



**ROSANE MARQUES DE RESENDE**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM CÃES  
PORTADORES DE DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA  
CRÔNICA DA VALVA MITRAL COM E SEM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA**

**LAVRAS – MG**

**2011**

**ROSANE MARQUES DE RESENDE**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM CÃES PORTADORES DE  
DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA CRÔNICA DA VALVA MITRAL COM E SEM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Patologia, Clínica e Cirurgia Veterinárias, para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora

Profa. Dra. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi

**LAVRAS – MG**

**2011**

**Ficha Catalográfica Preparada pela Divisão de Processos Técnicos da  
Biblioteca da UFLA**

Resende, Rosane Marques de.

Avaliação da função diastólica em cães portadores de  
degeneração mixomatosa crônica da valva mitral com e sem  
insuficiência cardíaca congestiva / Rosane Marques de Resende. –  
Lavras : UFLA, 2011.

105 p. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Lavras, 2011.

Orientador: Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi.

Bibliografia.

1. Endocardiose. 2. Ecocardiografia. 3. Massa ventricular esquerda.  
Universidade Federal de Lavras. II. Título.

CDD – 636.70896125

**ROSANE MARQUES DE RESENDE**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM CÃES PORTADORES DE  
DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA CRÔNICA DA VALVA MITRAL COM E SEM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Patologia, Clínica e Cirurgia Veterinárias, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 1º de dezembro de 2011.

Prof. Dr. Roberto Baracat de Araújo                      UFMG

Prof. Dr. Rodrigo Bernardes Nogueira                      UFLA

Profa. Dra. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi  
Orientadora

**LAVRAS – MG**

**2011**

*Aos meus pais, Ângelo e Míria,  
simplesmente por existirem,  
e ao amor entregue a mim,  
dedico.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, por manterem luz e proteção constante em minha vida e por permitirem que tudo fosse possível.

À Universidade Federal de Lavras, por me conceder nove anos de conhecimento, sabedoria e felicidade.

À Capes, pelo apoio financeiro.

Aos meus irmãos, Renata e Rodrigo, e aos meus cunhados, Leandro e Kátia, pelo amor e fraternidade. Ao meu pequenino Lucas que, desde o primeiro instante de vida, e por toda eternidade, faz com que todos os dias sejam especiais e completos.

A minha professora e orientadora, Ruth, que me proporcionou sete anos de amizade e ensinamentos inesquecíveis e que sempre esteve ao meu lado nessa jornada acadêmica. Não menos importante, ao professor e coorientador Rodrigo, pelos ensinamentos, amizade e por fazer parte integral desta conquista.

Ao professor Roberto Baracat e ao professor Antônio Lacreta, pelo tempo e conselhos concedidos ao aceitarem o convite para compor a banca examinadora.

Aos mestrandos do Setor de Cardiologia: Adriana, Gisele e Matheus, pela ajuda na execução desta pesquisa, desabafos e, obviamente, por fazerem deste trabalho algo muito, muito, muito mais divertido, apesar de tudo! Às bolsistas Bruna, por toda disposição e pela ajuda na interpretação dos ECGs e Talissa, pela ajuda na realização da parte prática.

Às minhas famílias Marques e Resende, responsáveis pela minha garantia de sobrevivência em meus momentos favoritos de descontração!

Aos amigos Mury, Tuca, Bruno, Frango, Ingrid, Arthur, Yasmin, Crys, Joe, Filipe, Viviane, Suellen e Mica. Cada um de vocês me ajudou de alguma forma nesses dois anos, com conselhos, apoio, sorrisos, alegria, brigas e, até mesmo, em silêncio!

Aos professores, funcionários e residentes do HV, por todo apoio e momentos de distração. Em especial, ao professor Cacá, que conquistou uma grande amizade, além de tudo.

Aos meus animais que já se foram, e aos que ainda estão aqui: Bionda, BG, Tupã, Chumbinho e Sadan. Vocês são os anjos que me fazem sentir orgulho de quem sou.

Aos cães e aos proprietários que participaram do experimento, pela paciência e colaboração que permitiram a conclusão deste trabalho.

*“O tempo é uma estrada que todos somos  
compelidos a percorrer. Segue plantando paz e  
semeando alegria. Deus não nos pede o impossível.  
Tanto quanto nos sucede, onde estamos, a vida na  
Terra te solicita, onde passes, esse ou aquele toque  
de amor, a lembrar-te que o reino da felicidade  
começa em ti.”*

**Meimei**  
**Psicografado por Chico Xavier**

## RESUMO

O presente trabalho foi realizado no intuito de estudar as alterações diastólicas presentes em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), por meio da avaliação de índices ecocardiográficos diastólicos convencionais, pela velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) e pelo Doppler tecidual (DT). Além disso, foi avaliada a influência da função sistólica sobre a  $V_p$  e calculada a relação entre a onda E do fluxo mitral e algumas variáveis ecocardiográficas com a finalidade de detectar a presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nesses animais. Um segundo objetivo foi avaliar o impacto da relação índice do volume ventricular esquerdo sistólico final/índice da massa ventricular esquerda (IVVEs/IMVE) sobre a  $V_p$  e a velocidade  $E'$  do DT, observando a capacidade de interferência desta relação sobre estes índices. Foram utilizados 36 cães, sendo 10 clinicamente saudáveis (grupo controle), 13 pertencentes ao grupo com DMVM e assintomáticos e 13 ao grupo de animais com DMVM e com sinais clínicos de ICC. Todos os animais foram submetidos ao exame clínico geral e cardiológico e, em seguida, ao exame eletrocardiográfico. Os cães foram posicionados em decúbito lateral para realização de exame ecocardiográfico e obtenção das variáveis a serem estudadas. A presença de disfunção diastólica foi determinada pela pseudonormalização da relação E/A do fluxo mitral, pelo tempo de desaceleração da onda E (TDE) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), porém, não foi detectada pela  $V_p$ . Por meio das relações E/ $V_p$  e E/ $E'$  do DT foi possível detectar ICC e o aumento da pressão de enchimento ventricular esquerda em cães com DMVM. Para a obtenção da massa ventricular esquerda (MVE) foram selecionados 22 cães, sendo 6 clinicamente saudáveis (grupo controle), 8 com diagnóstico de DMVM e assintomáticos e 8 com diagnóstico ecocardiográfico de DMVM e com sinais clínicos de ICC, sendo adotado o mesmo procedimento anteriormente citado. A relação IVVEs/IMVE foi correlacionada com índices ecocardiográficos diastólicos. Não houve uma correlação significativa entre a relação IVVEs/IMVE e os índices diastólicos  $V_p$ ,  $E'$  e TDE, mostrando que estes não foram influenciados pela hipertrofia miocárdica em cães com DMVM.

Palavras-chave: Endocardiose. Função diastólica. Ecocardiografia. Massa ventricular esquerda.

## ABSTRACT

This work aimed to study the diastolic changes in dogs with myxomatous mitral valve disease (MMVD), through the evaluation of conventional echocardiographic indices of diastolic function, mitral flow propagation velocity ( $V_p$ ) and tissue Doppler imaging (TDI). In addition, it was evaluated whether systolic function had influence on  $V_p$ , and calculated the ratio between mitral E wave and some echocardiographic variables, in order to detect the presence of congestive heart failure (CHF) in these animals. A second objective was to evaluate the impact of the left ventricular end-systolic volume index/left ventricular mass index (LVEsVI/LVMI) on the  $V_p$  and on the speed of the E' of TDI. Thirty-six dogs were studied, ten of them were healthy (control group), 13 had asymptomatic MMVD and 13 had MMVD with clinical signs of CHF. All of them underwent clinical, cardiologic and electrocardiographic examination. The dogs were positioned in lateral recumbency for echocardiographic examination and collection of the studied variables. The presence of diastolic dysfunction was determined by the pseudonormalization of the E/A ratio of mitral flow, by the deceleration time of E wave (DTE) and by the isovolumetric relaxation time (IVRT), but was not detected by  $V_p$ . Through to E/ $V_p$  and E/E' of TDI ratios was possible to detect ICC and the increase in left ventricular filling pressure in dogs with MMVD. To obtain LVM were selected 22 dogs, six clinically healthy (control group), eight diagnosed with asymptomatic MMVD and eight with MMVD with echocardiographic and clinical signs of CHF, adopting the same procedure previously said. The relationship between LVEsVI/LVMI was correlated with echocardiographic diastolic indices. There was no significant correlation between the LVEsVI/LVMI ratio and the diastolic indices  $V_p$ , E' and TDE, showing that these were not affected by myocardial hypertrophy in dogs with MMVD.

**Keywords:** Endocardiosis. Diastolic function. Echocardiography. Left ventricular mass.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagem ecocardiográfica do padrão normal de fluxo mitral ao Doppler pulsado (A) e em diferentes fases de disfunção diastólica: relaxamento anormal (B) e padrão de pseudonormalização (C).....	30
Figura 2	Princípio da formação do vórtice durante a fase de enchimento ventricular esquerdo. Um vórtice, como um anel de fumaça (à esquerda), com o diâmetro do núcleo (a) e o diâmetro do anel ao redor do núcleo (b) é formado no ventrículo esquerdo (diâmetro da valva mitral <i>D</i> , à direita). O vórtice se propaga com uma velocidade de propagação $V_p$ em direção ao ápice. Partículas de fluido giram dentro do anel do vórtice a uma velocidade $v$ .....	32
Figura 3	Interpretação física da velocidade de propagação do fluxo mitral obtido pelo modo M em cores. Notar que a posição do anel do vórtice em diferentes momentos no ventrículo esquerdo (à esquerda) corresponde à posição de velocidade máxima ao longo do eixo base-ápice obtido pelo modo M em cores (à direita). Em $t_1$ o vórtice está em região de valva mitral ( $S_1$ ) e em $t_2$ está em região apical ventricular esquerda ( $S_2$ ). <i>S</i> , distância; <i>t</i> , tempo.....	33
Figura 4	Ilustração de métodos de mensuração da velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) a partir da rampa formada ao modo M em cores (MC). Notar o método proposto por Brun et al. (1992) à esquerda e por Garcia et al. (2000).....	34
Figura 5	Ilustração demonstrando os movimentos da parede miocárdica transversal (a) e longitudinal (b). Durante a sístole, o septo interventricular e a parede ventricular esquerda se movem (setas amarelas) em direção ao centro geométrico (ponto vermelho). IVS, septo interventricular; LVW, parede ventricular esquerda; LV, cavidade ventricular esquerda.....	40
Figura 6	Mensuração dos picos de velocidade tecidual sistólico (S), diastólico inicial (E) e diastólico tardio (A), obtidos pelo Doppler pulsado, com volume de amostra posicionado no septo interventricular (septal).....	41

Figura 7	Diagrama de um sistema de classificação para disfunção diastólica com base na progressão de cardiopatia, representado pela velocidade de fluxo transmitral, pelo Doppler tecidual (DT) e pela velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp). Da esquerda para a direita: padrão normal, padrão de relaxamento anormal, padrão de pseudonormalização e padrão de enchimento restritivo.....	43
----------	--	----

**CAPÍTULO I**

Figura 1.1	Cadela da raça Poodle utilizada no experimento, com 12 anos de idade, pesando 9 kg, em estágio B2 de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).....	49
Figura 1.2	Realização de exame ecocardiográfico em uma cadela da raça Poodle. Notar o posicionamento do animal em decúbito lateral direito, a mesa com abertura para o posicionamento do transdutor (seta vermelha) e os eletrodos nos membros para realização do eletrocardiograma.....	52
Figura 1.3	Medida da velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp) em um cão saudável. (A) posicionamento do cursor (verde) do modo M na valva mitral no corte apical quatro câmaras, modo bidimensional. (B) associação do Doppler em cores ao modo M (MC). Notar que, na abertura da valva mitral (seta amarela), ocorre a formação das ondas E e A do fluxo mitral, simbolizado pelas cores azul e vermelho. A medida da Vp é feita na primeira mudança de cores. AE, átrio esquerdo; AD, átrio direito; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito.....	54
Figura 1.4	Medida dos picos de velocidade do Doppler tecidual (DT) em um cão saudável, pelo Doppler pulsado, oriundos do movimento miocárdico, em corte apical quatro câmaras, com volume de amostra posicionado no septo interventricular (septal) (linha verde). Notar as fases do ciclo cardíaco correspondentes no traçado eletrocardiográfico. S, pico sistólico; E, pico diastólico inicial; A, pico diastólico tardio.....	55

