u>6</u>	-2,1	0,0	a2	3,2	-2,5
<u>7</u>	1,7	1,7	b1	-1,5	-1,8
<u>8</u>	-3,4	-0,2	b2	-1,5	-0,6
<u>9</u>	3,1	1,1	c1	-1,3	-0,7
<u>10</u>	1,2	-1,1	c2	-0,9	-0,8
<u>11</u>	-1,4	-1,0	c3	0,4	0,7
<u>12</u>	2,3	-1,0	d1	0,7	0,6
<u>13</u>	1,8	-2,5	d2	-1,1	2,9
<u>14</u>	2,1	-5,4	d3	0,2	0,7
<u>15</u>	-2,3	1,2	e1	0,1	2,0
<u>16</u>	-0,2	-3,1	e2	0,7	1,0
<u>17</u>	-3,2	2,9	e3	-0,4	1,3
<u>18</u>	-3,2	0,1	f1	-1,4	2,7
<u>19</u>	-3,4	0,7	f2	-3,6	2,6
<u>20</u>	-1,5	-1,8	g1	-3,4	0,7
<u>21</u>	0,1	2,0	g2	-1,4	4,0

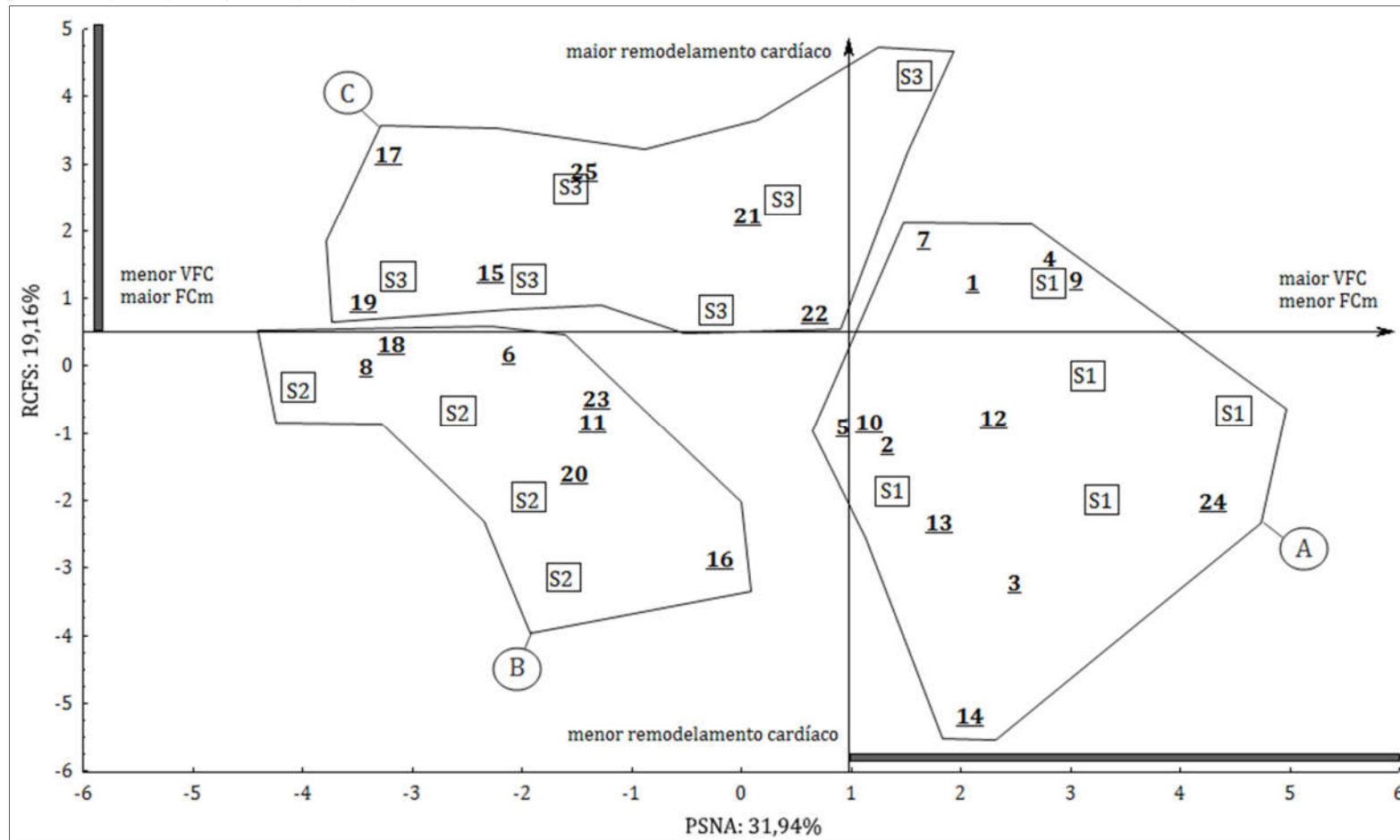
Números sublinhados (1 até 25) indicam os cães com avaliação cardiológica pontual. Letras (a, b, c, d, e, f, g) indicam os cães com avaliação cardiológica seriada. Números adjuntos as letras demarcam os exames seriados (exemplo. d1: exame 1 do cão d; d2: exame 2 do cão d; d3: exame 3 cão d).