- Figura 1.5 Imagem bidimensional em corte transversal paraesternal direito, de um cão macho, da raça Teckel, de oito anos de idade, em estágio C de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM). Notar mensuração dos diâmetros da aorta (Ao) e átrio esquerdo (AE), para obtenção da relação AE/Ao (1,7) (traçados verdes). A valva aórtica deve se encontrar fechada, na fase final da diástole (início da onda Q do traçado eletrocardiográfico) (seta vermelha)..... 61
- Figura 1.6 Doppler pulsado para obtenção das velocidades de fluxo transmitral (ondas E e A) de um cão da raça Teckel, de nove anos de idade, em estágio D de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), com padrão de pseudonormalização. Notar onda E correspondente à fase de enchimento ventricular inicial, entre o final da onda T e início da onda P do traçado eletrocardiográfico (seta amarela); e onda A correspondente à fase de enchimento ventricular tardio, devido à contração atrial, após a onda P do traçado eletrocardiográfico (seta vermelha)..... 63
- Figura 1.7 (A) Mensuração da velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) de uma cadela, da raça Poodle, de nove anos de idade, pertencente ao grupo controle. (B) Mensuração da  $V_p$  de uma cadela, sem padrão racial definido (SPRD), de 10 anos de idade, em estágio B1 de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM). Obtenção da imagem por meio do corte apical quatro câmaras e associação do modo M ao Doppler em cores. Notar medida de velocidade com rampa localizada na mudança de cores (entre vermelho e azul), realizada no momento de enchimento ventricular esquerdo inicial (onda E), após abertura da valva mitral (seta preta), correspondente ao intervalo entre o final da onda T e início da onda P do traçado eletrocardiográfico (cruz branca da figura B). RM, regurgitação mitral..... 69

- Figura 1.8 (A) Representação dos picos de velocidade do Doppler tecidual (DT), de um cão macho, da raça Poodle, de oito anos de idade, em estágio B1 de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), pelo Doppler pulsado, oriundos do movimento miocárdico, em corte apical quatro câmaras, com volume de amostra posicionado no septo interventricular (septal) (linha verde). (B) Representação dos picos de velocidade do DT, de um cão macho, da raça Poodle, de 10 anos de idade, em estágio C de DMVM, com volume de amostra posicionado na parede do ventrículo esquerdo (linha verde). Notar as fases do ciclo cardíaco correspondentes no traçado eletrocardiográfico. S, pico sistólico; E, pico diastólico inicial; A, pico diastólico tardio. 78

---

## CAPÍTULO II

---

- Figura 2.1 Imagem ecocardiográfica bidimensional em corte longitudinal paraesternal direito para obtenção da função sistólica pelo método de Simpson. Notar a fase sistólica final correspondente ao final da onda T pelo traçado eletrocardiográfico (seta vermelha)..... 88
- Figura 2.2 Imagem ecocardiográfica bidimensional em corte apical quatro câmaras para obtenção da função sistólica pelo método de Simpson. Notar a fase sistólica final correspondente ao final da onda T pelo traçado eletrocardiográfico (seta vermelha)..... 89
- Figura 2.3 (A) Mensuração da massa ventricular esquerda (MVE) de uma cadela, da raça Poodle, de nove anos de idade, pertencente ao grupo controle, em corte transversal, no plano dos músculos papilares. (B) Mensuração da MVE de um cão macho, da raça Teckel, de nove anos de idade, estágio D de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), em corte transversal, no plano dos músculos papilares. O volume endocárdico é obtido e subtraído do volume epicárdico. Notar a fase diastólica final correspondente ao início do complexo QRS pelo traçado eletrocardiográfico (setas vermelhas)..... 93

## LISTA DE TABELAS

---

### CAPÍTULO I

---

Tabela 1.1	Raça, idade, sexo e estágio da degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) dos animais em estudo. Lavras/MG, outubro de 2011.....	50
Tabela 1.2	Dados demográficos e resultados de histórico e exame eletrocardiográfico avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).....	57
Tabela 1.3	Médias e desvio padrões dos índices ecocardiográficos convencionais avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).....	59
Tabela 1.4	Médias e desvio padrões da onda E do fluxo mitral, velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp) e índice do volume ventricular esquerdo diastólico final (IVVEd) em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).....	68
Tabela 1.5	Médias e desvio padrões dos índices ecocardiográficos sistólicos avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM)...	73
Tabela 1.6	Médias e desvio padrões das variáveis do Doppler tecidual pulsado avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM)...	77

---

### CAPÍTULO II

---

Tabela 2.1	Raça, idade, sexo e estágio da degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) dos animais em estudo. Lavras/MG, outubro de 2011.....	87
Tabela 2.2	Médias e desvio padrões dos índices ecocardiográficos avaliados em cães saudáveis e portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS

Par.	Parietal
Sept.	Septal

## LISTA DE SIGLAS

ACVIM	Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária
AE	átrio esquerdo
ANAVA	análise de variância
Ao	aorta
BAV	bloqueio atrioventricular
CSVPs	complexos supraventriculares prematuros
DAE	diâmetro interno do átrio esquerdo
DAo	diâmetro da raiz aórtica
ECG	eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FE	fração de ejeção
FS	fração de encurtamento
DC	débito cardíaco
DMVM	degeneração mixomatosa crônica da valva mitral
DT	doppler tecidual
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMVE	índice da massa ventricular esquerda
IVVE <sub>d</sub>	índice do volume ventricular esquerdo diastólico final
IVVE <sub>s</sub>	índice do volume ventricular esquerdo sistólico final
MC	modo M em cores
MG	Minas Gerais
MVE	massa ventricular esquerda
PPE	período de pré-ejeção ventricular esquerdo
PVM	prolapso de valva mitral
RM	regurgitação mitral
SC	sopro cardíaco
SIV	septo interventricular
SNK	Student-Newman-Keuls
SPRD	sem padrão racial definido
TAE	tempo de aceleração da onda E
TCIV	tempo de contração isovolumétrico
TDE	tempo de desaceleração da onda E
TE	tempo de ejeção ventricular esquerdo
TIV VSVE esquerdo	tempo integral da velocidade da via de saída do ventrículo esquerdo
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
V <sub>p</sub>	velocidade de propagação de fluxo mitral

VVE<sub>d</sub>      volume ventricular esquerdo diastólico final  
VVE<sub>s</sub>      volume ventricular esquerdo sistólico final

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
E	pico de velocidade de enchimento ventricular inicial
A	pico de velocidade de enchimento ventricular tardio
tau	constante de decaimento da pressão ventricular isovolumétrica
=	igual
S	distância
<i>t</i>	tempo
ms	milissegundo
mm	milímetro
cm/s	centímetro por segundo
g/dL	grama por decilitro
S'	pico de velocidade sistólica tecidual
E'	pico de velocidade diastólica inicial tecidual
A'	pico de velocidade diastólica tardio tecidual
kg	quilograma
mm/s	milímetro por segundo
cm	centímetro
mV	milivolt
®	marca registrada
MHz	mega-hertz
n	número
±	mais ou menos
F	fêmea
M	macho
<	menor
m/s	metro por segundo
<i>r</i>	coeficiente de correlação
mL/m <sup>2</sup>	mililitro por metro quadrado
mL	mililitro
g	grama
g/m <sup>2</sup>	grama por metro quadrado
mL/g	mililitro por grama

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	24
<b>2.1 Degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM)</b> .....	24
<b>2.2 Avaliação da diástole ventricular pela ecocardiografia</b> .....	28
<b>2.2.1 Velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp)</b> .....	31
<b>2.2.2 Doppler tecidual (DT)</b> .....	38
<b>2.3 Alterações diastólicas</b> .....	42
<b>2.4 Eletrocardiografia na DMVM</b> .....	44

---

### CAPÍTULO I

---

<b>RESUMO</b> .....	46
<b>1.1 Introdução</b> .....	46
<b>1.2 Material e métodos</b> .....	48
<b>1.2.1 Animais e critérios de inclusão</b> .....	48
<b>1.2.2 Identificação dos animais</b> .....	51
<b>1.2.3 Exploração clínica e metodologia de exames</b> .....	51
<b>1.2.4 Análise estatística</b> .....	55
<b>1.3 Resultados e discussão</b> .....	56
<b>1.3.1 Ecocardiografia convencional</b> .....	59
<b>1.3.2 Velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp)</b> .....	67
<b>1.3.3 Correlação da Vp com a função sistólica ventricular esquerda</b> .....	71
<b>1.3.4 Doppler tecidual (DT)</b> .....	75
<b>1.4 Conclusões</b> .....	82

---

### CAPÍTULO II

---

<b>RESUMO</b> .....	83
<b>2.1 Introdução</b> .....	83
<b>2.2 Material e métodos</b> .....	85

<b>2.2.1 Animais e critérios de inclusão.....</b>	<b>85</b>
<b>2.2.2 Identificação dos animais.....</b>	<b>86</b>
<b>2.2.3 Exploração clínica e metodologia de exames.....</b>	<b>86</b>
<b>2.2.4 Análise estatística.....</b>	<b>90</b>
<b>2.3 Resultados e discussão.....</b>	<b>91</b>
<b>2.4 Conclusões.....</b>	<b>96</b>
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>97</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>98</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) é a cardiopatia valvular adquirida de maior prevalência em cães idosos, machos e em raças de pequeno porte e a principal causa de regurgitação mitral (RM) nesses animais (PEDERSEN, 2000). Existem vários relatos sobre as possíveis etiologias da DMVM, porém, na maioria das vezes, é uma condição primária, caracterizada por degeneração mixomatosa progressiva das cúspides da valva mitral e cordoalhas tendíneas (FREED et al., 2002).

A progressiva RM induz um remodelamento cardíaco, caracterizado por dilatação atrial e ventricular esquerdas, hipertrofia miocárdica excêntrica e alterações da matriz intercelular. Portanto, a disfunção ventricular esquerda pode se desenvolver na DMVM, associada ao aumento da pressão venosa e arterial pulmonar. A partir desse estágio, muitos cães iniciam os sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (BONAGURA; SCHOBER, 2009). O aumento da pressão de enchimento ventricular esquerda é a principal característica da ICC (SCHOBER et al., 2010).

Uma abordagem clínica completa é recomendada para avaliação da RM, incluindo a obtenção do histórico, do exame físico, mensuração de pressão sanguínea arterial, radiografia, eletrocardiograma (ECG) e exames laboratoriais. A ecocardiografia pode identificar e monitorar muitas das alterações de forma não invasiva, oferecendo informações úteis sobre o coração e o fluxo na RM. Alterações ecocardiográficas incluem a compreensão da lesão valvar, a gravidade da RM, o grau de remodelamento cardíaco, a presença de disfunção ventricular sistólica ou diastólica e achados que indiquem elevação das pressões intravasculares (BONAGURA; SCHOBER, 2009).

A avaliação da função diastólica é mais difícil em cães com RM. A pressão atrial esquerda está diretamente relacionada ao volume regurgitante, à complacência atrial esquerda e à pressão venosa pulmonar. Cães com DMVM podem ter um relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) anormal em função da idade, ou condições associadas, como hipertensão sistêmica. Com a sobrecarga de volume, pode ocorrer redução da distensão ventricular esquerda, de modo que o seu enchimento fique submetido à maior pressão atrial esquerda que o normal (BONAGURA; SCHOBER, 2009). Muitos estudos sobre função diastólica e ICC utilizam animais jovens como grupo controle. Dessa forma, a análise das variações de relaxamento do VE, em animais saudáveis, de acordo com a idade, contribuirá para um melhor entendimento e avaliação da função diastólica.

Vários índices ecocardiográficos de enchimento ventricular esquerdo têm sido investigados na RM crônica. Em seres humanos, a utilização do modo M em associação com o mapeamento de fluxo em cores (modo M em cores) conjuga a grande resolução temporal do modo M com a rápida detecção do fluxo sanguíneo do Doppler em cores e é capaz de avaliar a velocidade de propagação ( $V_p$ ) do fluxo valvar mitral, sendo útil na localização de refluxos valvares e na avaliação da função diastólica (SILVA et al., 2003). A medida da  $V_p$  pelo modo M em cores (MC) não sofre alteração significativa com mudanças de pré-carga, sendo o método de escolha para avaliação da função diastólica (PEDONE et al., 2004). O Doppler tecidual (DT) consiste de uma técnica ultrassonográfica que permite a quantificação regional da função miocárdica, por meio da mensuração da velocidade do miocárdio em tempo real. Em seres humanos, o DT tem sido cada vez mais investigado, não apenas por fornecer informações sobre a função miocárdica, mas por possibilitar a realização de diagnóstico precoce em diversas cardiopatias (CHETBOUL, 2002).

Buakhamsri et al. (2009) sugerem que a Vp pode ser afetada pela dilatação ventricular ou hipertrofia miocárdica concêntrica e, ainda, pela presença de disfunção sistólica, o que implica na pseudonormalização deste índice em determinadas doenças cardíacas (BORG et al., 2010). Em seres humanos foi observado que a relação volume/massa ventricular esquerda causa influência sobre a Vp, independente da função diastólica intrínseca e pressões de enchimento. Portanto, essa relação deve ser considerada na avaliação de pacientes com suspeita de disfunção diastólica (BUAKHAMSRI et al., 2009).

Por ser a DMVM uma cardiopatia adquirida de grande importância clínica, faz-se necessário o diagnóstico e a quantificação adequada da RM. Os parâmetros ecocardiográficos de disfunção diastólica permanecem ainda como um desafio, principalmente no que diz respeito à avaliação dos efeitos hemodinâmicos da insuficiência no paciente. Dessa forma, o trabalho está dividido em dois capítulos, dos quais, no primeiro, o objetivo é estudar a DMVM em cães, utilizando-se a ecodopplercardiografia, para estabelecer quantitativamente os parâmetros cardíacos funcionais na doença mitral e sua correlação com o estado clínico funcional da ICC. No segundo capítulo, o objetivo foi avaliar o grau de hipertrofia cardíaca apresentada em cães com DMVM com e sem ICC e, ainda, estudar o grau de interferência dessa hipertrofia na avaliação da função diastólica destes cães. Espera-se que esses parâmetros possam ser empregados no diagnóstico de cães cardiopatas, fornecendo subsídios clínicos para a conduta terapêutica e o acompanhamento dos animais. A avaliação das funções sistólica e diastólica ventricular esquerda ainda não está bem esclarecida em cães com degeneração valvar mitral, principalmente a Vp e o DT, e, ainda, a razão para o desenvolvimento de disfunção do VE e ICC nestes pacientes com RM também não está definida, necessitando de estudos para a sua padronização nas diferentes raças, idades e pesos corporais.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM)**

A DMVM consiste de um espessamento e deformação das cúspides da valva mitral, sendo causa comum de RM em seres humanos (MCLACHLAN; REDDY; RATTIS, 1998) e em cães (BONAGURA; SCHOBBER, 2009). Tradicionalmente, a DMVM no cão era conhecida como endocardiose ou prolapso de valva mitral (PVM). A doença inicia-se, tipicamente, na fase jovem, mas pode complicar-se no indivíduo de meia idade ou senil. A partir de estudos anátomo-patológicos, foi evidenciado que muitos cães desenvolvem a doença mixomatosa da valva mitral com o passar da idade, sendo uma cardiopatia muito similar à DMVM em seres humanos, tanto na microscopia quanto na macroscopia (PEDERSEN; HÄGGSTRÖM, 2000).

Em estudo realizado por Atkins (1995) foi demonstrado que a degeneração valvular acomete a valva mitral isoladamente em 62% dos casos, podendo ocorrer, ainda, a associação desta com a valva tricúspide em 33% deles. As alterações valvulares adquiridas representam um importante grupo de doenças cardíacas, sendo o PVM de maior prevalência, principalmente nas raças de pequeno porte (PEDERSEN, 2000). Segundo Pedersen e Häggström (2000), a idade tem efeito marcante na prevalência e na gravidade da doença mixomatosa nos cães. Whitney (1974) explica que a senilidade altera as fibras de colágeno, podendo reduzir a habilidade da valva em resistir às forças mecânicas impostas durante a sístole ou, alternativamente, o trauma valvular contínuo, com o passar dos anos, pode alterar as fibras de colágeno e resultar em lesão degenerativa. Relata-se maior frequência nos machos, sendo as raças de pequeno porte e miniaturas, tais como Poodle toy e miniatura, Schnauzer miniatura, Chihuahua, Pinscher, Fox Terrier, Teckel e Whippet, as mais acometidas (MUZZI et al., 2000).

Os sinais clínicos da DMVM são decorrentes da disfunção do complexo valvar mitral. A tosse é o sinal clínico mais comum, em decorrência do aumento progressivo do átrio esquerdo (AE), que eleva e pressiona o brônquio principal esquerdo ou, ainda, devido ao edema pulmonar. São episódios seguidos por dispneia, taquipneia, ortopneia, perda de apetite e apatia (KITTLESON, 1998; MUZZI et al., 1999). Outros achados que podem ser observados em quadros mais graves são fadiga, cianose, tempo de perfusão capilar aumentado e mucosas pálidas. Ao exame físico, o sopro é o achado mais precoce, sendo mais facilmente auscultado no ápice cardíaco esquerdo. À auscultação pulmonar, os ruídos podem estar normais ou apresentar crepitações difusas, de acordo com o estágio da doença (KITTLESON, 1998).

A progressiva RM induz a um remodelamento cardíaco caracterizado por dilatação do átrio e ventrículo esquerdos, hipertrofia excêntrica do miocárdio e alterações na matriz intercelular, ocasionado pelo aumento do volume regurgitante para dentro do AE e consequente sobrecarga de volume (BONAGURA; SCHOBBER, 2009). Segundo Lord et al. (2010), o remodelamento cardíaco se inicia um ano antes do aparecimento da ICC. Durante a fase de dilatação, a matriz de colágeno se dissolve e permite que as fibras miocárdicas deslizem para acomodar a sobrecarga de volume. Quando essa adaptação se esgota, a função de bombeamento do miocárdio é prejudicada. A cardiomiopatia secundária à sobrecarga de volume pode comprometer a integridade da valva mitral, exacerbando a RM primária à lesão degenerativa, decorrente do aumento da esfericidade do VE, dilatação do anel valvar e disfunção dos músculos papilares.

Segundo o consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM), os estágios da ICC na DMVM podem ser classificados em: 1) estágio A, que compreende pacientes com alto risco de desenvolverem a

afecção, porém, não apresentam sopros à ausculta cardíaca; **2)** estágio B1, pacientes que apresentam sopros à ausculta cardíaca, mas não desenvolveram sinais clínicos de ICC e não apresentam remodelamento cardíaco aos exames radiográfico e ecocardiográfico; **3)** estágio B2, pacientes que apresentam sopros à ausculta cardíaca, mas não desenvolveram sinais clínicos de ICC, entretanto, apresentam remodelamento cardíaco aos exames radiográfico e ecocardiográfico; **4)** estágio C, que abrange pacientes com sinais clínicos de ICC submetidos à terapia e **5)** estágio D, animais em estágio terminal da afecção, com sinais clínicos de ICC refratários à terapia (ATKINS et al., 2009).

O ECG é o exame mais utilizado para o diagnóstico de alterações elétricas do coração. Na DMVM, com a progressão da RM, a dilatação do AE se torna mais evidente, o que acarreta no aparecimento de arritmias cardíacas, principalmente as de origem atrial e juncional (TILLEY, 1992).

A ecocardiografia é uma técnica de utilização do ultrassom como meio diagnóstico em cardiologia (MORCERF, 1996), representando um importante método não invasivo na avaliação anatômica e funcional do coração (HENIK, 1995; YU et al., 2007). É um exame complementar de grande valia no diagnóstico da DMVM, permitindo avaliação do aparato valvar, incluindo o grau de protrusão e espessamento das cúspides; o grau de regurgitação; a determinação do tamanho e a contratilidade dos ventrículos e a dilatação do AE e os índices das funções sistólica e diastólica ventricular esquerda. Os avanços tecnológicos têm fornecido vários recursos ao exame ecocardiográfico. Para avaliação anatômica dinâmica do coração são utilizados o modo M e o bidimensional, enquanto para avaliação de fluxos sanguíneos existem o Doppler pulsado, o Doppler contínuo e o mapeamento de fluxo em cores (OHARA; AGUILAR, 2003; SILVA et al., 2003).

O tratamento de cães assintomáticos, que compreendem o estágio B da doença, ainda é controverso. O consenso do ACVIM não recomenda o tratamento de cães com DMVM no estágio B1. Contudo, o mesmo grupo não chega a um consenso sobre o tratamento de cães com remodelamento cardíaco. Alguns estudos mostram o efeito benéfico do benazepril em retardar o aparecimento de sinais clínicos de ICC. Entretanto, o tratamento de cães assintomáticos deve ser avaliado individualmente (ATKINS et al., 2009). A presença de tosse em um cão com sopro não deve ser razão para iniciar o tratamento para ICC, pelo fato de cães idosos serem comumente afetados por doenças traqueobrônquicas. Nesses pacientes, a realização de radiografia torácica é essencial para determinar se a origem da tosse é devido à afecção respiratória ou à cardiopatia. Outra causa para a tosse é a compressão do brônquio principal esquerdo, devido aumento do AE. É possível que cães apresentando tosse, com aumento moderado a grave do AE, sem evidências de ICC, mas com doenças traqueobrônquicas primária, podem se beneficiar de terapias que visam diminuir o volume do AE, no intuito de diminuir a compressão bronquial (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010).

O manejo de pacientes sintomáticos é baseado na administração de um conjunto de fármacos como diuréticos, pimobendan e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), entre outros. O uso de diurético associado aos IECA pode melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência do animal. Em estudos recentes foi demonstrado que o pimobendan melhora a sobrevida e a qualidade de vida em cães com ICC devido à DMVM, em comparação ao tratamento padrão com furosemida e IECA (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010). O consenso da ACVIM recomenda que a terapia de cães sintomáticos deve ser baseada na associação desses três medicamentos (ATKINS et al., 2009). A utilização da espironolactona em conjunto com furosemida e IECA reduz o risco de morte e melhora os sinais clínicos de ICC. Em estudos recentes mostrou-se que cães geriátricos acometidos por DMVM apresentam o

tecido miocárdico substituído por áreas de fibrose. Um possível mecanismo de ação da espironolactona foi demonstrado sobre os efeitos antifibróticos deste fármaco na patogênese da DMVM, porém, este mecanismo não está totalmente esclarecido (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010).

Outros medicamentos frequentemente utilizados para pacientes sintomáticos incluem a digoxina e amlodipina. O primeiro é recomendado em casos de fibrilação atrial e controle de taquicardia. A amlodipina faz parte da terapia de cães em estágio avançado de ICC (estágio D), com o objetivo de reduzir a pós-carga e melhorar o débito cardíaco (DC). Portanto, a maioria dos cães com ICC causada por DMVM pode ser tratada com uma combinação de furosemida, IECA, pimobendan e espironolactona, com variações deste protocolo de acordo com cada paciente (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010). Foram realizados estudos mostrando os efeitos benéficos dos ômega 3 e 6 como anti-inflamatórios e antiarrítmicos, além de efeitos sobre o metabolismo miocárdico, função endotelial e imunológica, frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistêmica (FREEMAN, 2010).

## **2.2 Avaliação da diástole ventricular pela ecocardiografia**

A diástole compreende quatro segmentos: relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, enchimento lento e contração atrial. O relaxamento do miocárdio começa na metade da sístole e termina no primeiro terço da diástole. O processo de complacência é considerado um processo passivo caracterizado por mudança de volume devido à mudança de pressão. Os gradientes de pressão intraventricular são responsáveis pelo mecanismo de sucção em ventrículos com relaxamento normal, permitindo adequado enchimento ventricular esquerdo e DC com pressão atrial esquerda de aproximadamente zero. Na disfunção diastólica em grau avançado, a diminuição da complacência acarreta aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo e aumento da pressão atrial esquerda, o que

causa maior contribuição da fase de contração atrial (NISHIMURA; TAJIK, 1997).

A disfunção diastólica do VE é uma alteração frequente de várias cardiopatias e, geralmente, precede a disfunção sistólica. Em seres humanos acometidos por cardiomiopatia dilatada, tem-se relacionado à disfunção diastólica prognósticos e sintomas de ICC desfavoráveis (SILVA et al., 2003). A principal característica dessa alteração é o comprometimento da capacidade de enchimento ventricular e manutenção do volume de ejeção, sem o aumento compensatório das pressões de enchimento, resultando em dispneia de esforço e, em graus mais avançados, congestão venosa pulmonar (BOECK et al., 2005). Em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia restritiva inicial e durante isquemia, ocorrem diminuição no pico da onda E do fluxo mitral (enchimento inicial), aumento do enchimento da onda A (enchimento tardio devido à contração atrial), diminuição na relação E/A e aumento no fluxo sistólico venoso pulmonar (GARCIA et al., 2000).

No entanto, em pacientes com avançada disfunção diastólica, o aumento da pressão atrial esquerda, que ocorre de forma compensatória para a manutenção de DC adequado, acarreta em aumento da pré-carga e da FC, levando à pseudonormalização dos índices diastólicos (GARCIA et al., 2000), o que dificulta a avaliação da função diastólica ventricular em cães com RM (BONAGURA; SCHOBBER, 2009). Os recentes estudos se concentram em revelar essa pseudonormalização e correlacionar as doenças cardíacas com padrões diastólicos ao ecocardiograma (CAVALCANTI et al., 2007).