Figura 1: Gráfico Biplot. Distribuição das três subclasses (subclasse S1, subclasse S2 e subclasse S3) plotados com os dois índices (PSNA v/s RCFS).



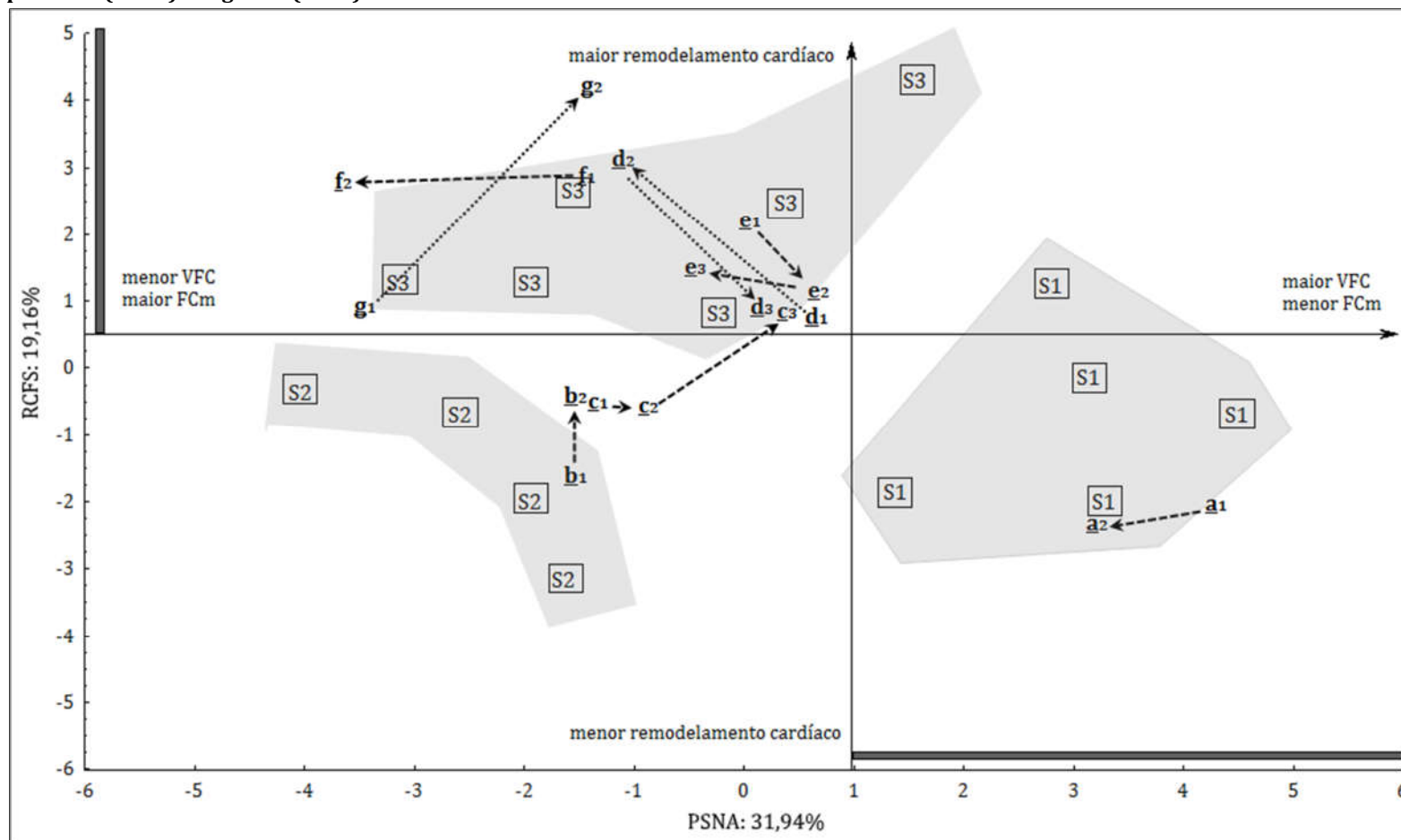
Sistema de quadrantes na intercepção de PSNA (31,94%) e RCFS (19,16%). **Barra horizontal no eixo x** (PSNA > 1,0) divide os cães com maior VFC (variabilidade da frequência cardíaca) e menor FCm (frequência cardíaca média) dos cães com menor VFC e maior FCm. **Barra vertical no eixo y** (RCFS > 0,5) divide os cães com maior remodelamento cardíaco dos cães com menor remodelamento cardíaco.