A avaliação da função diastólica pode ser feita por métodos invasivos e pela ecocardiografia. O grau de relaxamento ventricular é um dos mais importantes parâmetros fisiológicos que permitem avaliar o enchimento ventricular esquerdo a uma pressão relativamente baixa. A constante de

decaimento da pressão ventricular isovolumétrica ( $\tau$ ) é aceita como parâmetro de avaliação do relaxamento em estudos invasivos (GARCIA et al., 2000). A ecocardiografia bidimensional é considerada um bom método para diagnóstico de disfunção sistólica e a ecocardiografia Doppler tem sido aceita como um método confiável, não invasivo e prático para diagnóstico de pacientes com alterações diastólicas (NISHIMURA; TAJIK, 1997).

Por meio do Doppler pulsado, vários índices de avaliação transmitral podem ser usados para a avaliação da função diastólica, como o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), ocorrido entre o fechamento da valva aórtica e abertura da valva mitral; o fluxo das veias pulmonares; o tempo entre a abertura e fechamento da valva mitral, com duas ondas de enchimento diastólico: onda E e onda A; o tempo de desaceleração e aceleração da onda E (TDE e TAE, respectivamente) e a relação E/A (BONAGURA; SCHOBBER, 2009; CHAMOUN et al., 2002). Porém, a pseudonormalização desses índices pode acarretar diagnósticos incorretos (GARCIA et al., 2000) (Figura 1) e não apresenta boa correlação com métodos invasivos de avaliação da função diastólica (AURIGEMMA; ZILE; GAASCH, 2004).

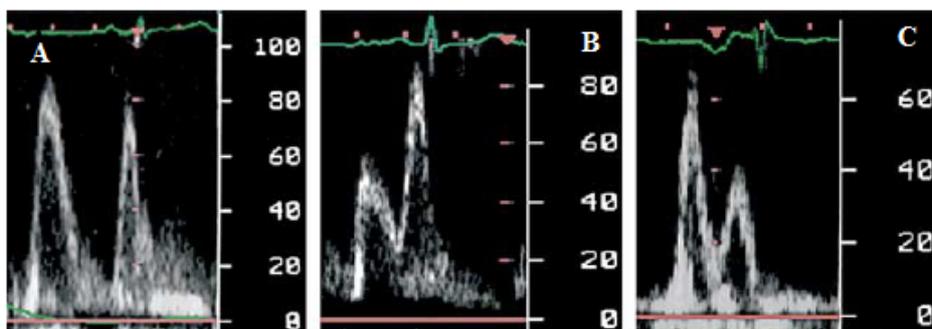


Figura 1 Imagem ecocardiográfica do padrão normal de fluxo mitral ao Doppler pulsado (A) e em diferentes fases de disfunção diastólica: relaxamento anormal (B) e padrão de pseudonormalização (C). Adaptado de Boeck et al. (2005).

Recentemente, além desses parâmetros ecocardiográficos citados, o MC, capaz de avaliar a  $V_p$ , reflete o grau de relaxamento diastólico inicial (BORG et al., 2010). O DT tem sido avaliado em cães saudáveis e com diversas cardiopatias. É uma técnica relativamente nova, que permite a avaliação quantitativa global e de segmentos do miocárdio, em cortes transversal e longitudinal, tanto na sístole, quanto na diástole. A disfunção diastólica pode ser detectada de forma precoce em pacientes humanos com sobrecarga de volume ventricular esquerdo, utilizando velocidades do DT em corte miocárdico longitudinal (TIDHOLM et al., 2009).

### **2.2.1 Velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ )**

O MC para avaliação da  $V_p$ , proposto por Brun et al. (1992), tem se mostrado uma ferramenta importante de avaliação do relaxamento ventricular, não sendo afetada pela pré-carga e pela FC (CHAMOUN et al., 2002; GARCIA et al., 2000) e tendo grande correlação com método invasivo tau de medida de pressão intraventricular (GREENBERG et al., 2001). Garcia et al. (2000) demonstraram que o relaxamento ventricular esquerdo é o principal determinante desse índice diastólico, devido à presença de gradiente de pressão local no interior da cavidade ventricular esquerda. Ao contrário da onda E ao Doppler pulsado, a  $V_p$  não foi afetada em animais e seres humanos submetidos a alterações de pré-carga.

O MC é baseado no fato de que um fluido, ao atravessar um orifício, ou seja, uma região de menor diâmetro, leva à formação de vórtices, como um anel de fumaça (Figura 2), sendo esse exemplo aplicado ao enchimento ventricular esquerdo (MEY et al., 2001).

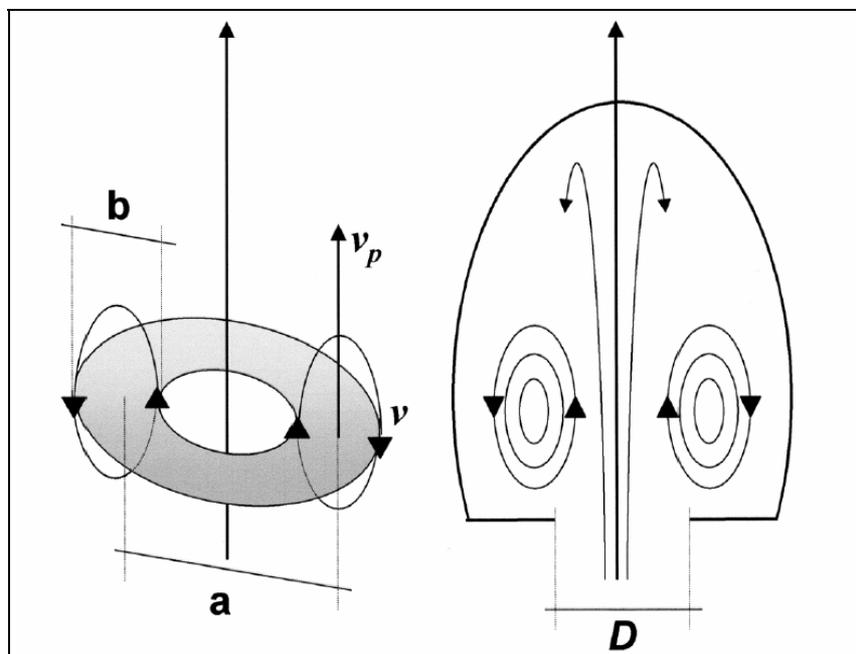


Figura 2 Princípio da formação do vórtice durante a fase de enchimento ventricular esquerdo. Um vórtice, como um anel de fumaça (à esquerda), com o diâmetro do núcleo (a) e o diâmetro do anel ao redor do núcleo (b) é formado no ventrículo esquerdo (diâmetro da valva mitral  $D$ , à direita). O vórtice se propaga com uma velocidade de propagação  $V_p$  em direção ao ápice. Partículas de fluido giram dentro do anel do vórtice a uma velocidade  $v$  (MEY et al., 2001).

Utilizando-se um modelo hidráulico foi demonstrado que a velocidade de deslocamento do vórtice é muito semelhante à  $V_p$  de enchimento ventricular obtida pelo MC. Essa velocidade diminui à medida que se desloca em direção ao ápice cardíaco (Figura 3). Portanto, a  $V_p$  pode ser obtida a partir da rampa visualizada ao MC (MEY et al., 2001).

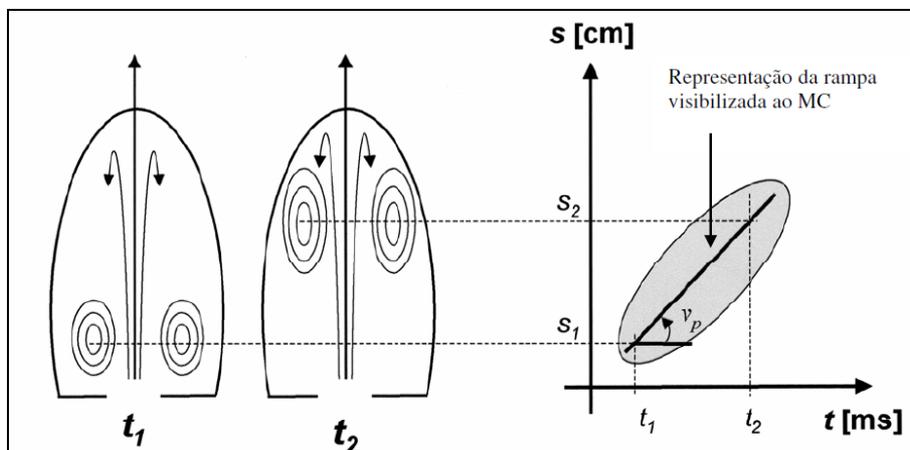


Figura 3 Interpretação física da velocidade de propagação do fluxo mitral obtido pelo modo M em cores. Notar que a posição do anel do vórtice em diferentes momentos no ventrículo esquerdo (à esquerda) corresponde à posição de velocidade máxima ao longo do eixo base-ápice obtido pelo modo M em cores (à direita). Em  $t_1$  o vórtice está em região de valva mitral ( $S_1$ ) e em  $t_2$  está em região apical ventricular esquerda ( $S_2$ ). S, distância; t, tempo (MEY et al., 2001).

Sendo a  $V_p$  representada matematicamente como

$$V_p = \frac{S_2 - S_1}{t_2 - t_1}$$

Quando há a formação do vórtice durante o enchimento ventricular esquerdo, o pico de velocidade da onda E deve sempre exceder a  $V_p$ , o que ocorre por princípios hidrodinâmicos já comprovados *in vitro*, *in numero* e *in vivo* (MEY et al., 2001).

Considerando o espectro Doppler como a análise da velocidade das partículas sanguíneas em um determinado espaço, o MC é uma técnica de Doppler pulsado em que as velocidades médias são cores codificadas e apresentadas em tempo (eixo horizontal) e profundidade ao longo de toda linha de varredura (eixo vertical). Avaliam-se todas as velocidades que passam na linha do modo M, produzindo um mapa com resolução temporal de 5 ms, espacial de

aproximadamente 0,3 mm e velocidade de 3 cm/s (MEY et al., 2001). Portanto, para a prática clínica, essa velocidade espaço-temporal é referida como  $V_p$ , que representa a distância que o fluxo da onda E se propaga para dentro do VE em função do tempo (BOECK et al., 2005).

O método proposto por Brun et al. (1992) define a mensuração da  $V_p$  no limite entre o preto e a cor da onda de enchimento inicial, como ilustrado na Figura 4. Pelo fato de essa transição de cor nem sempre ser claramente visível e com alta variabilidade, Duval-Moulin et al. (1997) e Garcia et al. (2000) modificaram esse método considerando limites de velocidade iguais, chamados de limites de isovelocidade, em vez da transição entre o preto e a cor de enchimento inicial. De acordo com esses autores, a  $V_p$  é, portanto, mensurada no início da linha que representa 50% da velocidade máxima. Duval-Moulin et al. (1997) mostraram que as primeiras isovelocidades são menos relacionadas com o tau, portanto, a análise do  $V_p$  deve ser feita na quarta, na quinta e na sexta isovelocidades.

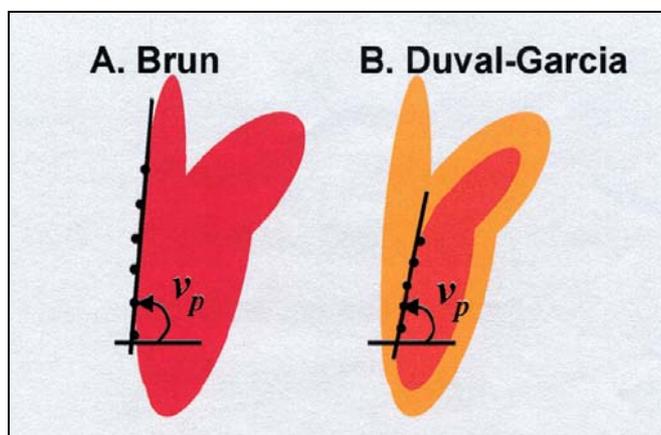


Figura 4 Ilustração de métodos de mensuração da velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) a partir da rampa formada ao modo M em cores (MC). Notar o método proposto por Brun et al. (1992) à esquerda e por Garcia et al. (2000).

Mey et al. (2001) e Steine et al. (1998) demonstraram diminuição da Vp em pacientes com infarto agudo do miocárdio. A pseudonormalização ou padrão restritivo detectados por meio do MC são indicativos de progressiva dilatação ventricular esquerda e podem predizer a morte.

Segundo Cavalcanti et al. (2007), a Vp é considerada um índice relativamente independente, reproduzível e importante na avaliação da função diastólica em cães saudáveis da raça Boxer.

### **Fatores que interferem na Vp**

Recentemente, foi descoberto que a dilatação ventricular, ou hipertrofia miocárdica concêntrica, e a presença de disfunção sistólica podem afetar os valores de Vp, ocasionando pseudonormalização desse índice em determinadas doenças cardíacas (BORG et al., 2010; BUAKHAMSRI et al., 2009).

A capacidade de bombeamento ou função sistólica do coração é dependente de vários fatores, incluindo pré-carga, pós-carga, contratilidade, distensibilidade, contração coordenada e FC. A disfunção sistólica é caracterizada por comprometimento do bombeamento cardíaco e redução da fração de ejeção (FE). A pré-carga consiste na força de elasticidade miocárdica e é dependente da quantidade de sangue durante a distensão ventricular no final da diástole. A lei de Frank Starling afirma que quanto maior a elasticidade, maior a força de contração. Aumento no volume diastólico ventricular esquerdo, com todos os outros fatores permanecendo constante, aumentará, portanto, a função sistólica ventricular. A pós-carga é a força contra a qual o coração deve contrair. Normalmente, a hipertrofia cardíaca excêntrica é consequência de um aumento na pré-carga, a fim de minimizar o estresse da parede miocárdica. Na ausência de hipertrofia, a pós-carga se eleva devido à sobrecarga de volume no VE. A hipertrofia cardíaca observada com o aumento da pós-carga é do tipo concêntrica.

Um aumento na pós-carga sem a ocorrência de hipertrofia compensatória diminui a efetividade da contração cardíaca, quando todos os outros fatores são mantidos constantes. O aumento da FC resulta em aumento do DC, porém, FC muito elevada pode induzir insuficiência miocárdica (BOON, 2011).

Maior enchimento ventricular esquerdo e aumento da complacência miocárdica são observados nos estágios iniciais da RM crônica. Porém, na presença de disfunção sistólica associada, ocorrem aumento da rigidez miocárdica e diminuição do enchimento ventricular. A diástole ventricular é dependente de função sistólica preservada, uma vez que a força elástica armazenada no miocárdio durante a sístole (forças de restauração) é liberada no início do relaxamento miocárdico, capaz de gerar a força de sucção ventricular. Portanto, quando existe disfunção sistólica, ocorre deficiência na sucção ventricular e, conseqüentemente, um enchimento anormal, o que pode acarretar em pseudonormalização da  $V_p$  (BORG et al., 2010).

Índices ecocardiográficos que estimam a função sistólica incluem a fração de encurtamento (FS) do VE, FE, DC, tempo de ejeção ventricular esquerdo (TE), período de pré-ejeção ventricular esquerdo (PPE), tempo integral da velocidade da via de saída do ventrículo esquerdo (TIV VSVE), as velocidades miocárdicas mensuradas pelo DT e o volume ventricular esquerdo sistólico final (VVEs) (BOON, 2011).

Borg et al. (2010) afirmam que, em pacientes humanos com RM e disfunção sistólica do VE, há ocorrência da pseudonormalização da  $V_p$ . Esse fato é explicado por haver redução da força de restauração ventricular esquerda, aumento da rigidez miocárdica e grau avançado de remodelamento do VE. Portanto, esses fatores devem ser considerados na avaliação de pacientes com disfunção diastólica.

A hipertrofia cardíaca usualmente envolve espessamento da parede ventricular esquerda. Esse espessamento nem sempre é aparentemente visível, uma vez que o coração dilatado apresenta as paredes mais finas. O aumento da massa ventricular pode ser quantificado por diferentes métodos, incluindo angiografia, modo M e modo bidimensional. O modo M consiste na mensuração do espessamento da parede ventricular e do septo interventricular (SIV) em localizações específicas, o que pressupõe um padrão generalizado de hipertrofia cardíaca. O modo bidimensional é considerado superior ao modo M para avaliação da massa ventricular esquerda, pelo fato de considerar toda geometria do coração durante a mensuração (BOON, 2011).

Não existe nenhuma influência do sexo sobre a massa ventricular, porém, existe uma correlação significativa entre o peso corporal e a mesma em cães (BOON, 2011). Para a obtenção da massa ventricular, o volume miocárdico é estimado no modo bidimensional, por meio da diferença entre os volumes epicárdico e endocárdico e, em seguida, multiplicado pela densidade (1,05 g/dL) (WYATT et al., 1979). Os músculos papilares devem ser eliminados do traçado endocárdico quando a mensuração da massa é realizada no momento da diástole. A medida pode ser realizada no corte ecocardiográfico transversal ou apical quatro câmaras, sendo que ambas têm sido estudadas em cães (SCHILLER et al., 1983).

Em seres humanos, foi observado que a relação volume/massa ventricular esquerda causa influência sobre a  $V_p$ , mesmo após a realização de ajustes para pré-carga e relaxamento. Isso mostra que a  $V_p$  possui variabilidade desconhecida que é independente da função diastólica intrínseca e da pressão de enchimento. Portanto, essa relação deve ser considerada na avaliação de pacientes com suspeita de disfunção diastólica (BUAKHAMSRI et al., 2009).

### 2.2.2 Doppler tecidual (DT)

O DT consiste de uma ferramenta ecocardiográfica que permite avaliação quantitativa do miocárdio como um todo, ou regional. Tem sido complementado a índices ecocardiográficos convencionais como TDE, FE e padrão de enchimento restritivo, no intuito de realizar a avaliação prognóstica de pacientes cardiopatas (YU et al., 2007). O princípio da técnica do DT é semelhante ao Doppler convencional, de forma que o ângulo entre o feixe de ultrassom e a parede miocárdica deve ser o menor possível para não haver subestimação das velocidades (CHETBOUL, 2002).

O DT fornece novos índices de função sistólica e diastólica miocárdica regional, como as velocidades miocárdicas instantâneas e o gradiente de pressão mensurado entre as velocidades miocárdicas do endocárdio e epicárdio. É considerada uma técnica mais sensível que o Doppler convencional na detecção de alterações miocárdicas, na diferenciação entre hipertrofia ventricular esquerda fisiológica e patológica e na detecção precoce da disfunção miocárdica (CHETBOUL, 2002). Estudos em animais e seres humanos têm mostrado que o DT se relaciona de forma significativamente inversa com a medida invasiva tau (NAGUEH, 2008).

A reflexão do som do fluxo sanguíneo apresenta alta frequência e baixa amplitude. A velocidade do fluxo sanguíneo normal é tipicamente menor que 200 cm/s, enquanto a velocidade de movimento do miocárdio é usualmente menor que 20 cm/s. A imagem do DT utiliza essa baixa frequência e alta amplitude do som para registrar a velocidade do miocárdio durante a sístole e a diástole (BOON, 2011).

As velocidades miocárdicas que são mensuradas com o DT são compostas pela velocidade intrínseca do miocárdio e pelo resultado do

movimento cardíaco dentro do tórax. Esses movimentos já são bem estudados em medicina, sendo que, durante a sístole, o coração gira e se move em direção à parede torácica, enquanto na diástole, o coração se afasta da parede torácica. Em cães, o mesmo evento parece ocorrer, de forma que durante a sístole, a posição do coração também se altera (CHETBOUL, 2002).

Existem dois tipos de movimentos miocárdicos intrínsecos: movimentos transversal e longitudinal. Para ambos, o movimento miocárdico tem sentidos opostos durante a sístole e a diástole. Durante a sístole, o SIV e a parede ventricular esquerda se movem em direção a um centro ergométrico, que está situado no interior da cavidade do VE, aproximadamente no centro ou no eixo longo do VE, para os cortes transversal e longitudinal, respectivamente (Figura 5). Na diástole, as duas paredes ventriculares estão se afastando a partir do centro geométrico. Durante o TRIV e o tempo de contração isovolumétrico (TCIV), embora não ocorra movimento intrínseco de segmentos do miocárdio, o coração se move de acordo com os movimentos respiratórios e também devido à sua posição relativamente flexível dentro do tórax. Dessa forma, durante esse período do ciclo cardíaco, todas as paredes miocárdicas se movem na mesma direção, seguindo os movimentos do coração dentro do tórax (CHETBOUL, 2002).

Na prática, as velocidades do miocárdio podem ser obtidas a partir do Doppler tecidual pulsado (Figura 6), do modo M tecidual em cores ou pela imagem bidimensional codificada em cores (ESTRADA; CHETBOUL, 2006). É importante reconhecer que as velocidades provenientes do primeiro método são mais elevadas em relação ao último (BOON, 2011; YU et al., 2007).

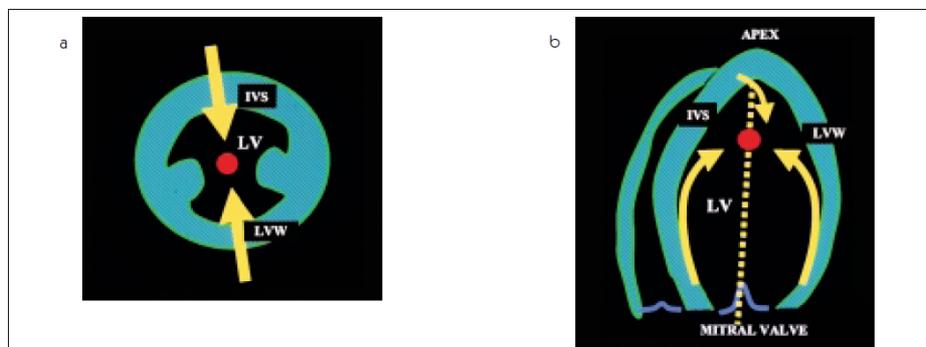


Figura 5 Ilustração demonstrando os movimentos da parede miocárdica transversal (a) e longitudinal (b). Durante a sístole, o septo interventricular e a parede ventricular esquerda se movem (setas amarelas) em direção ao centro geométrico (ponto vermelho). IVS, septo interventricular; LVW, parede ventricular esquerda; LV, cavidade ventricular esquerda (CHETBOUL, 2002).

O Doppler pulsado fornece informações sobre os movimentos do miocárdio por meio de amostra única. O volume de amostra é colocado dentro da parede do miocárdio usando o eixo curto paraesternal direito ou eixo longo paraesternal esquerdo (apical quatro câmaras) (CHETBOUL, 2002). A lateral da parede do VE, do ventrículo direito (VD) ou do SIV é posicionada na imagem, de forma que a linha do cursor fique paralela à parede ou septo (BOON, 2011). O perfil de velocidade inclui, depois de uma curta fase de contração isovolumétrica, uma onda sistólica positiva (S') e, depois de uma curta fase de relaxamento isovolumétrico, duas ondas negativas diastólicas (E' no início da diástole, e A' no final da diástole). Com esse método, a análise da velocidade é limitada à região específica onde o volume da amostra é posicionado (ESTRADA; CHETBOUL, 2006).

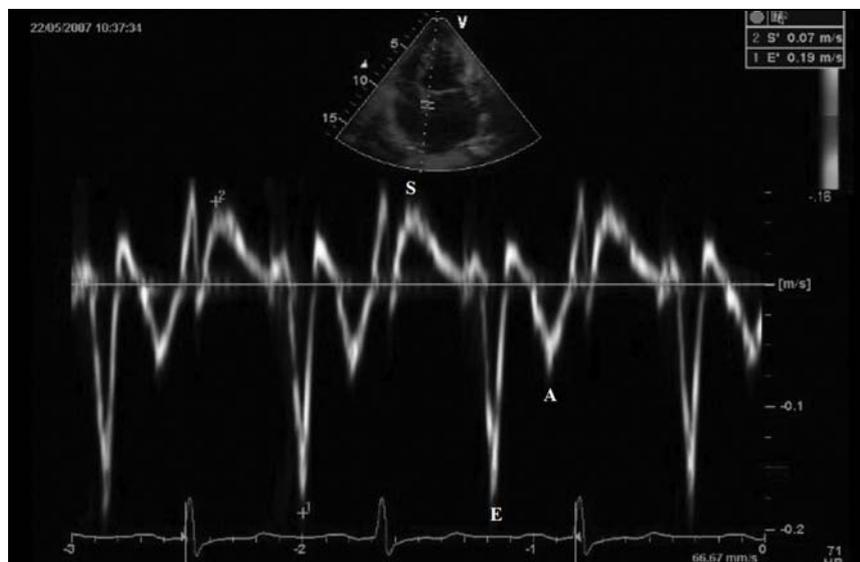


Figura 6 Mensuração dos picos de velocidade tecidual sistólico (S), diastólico inicial (E) e diastólico tardio (A), obtidos pelo Doppler pulsado, com volume de amostra posicionado no septo interventricular (septal) (YU et al., 2007).