Figura 2: Subclassificação dos cães com ICC classe II-ISACHC por DMVM na avaliação cardiológica pontual. Plotados com ajuda do primeiro (PSNA) e segundo (RCFS) indicador.



Números sublinhados (1 até 25) indicam as coordenadas determinadas para cada cão na avaliação cardiológica pontual. Polígono A demarcando os cães (1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 24) que formam parte da subclasse S1. Polígono B demarcando os cães (6, 8, 11, 16, 18, 20, 23) que formam parte da subclasse S2. Polígono C demarcando os cães (15, 17, 19, 21, 22, 25) que pertencem na subclasse S3.

Figura 3: Subclassificação dos cães com ICC classe II-ISACHC por DMVM na avaliação cardiológica seriada. Plotados com ajuda do primeiro (PSNA) e segundo (RCFS) indicador.



Letras (a, b, c, d, e, f, g) indicam as coordenadas por cão na avaliação cardiológica seriada. Números adjuntos as letras demarcam os exames seriados (exemplo. d1: primeiro exame do cão d; d2: segundo exame do cão d; d3: terceiro exame cão d. As setas indicam a direção na mudança dos cães por exame.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa propõe uma nova classificação da classe II da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) proposto pelo ISACHC para cães com degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM). Esta subclassificação estadia os cães de classe II em três subclasses; subclasses S1, S2 e S3. A subclasse S1 correspondem a cães sintomáticos com remodelamento cardíaco e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) semelhantes aos cães da classe inferior da ICC (classe 1b). A subclasse S2 correspondem a cães com classificação intermediária e com VFC maior e remodelamento moderado. Por fim, na subclasse S3 correspondem os cães com menor VFC e maior remodelamento cardíaco com relação próxima aos cães com ICC do estágio superior (classe 3a).

Esta subclassificação permitiria uma melhor abordagem, tratamento e controle dos cães com DMVM classificados na atualidade na classe II da ICC.