A imagem bidimensional codificada em cores melhora a impressão dos movimentos miocárdicos pelo fato de todas as velocidades serem exibidas simultaneamente na tela. Os cortes ecocardiográficos para realização do DT por essa técnica são os mesmos citados para o Doppler pulsado. O modo M tecidual em cores analisa as velocidades do miocárdio ao longo de uma linha de varredura única selecionada da mesma forma que o modo M convencional. Para a obtenção das imagens pode-se utilizar o eixo longitudinal paraesternal direito ou transversal. Devido à alta taxa de amostragem, esse método pode detectar mudanças sutis nas velocidades de movimento do miocárdio. Em comparação ao modo bidimensional em cores, oferece maior resolução temporal (CHETBOUL, 2002).

O gradiente de pressão miocárdico diminui à medida que se aproxima do ápice cardíaco no corte apical quatro câmaras e a velocidade do tecido

endocárdico é superior à velocidade do epicárdio nas imagens obtidas do corte transversal (BOON, 2011).

Para avaliação da função diastólica, fatores prognósticos de relevância incluem o pico E', avaliado nas mesmas localizações anteriormente citadas, no início da diástole, bem como a mensuração da onda E do fluxo transmitral e sua relação com o E' (E/E'). Em seres humanos, essas velocidades miocárdicas medidas por meio do DT têm se mostrado úteis na avaliação de ICC, hipertensão, infarto agudo do miocárdio e doenças coronarianas (YU et al., 2007).

### 2.3 Alterações diastólicas

O padrão de **relaxamento anormal** ocorre em casos de isquemia ventricular, hipertrofia e envelhecimento, nos quais há retardo na reabsorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Esse tipo de padrão é tipicamente representado no Doppler pulsado por relação E/A menor que 1, aumento no TDE e no TRIV. Uma relação E/A menor que 0,5 pode ocorrer quando a contração e o relaxamento ventriculares estão gravemente comprometidos (COHEN et al., 1996).

A **pseudonormalização** se refere à aparência normal de enchimento ventricular (relação E/A entre 1 e 2) e TDE e TRIV dentro dos valores de referência em alguns pacientes com elevada pressão de enchimento. Esse padrão representa um estágio intermediário entre relaxamento anormal e enchimento restritivo, como resultado da progressão da doença, isquemia ou condições em que há aumento da pré-carga (COHEN et al., 1996).

O padrão de **enchimento restritivo** é caracterizado por um rápido aumento na pressão ventricular durante o enchimento diastólico inicial e conseqüentemente baixo enchimento, devido à rigidez da câmara ventricular

(NISHIMURA; TAJIK, 1997). Os achados do Doppler pulsado consistem em aumento na relação E/A (tipicamente maior que 2) e curto TDE e TRIV. Em adição, os fluxos de retorno venoso são maiores durante a diástole que na sístole. A velocidade do fluxo sanguíneo dentro do ventrículo espesso pode causar aumento da pressão rapidamente, o que acarreta em excesso de pressão atrial durante a diástole e reversão da direção do fluxo sanguíneo, causando regurgitação mitral e tricúspide. Esse tipo de padrão é associado com maiores pressão de enchimento e sintomas e prognósticos desfavoráveis, coincidindo com disfunção sistólica em pacientes com cardiomiopatia dilatada e infarto do miocárdio (Figura 7) (COHEN et al., 1996).

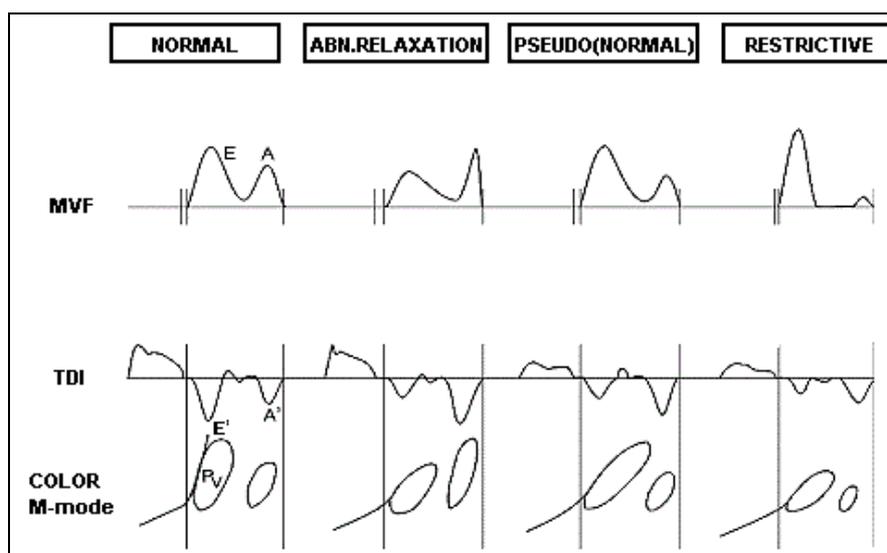


Figura 7 Diagrama de um sistema de classificação para disfunção diastólica com base na progressão de cardiopatia, representado pela velocidade de fluxo transmitral, pelo Doppler tecidual (DT) e pela velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp). Da esquerda para a direita: padrão normal, padrão de relaxamento anormal, padrão de pseudonormalização e padrão de enchimento restritivo. Adaptado de Nishimura e Tajik (1997).

## 2.4 Eletrocardiografia na DMVM

A eletrocardiografia é comumente utilizada em medicina veterinária para avaliar pacientes quanto à presença de alterações no ritmo cardíaco. O ECG ambulatorial fornece grandes informações, especialmente se for empregada a eletrocardiografia computadorizada em que se utiliza equipamentos dotados de microprocessador possibilitando a observação de várias derivações em um mesmo momento, facilitando sua realização em animais (FERREIRA, 2003).

As arritmias supraventriculares e ventriculares são descritas como as mais comuns em seres humanos com DMVM. Acredita-se que as arritmias desempenham papel significativo na determinação da sintomatologia e podem ser responsáveis pela morte súbita nesses pacientes (MARIA et al., 1976).

Na DMVM em cães, as arritmias mais diagnosticadas são os complexos supraventriculares prematuros (CSVP's) e a taquicardia supraventricular. A fibrilação atrial não é observada com frequência, uma vez que o aumento atrial em cães de pequeno porte não é o suficiente para ocasionar esse tipo de arritmia. Outras arritmias que podem ser observadas são os bloqueios atrioventriculares (BAV), parada sinusal e arritmias ventriculares (TILLEY, 1992). Entretanto, Ferreira (2003) relata os CSVPs e a fibrilação atrial como as arritmias mais comuns na doença mitral em cães, podendo ocorrer em alguns casos, arritmias ventriculares.

Segundo Oliveira (2009), a eletrocardiografia contínua (Holter) é um exame eficaz na identificação das arritmias e das alterações na variação da FC presentes em cães portadores de DMVM. O mesmo autor relata, ainda, que, em grau avançado da doença, observa-se alta incidência de arritmias supraventriculares. Para Crosara et al. (2010), o Holter é considerado um exame superior ao ECG ambulatorial para a detecção de arritmias em cães com DMVM,

sendo que grande porcentagem dos pacientes apresenta arritmias supraventriculares e ventriculares. A presença de AE aumentado está associada a um maior risco de arritmias do tipo supraventriculares, enquanto cães com sinais clínicos de ICC podem apresentar arritmias ventriculares com maior frequência.

## CAPÍTULO I

### **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA EM CÃES ACOMETIDOS POR DEGENERAÇÃO CRÔNICA DA VALVA MITRAL COM E SEM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DOPPLER PULSADO, VELOCIDADE DE PROPAGAÇÃO DO FLUXO MITRAL E DOPPLER TECIDUAL**

#### **RESUMO**

A disfunção diastólica é uma alteração que ocorre precocemente à disfunção sistólica e tem sido bastante pesquisada na medicina. A degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) é a cardiopatia adquirida mais comum em cães e o remodelamento cardíaco pode ocasionar relaxamento ventricular anormal e, conseqüentemente, sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Os índices ecocardiográficos convencionais, utilizados para a avaliação da função diastólica, sofrem interferência da pré-carga e frequência cardíaca, o que pode levar à pseudonormalização dos mesmos. Dessa forma, a utilização da velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) e das velocidades  $E'$  e  $A'$  do Doppler tecidual (DT) têm sido recentemente aplicadas no intuito de avaliar a função diastólica de maneira mais eficaz. Foram selecionados 36 cães, sendo 10 clinicamente saudáveis (grupo controle), 13 com DMVM sem sinais clínicos (grupo 2) de ICC e 13 com DMVM e sintomáticos (grupo 3). Os animais foram submetidos aos exames clínico cardiológico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico, para a obtenção das variáveis a serem estudadas. A presença de disfunção diastólica foi determinada pela pseudonormalização da relação  $E/A$  do fluxo mitral, pelo tempo de desaceleração da onda E (TDE) e pelo tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), porém, não foi detectada pela  $V_p$ . Por meio das relações  $E/V_p$  e  $E/E'$  do DT foi possível detectar ICC e o aumento da pressão de enchimento ventricular esquerda em cães com DMVM.

#### **1.1 Introdução**

A degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) é a causa mais comum de regurgitação mitral (RM) em cães idosos (PEDERSEN, 2000). A progressiva RM induz a um remodelamento cardíaco, ocasionado pela sobrecarga de volume para dentro do átrio esquerdo (AE). Portanto, a disfunção ventricular esquerda pode se desenvolver na DMVM e, a partir desse estágio, muitos cães

iniciam os sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (BONAGURA; SCHOBBER, 2009).

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) é uma alteração frequente de várias cardiopatias e, geralmente, precede a disfunção sistólica. Em seres humanos tem-se relacionado a disfunção diastólica com prognósticos e sintomas de ICC desfavoráveis (SILVA et al., 2003). Cães com DMVM podem ter um relaxamento anormal do VE em função da sobrecarga de volume, ocasionando redução da distensão ventricular esquerda, de modo que o seu enchimento fique submetido à maior pressão atrial esquerda que o normal (BONAGURA; SCHOBBER, 2009).

Vários índices ecocardiográficos podem ser utilizados para a avaliação da função diastólica (CHAMOUN et al., 2002). Porém, a pseudonormalização desses índices dificulta a avaliação em cães com RM (BONAGURA; SCHOBBER, 2009) e não apresenta boa correlação com os métodos invasivos (AURIGEMMA; ZILE; GAASCH, 2004).

Em seres humanos, o modo M em cores (MC) avalia a velocidade de propagação ( $V_p$ ) do fluxo transmitral (SILVA et al., 2003) e não sofre alteração significativa com mudanças de pré-carga, sendo o método de escolha para avaliação da função diastólica (PEDONE et al., 2004). No entanto, a presença de disfunção sistólica pode ocasionar pseudonormalização da  $V_p$  e, portanto, deve ser avaliada em conjunto com a função diastólica (BORG et al., 2010).

O Doppler tecidual (DT) é uma técnica que permite a quantificação regional das funções sistólica e diastólica miocárdica, por meio da mensuração da velocidade do miocárdio em tempo real (CHETBOUL, 2002). Ao contrário da  $V_p$ , a pré-carga é capaz de interferir nas ondas de velocidade do DT em cães clinicamente saudáveis (BOON, 2011).

A correlação da  $V_p$  e os picos de velocidade do DT, com índices ecocardiográficos convencionais, como onda E do fluxo mitral, correspondente ao enchimento ventricular inicial ( $E/V_p$ ), tempo de relaxamento isovolumétrico ( $E/TRIV$ ) e pico de velocidade diastólica inicial tecidual ( $E/E'$ ), também têm sido utilizados com sucesso para avaliação da função diastólica e detecção de cães com sinais de ICC. Por ser a DMVM uma cardiopatia adquirida de grande importância clínica na medicina veterinária, esta pesquisa foi realizado com o objetivo de avaliar se cães com RM mantêm as funções sistólica e diastólica preservadas em diferentes estágios da doença (com sinais clínicos de ICC e assintomáticos).

## **1.2 Material e métodos**

O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pela Comissão de Bioética na utilização de animais (Anexo 1).

### **1.2.1 Animais e critérios de inclusão**

Foram estudados 36 cães de diferentes raças de pequeno porte, com até 15 kg de peso corporal, de ambos os sexos, divididos em três grupos: **1)** controle (10 animais); **2)** com DMVM e assintomáticos (13 animais em estágio B1 ou B2) e **3)** com sinais de ICC e diagnóstico de DMVM (13 animais em estágio C ou D), de acordo com os critérios de Atkins (2009) (Figura 1.1).



Figura 1.1 Cadela da raça Poodle utilizada no experimento, com 12 anos de idade, pesando 9 kg, em estágio B2 de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).

Os cães foram provenientes dos atendimentos clínicos de rotina do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Lavras. Todos os animais foram submetidos a exames físico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico. Os cães acometidos por DMVM foram selecionados com base nos seguintes critérios: presença de sopro sistólico de RM (grau I/VI a VI/VI), idade superior a seis anos e exclusão para qualquer outra doença cardíaca. As raças, idades, sexo e estágio da DMVM dos animais estão listados na Tabela 1.1. É importante salientar que todos os cães pertencentes aos estágios C e D da doença estavam sob terapia com diuréticos e IECA antes da realização do exame ecocardiográfico.

Tabela 1.1 Raça, idade, sexo e estágio da degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) dos animais em estudo. Lavras/ MG, outubro de 2011.

GRUPO	RAÇA	IDADE	SEXO	ESTÁGIO DMVM
1 (Controle)	Poodle	6 anos	Fêmea	A
	Poodle	9 anos	Fêmea	A
	Poodle	10 anos	Fêmea	A
	Poodle	11 anos	Fêmea	A
	Poodle	11 anos	Fêmea	A
	Poodle	11 anos	Fêmea	A
	SPRD	7 anos	Fêmea	A
	Teckel	9 anos	Fêmea	A
	Yorkshire	8 anos	Macho	A
	Yorkshire	13 anos	Macho	A
2	Cocker Spaniel	7 anos	Fêmea	B1
	Pinscher	9 anos	Fêmea	B1
	Poodle	10 anos	Macho	B1
	SPRD	7,5 anos	Fêmea	B1
	SPRD	8 anos	Macho	B1
	SPRD	10 anos	Fêmea	B1
	SPRD	11 anos	Fêmea	B1
	SPRD	12 anos	Macho	B1
	SPRD	13 anos	Fêmea	B1
	SPRD	14 anos	Fêmea	B1
	Terrier Brasileiro	10 anos	Fêmea	B1
	Lhasa Apso	9 anos	Macho	B2
	Poodle	12 anos	Fêmea	B2
3	Pinscher	10 anos	Fêmea	C
	Poodle	8 anos	Macho	C
	Poodle	9 anos	Fêmea	C
	Poodle	10 anos	Macho	C
	Poodle	10 anos	Macho	C
	Poodle	11 anos	Macho	C
	Poodle	11 anos	Macho	C
	Poodle	11 anos	Macho	C
	Poodle	13 anos	Fêmea	C
	SPRD	13 anos	Fêmea	C
	Teckel	13 anos	Macho	C
	Teckel	9 anos	Macho	D
	Teckel	9 anos	Macho	D

SPRD, sem padrão racial definido; DMVM, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral.

### **1.2.2 Identificação dos animais**

Os cães foram identificados em fichas próprias e os proprietários assinaram uma autorização demonstrando sua anuência, por se tratar da utilização de pacientes da rotina clínica (Anexo 2).

### **1.2.3 Exploração clínica e metodologia de exames**

Todos os animais foram submetidos a exame clínico geral e cardiológico e, em seguida, a exame eletrocardiográfico ambulatorial, nas derivações I, II, III, aVR, aVL e aVF (velocidade de 50 mm/s, 1cm = 1mV), como descrito por Tilley (1992). Os cães foram posicionados em decúbito lateral para realização do exame ecocardiográfico no modo bidimensional, Doppler pulsado e contínuo, DT e MC. Foi utilizado um aparelho de ecodopplercardiografia (Esaote® MyLab 40) com transdutores de varredura setorial eletrônica de 5,0 MHz e com acompanhamento eletrocardiográfico no monitor, cujos eletrodos foram colocados na parte distal dos membros torácicos e pélvicos (HENIK, 1995) (Figura 1.2). Todos os exames foram registrados para posteriores avaliações.

No modo bidimensional, foram avaliadas câmaras cardíacas, contratilidade miocárdica, presença de efusão pericárdica, diâmetro da raiz aórtica (DAo), diâmetro interno do AE (DAE) e relação AE/Ao, como recomendado por Hansson et al. (2002). Para avaliação da função sistólica foi realizado o método de Simpson, com obtenção da fração de ejeção (FE), do volume ventricular esquerdo sistólico final (VVEs) e volume ventricular esquerdo diastólico final (VVE<sub>d</sub>). Para a realização das medidas sistólicas, a imagem no corte longitudinal paraesternal direito foi obtida de acordo com as recomendações de Wess et al. (2010). Entretanto, se houvesse melhor visualização do ápice cardíaco no corte apical paraesternal esquerdo, as mensurações eram realizadas na imagem quatro câmaras, conforme as recomendações da Sociedade Americana

de Ecocardiografia (SCHILLER et al., 1989). A análise foi feita com a seleção da fase diastólica final pelo eletrocardiograma (ECG), correspondente ao início do complexo QRS e, em seguida, na fase sistólica final (correspondente ao final da onda T do ECG). Os índices do VVEs e do VVE<sub>d</sub> (IVVEs e IVVE<sub>d</sub>, respectivamente) foram obtidos dividindo o VVEs e VVE<sub>d</sub>, pela área de superfície corporal do animal, respectivamente.

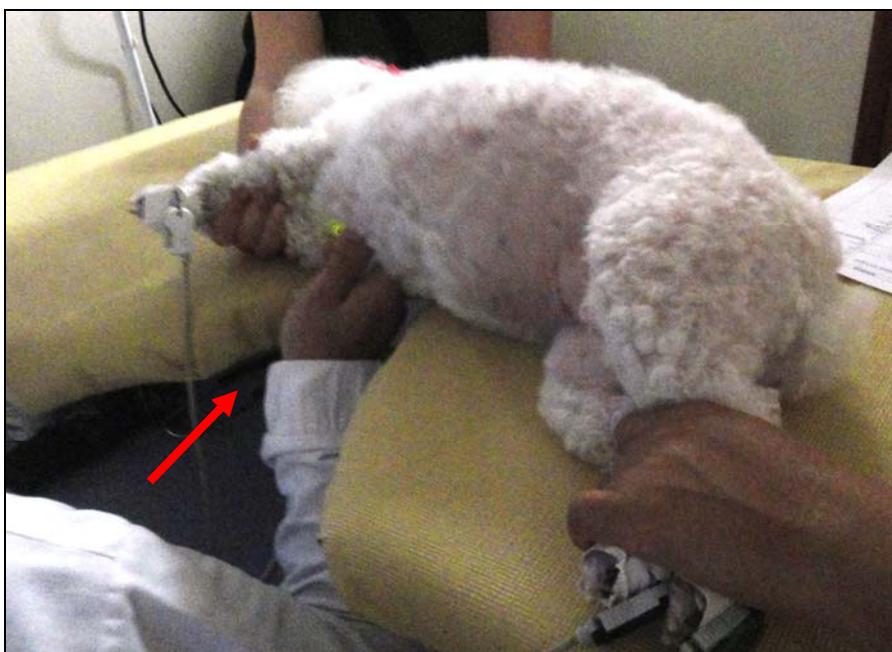


Figura 1.2 Realização de exame ecocardiográfico em uma cadela da raça Poodle. Notar o posicionamento do animal em decúbito lateral direito, a mesa com abertura para o posicionamento do transdutor (seta vermelha) e os eletrodos nos membros para realização do eletrocardiograma.

Foram mensurados, conforme recomendado por Bonagura, Miller e Darke (1998), pelo Doppler pulsado, em corte apical quatro câmaras, os índices de avaliação transmitral para a avaliação da função diastólica. Foram analisados o tempo de desaceleração da onda E (TDE), as ondas E e A (enchimento tardio

devido à contração atrial) do fluxo mitral e a relação E/A. A análise do TRIV foi feita por meio do DT em corte apical quatro câmaras, com volume de amostra posicionado no septo interventricular (SIV), correspondente ao intervalo entre o final da onda S' (pico de velocidade sistólica tecidual) e início da onda E' (pico de velocidade diastólica inicial tecidual), conforme preconizado por Boon (2011). A fim de minimizar os efeitos da frequência cardíaca (FC) no TRIV, a variável foi corrigida dividindo-a pela raiz quadrada do intervalo RR precedente, de acordo com a metodologia realizada por Schober e Baade (2006).

Com o auxílio do Doppler por mapeamento em cores associado ao modo M, foi calculada a Vp de fluxo mitral (Figura 1.3), na visão paraesternal esquerda apical quatro câmaras, semelhante ao realizado por Brun et al. (1992) e Garcia et al. (2000), com a rampa de velocidade colocada sobre a mudança de cores (vermelho e azul), na abertura da valva mitral a uma distância de 3 cm dentro da cavidade do VE. A relação entre variáveis para avaliação da função diastólica e da pressão de enchimento final do VE, como E/Vp e E/TRIV foram calculadas.

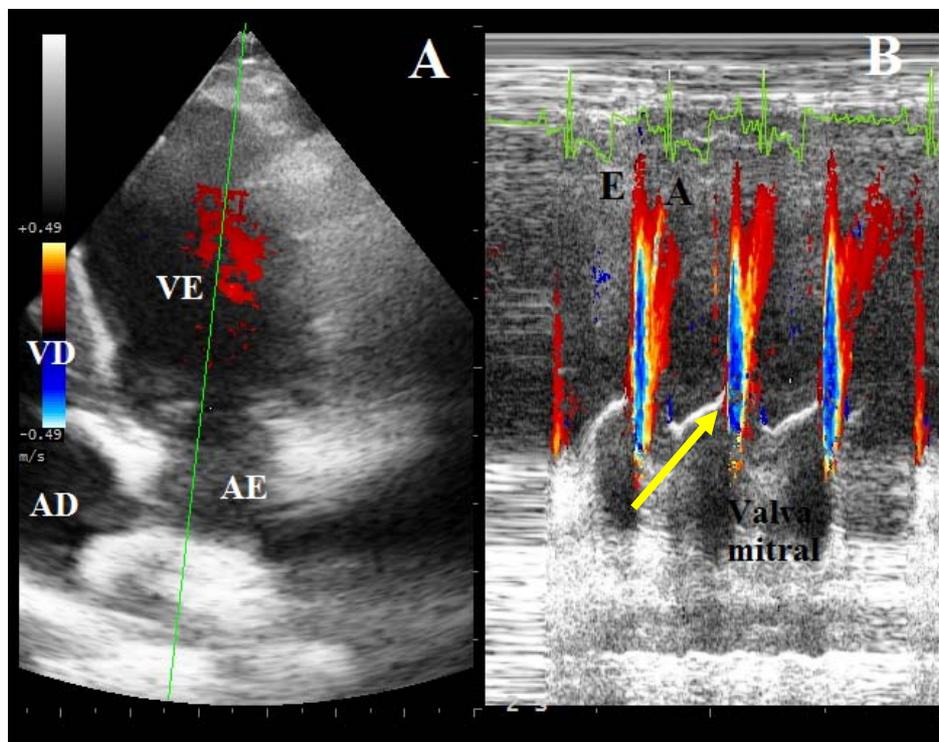


Figura 1.3 Medida da velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) em um cão saudável. (A) posicionamento do cursor (verde) do modo M na valva mitral no corte apical quatro câmaras, modo bidimensional. (B) associação do Doppler em cores ao modo M (MC). Notar que, na abertura da valva mitral (seta amarela), ocorre a formação das ondas E e A do fluxo mitral, simbolizado pelas cores azul e vermelho. A medida da  $V_p$  é feita na primeira mudança de cores. AE, átrio esquerdo; AD, átrio direito; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito.

As velocidades do DT derivadas da movimentação miocárdica,  $E'$  e  $A'$  (pico de velocidade diastólica tardio tecidual) foram mensuradas em corte apical quatro câmaras, com o volume de amostra posicionando na parede livre do VE (parietal) e no SIV (septal) (Figura 1.4). A relação entre a onda E do fluxo transmitral e o pico de velocidade tecidual  $E'$  ( $E/E'$ ) foi calculada.

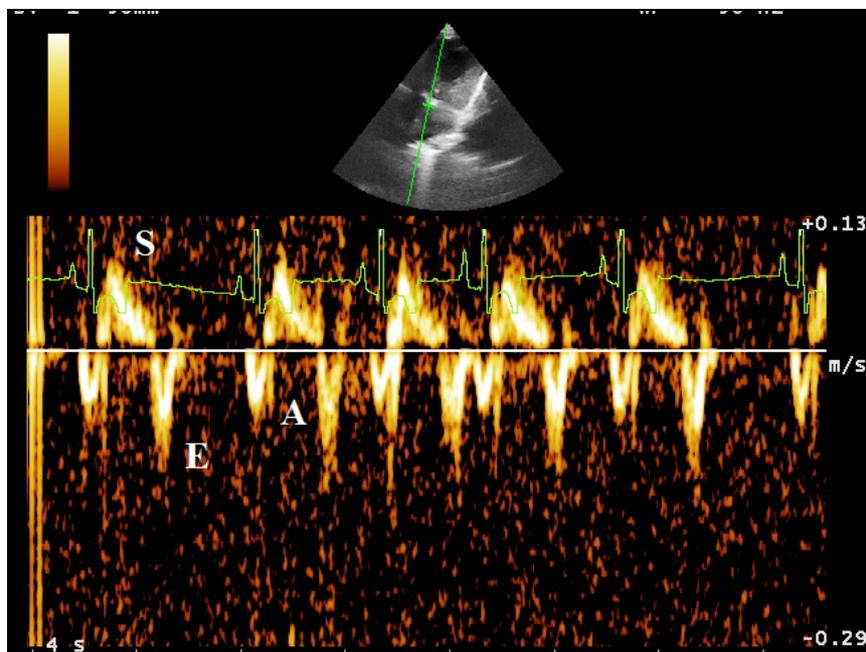


Figura 1.4 Medida dos picos de velocidade do Doppler tecidual (DT) em um cão saudável, pelo Doppler pulsado, oriundos do movimento miocárdico, em corte apical quatro câmaras, com volume de amostra posicionado no septo interventricular (septal) (linha verde). Notar as fases do ciclo cardíaco correspondentes no traçado eletrocardiográfico. S, pico sistólico; E, pico diastólico inicial; A, pico diastólico tardio.

#### 1.2.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa estatístico SPSS (SPSS 12.0 para Microsoft Windows, SPSS Inc, Chicago, IL). Os dados primeiramente submetidos à análise descritiva e, em seguida, avaliados quanto à normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição normal foram submetidas à análise de variância (ANOVA) para comparação de médias entre os grupos (variáveis quantitativas) e posterior avaliação pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK). Os dados sem distribuição normal foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. A correlação entre as

variáveis  $V_p$ , IVVEs, IVVEd e FE foi investigada por meio do teste de Pearson. Um nível de significância de 0,05 foi utilizado para as comparações individuais.

### **1.3 Resultados e discussão**

A DMVM representa uma importante cardiopatia adquirida em cães, que leva, a sinais aparentes de ICC em graus variados (ATKINS, 1995). A avaliação da disfunção diastólica em cães com RM tem sido atualmente discutida, em razão de preceder a disfunção sistólica e por estar associada a diagnósticos mais desfavoráveis em pacientes humanos. Além disso, cães com DMVM podem ter um relaxamento anormal do VE com a sobrecarga de volume, podendo ocorrer redução da distensão ventricular esquerda (BONAGURA; SCHOBBER, 2009).

Os dados demográficos, histórico e resultados de exame físico dos diferentes grupos de animais estão descritos na tabela 1.2. Dentre as raças participantes do estudo, o Poodle e os cães sem padrão racial definido (SPRD), porém, mestiços da raça Poodle, foram os mais prevalentes. Além das raças de pequeno porte e miniaturas serem as mais acometidas, Muzzi et al. (2000) relatam maior frequência da DMVM nos machos, resultados também observados no presente estudo (grupo 3).

Tabela 1.2 Dados demográficos e resultados de histórico e exame eletrocardiográfico avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>
<i>n</i>	10	13	13
<i>Número de raças diferentes</i>	4	6	4
<i>Raça mais comum</i>	Poodle	SPRD	Poodle
<i>Idade (anos)</i>	10 (6-13)	10 (7-14)	10 (8-13)
<i>(p=0,547)</i>	9,5±2,1 <sup>a</sup>	10,3±2,2 <sup>a</sup>	10,4±1,7 <sup>a</sup>
<i>Peso corporal (kg)</i>	5,8 (2,7-12,7)	6,9 (2,1-14,6)	7,0 (2,7-10,8)
<i>(p=0,635)</i>	5,8±3,6 <sup>a</sup>	6,9±3,3 <sup>a</sup>	7,0±2,8 <sup>a</sup>
<i>Sexo (F:M)</i>	4,00	3,33	0,31
<i>Cansaço (%)</i>	10	8	62
<i>Tosse (%)</i>	40	31	38
<i>FC (por minuto)</i>	117 (74-180)	123 (73-210)	132 (86-156)
<i>SC (%)</i>	0	100	100
<i>Grau SC (0/6 – 6/6)</i>	-	4/6 (2/6-5/6)	5/6 (4/6-6/6)
<i>Taquicardia sinusal (%)</i>	10	8	31
<i>CSVP's (%)</i>	0	15	0

Médias e desvio padrões seguidos de mesma letra, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste SNK, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Grupo 1, controle; Grupo 2, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) e sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo 3, DMVM e com sinais clínicos de ICC. n, número; SPRD, sem padrão racial definido; F, fêmea; M, macho; FC, frequência cardíaca; SC, sopro cardíaco; CSVP's, complexos supraventriculares prematuros.

Todos os animais do grupo 3 apresentavam sinais de ICC. Achados também relatados na literatura por Borgarelli e Häggström (2010), que afirmam a presença de edema pulmonar ocasionando tosse e cansaço, além do aumento do AE levando a compressão do brônquio principal esquerdo, o que também acarreta tosse. A presença de sinais clínicos nos animais dos grupos 1 e 2, principalmente

a alta frequência de tosse, são decorrentes do colapso de traqueia, uma vez que a maioria dos cães desses grupos apresentavam a doença e são co-morbidades relacionadas que podem estar presentes nesta população de cães. Embora os cães do grupo 3 fossem submetidos à terapia para ICC (diuréticos, IECA e ômega 3 e 6), é importante lembrar que durante a realização do estudo e exame ecocardiográfico, alguns ainda não estavam medicados e outros, eram refratários à terapia, por se enquadrarem no estágio D da doença.

Segundo Lord et al. (2010), o sopro cardíaco é decorrente da passagem do fluxo sanguíneo regurgitante para dentro do AE. Um grau de sopro mais intenso é esperado nos pacientes com estágio mais avançado de DMVM, devido ao acentuado espessamento da valva mitral e maior volume regurgitante. Esse achado foi também observado neste estudo, de forma que a maioria dos pacientes do grupo 3 apresentavam sopro cardíaco V/VI ou VI/VI.

A presença de taquicardia sinusal em cães do grupo 3 ocorreu em razão destes animais apresentarem um quadro mais avançado e crônico de DMVM, o que acarreta aumento do tônus simpático nestes cães, achado também observado por Oliveira (2009). Frequentes arritmias são detectadas em cães com DMVM em diferentes graus de ICC. O aumento de arritmias supraventriculares está associado com o remodelamento do AE. Crosara et al. (2010) observaram que a presença de arritmias em pacientes com DMVM é raramente associada com os sinais clínicos ou síncope. Relatam ainda que, o aumento do AE é capaz de prever a gravidade da DMVM, sendo que cães com a relação AE/Ao maior que 1,7 têm maior possibilidade de apresentarem arritmias supraventriculares. Em nosso estudo, somente os pacientes do grupo 2 apresentaram complexos supraventriculares prematuros (CSVP's) isolados no momento da realização do exame ecocardiográfico. Levando em consideração que esses dois cães pertenciam ao estágio B1, é possível concluir que a origem da arritmia não foi o

aumento atrial esquerdo, e sim, um possível efeito do estresse causado durante a realização do exame ecocardiográfico, ou ainda, devido à hipóxia miocárdica ou o contato do jato da RM com o AE causando as arritmias.

### 1.3.1 Ecocardiografia convencional

Vários parâmetros de relaxamento ventricular esquerdo foram examinados, além de índices de função sistólica. Os resultados das variáveis ecocardiográficas convencionais selecionadas dos três grupos de animais estão apresentados na tabela 1.3.

Tabela 1.3 Médias e desvio padrões dos índices ecocardiográficos convencionais avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>	<i>Valor de p</i>
<i>n</i>	10	13	13	
<i>AE/Ao*</i>	1,2±0,17 <sup>a</sup>	1,3±0,28 <sup>a</sup>	2,0±0,56 <sup>b</sup>	< 0,001
<i>A (m/s)</i>	0,59±0,17 <sup>a</sup>	0,65±0,20 <sup>a</sup>	0,71±0,16 <sup>a</sup>	0,295
<i>E (m/s)</i>	0,63±0,09 <sup>a</sup>	0,87±0,29 <sup>b</sup>	1,11±0,36 <sup>c</sup>	0,001
<i>E/A</i>	1,13±0,26 <sup>a</sup>	1,39±0,29 <sup>ab</sup>	1,61±0,54 <sup>b</sup>	0,024
<i>TDE (ms)</i>	108±24,07 <sup>a</sup>	119±24,64 <sup>a</sup>	118±26,64 <sup>a</sup>	0,530
<i>FE (%)</i>	70±7,24 <sup>a</sup>	73±5,82 <sup>a</sup>	70±7,91 <sup>a</sup>	0,599
<i>TRIV (ms)</i>	52±7,16 <sup>a</sup>	56±8,57 <sup>a</sup>	57±6,72 <sup>a</sup>	0,326
<i>TRIV corrigido</i>	4,86±1,35 <sup>a</sup>	5,55±1,28 <sup>a</sup>	5,08±0,88 <sup>a</sup>	0,443
<i>E/TRIV</i>	1,27±0,26 <sup>a</sup>	1,64±0,78 <sup>a</sup>	2,09±0,83 <sup>a</sup>	0,080

Médias e desvio padrões seguidos de mesma letra, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste SNK, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Grupo 1, controle; Grupo 2, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) e sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo 3, DMVM e com sinais clínicos de ICC. n, número; AE, diâmetro do átrio esquerdo; Ao, diâmetro da aorta; E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; A, pico de velocidade de enchimento ventricular tardio; TDE, tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral; FE, fração de ejeção; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico.

\*Variável submetida à transformação de dados, por raiz quadrada.

A relação AE/Ao em cães sem remodelamento cardíaco deve ser segundo Boon (2011), até 1,5. O aumento dessa relação é esperado na DMVM devido à dilatação do AE apresentada em estágios mais avançados e crônicos da doença, decorrente da regurgitação progressiva da valva mitral (BONAGURA; SCHOBER, 2009). Uma relação superior a 1,7 é indicativa de prognóstico reservado a desfavorável (BORGARELLI et al., 2008). Lord et al. (2010) afirmam que o remodelamento das câmaras cardíacas esquerdas ocorre somente no último ano antes do início dos sinais clínicos de ICC, de forma que o aumento nas dimensões cardíacas pode ser um indicador útil do início da ICC. Os animais com DMVM e sintomáticos (grupo 3) apresentaram a relação AE/Ao estatisticamente superior aos demais grupos, sendo que nestes últimos, foi encontrada relação dentro do padrão de normalidade. Assim como observado por Tidholm et al. (2009), nosso estudo mostrou que os pacientes com sinais de ICC, incluindo os estágios C e D, apresentavam remodelamento cardíaco avaliado por meio da relação AE/Ao e, ainda, valores superiores a 1,7 (Figura 1.5). Portanto, pode-se afirmar que os animais do presente estudo se encontram em um quadro mais crônico e avançado da doença, indicando menor sobrevida e maior chance de desenvolvimento de arritmias supraventriculares.

A relação das ondas de fluxo transmitral E/A é um índice utilizado no estudo da função diastólica. O fluxo é determinado por uma complexidade de fatores, incluindo pressão atrial esquerda, relaxamento, pressão sistólica ventricular esquerda, força de sucção ventricular, pré-carga, FC e função atrial. Estágios iniciais de disfunção ventricular esquerda são frequentemente observados em cães assintomáticos com DMVM ou em cães saudáveis com mais de 10 anos de idade, nos quais haverá um relaxamento anormal do padrão de fluxo transmitral (SCHOBER et al., 2010). Nesse estágio, o relaxamento do VE é prolongado, mas ainda apresenta enchimento normal ou discretamente aumentado. Com o avanço da doença, a pressão de enchimento ventricular

esquerda se eleva devido à sobrecarga de volume ocasionada pela RM e substitui a influência dominante do relaxamento anormal no enchimento do VE, levando a pseudonormalização do fluxo. O estágio final da disfunção diastólica é caracterizado pelo padrão de enchimento restritivo associado à ICC, levando ao aumento da onda E do fluxo mitral durante a fase de enchimento diastólico inicial e, conseqüentemente, baixo enchimento, devido à rigidez da câmara ventricular (NISHIMURA; TAJIK, 1997).

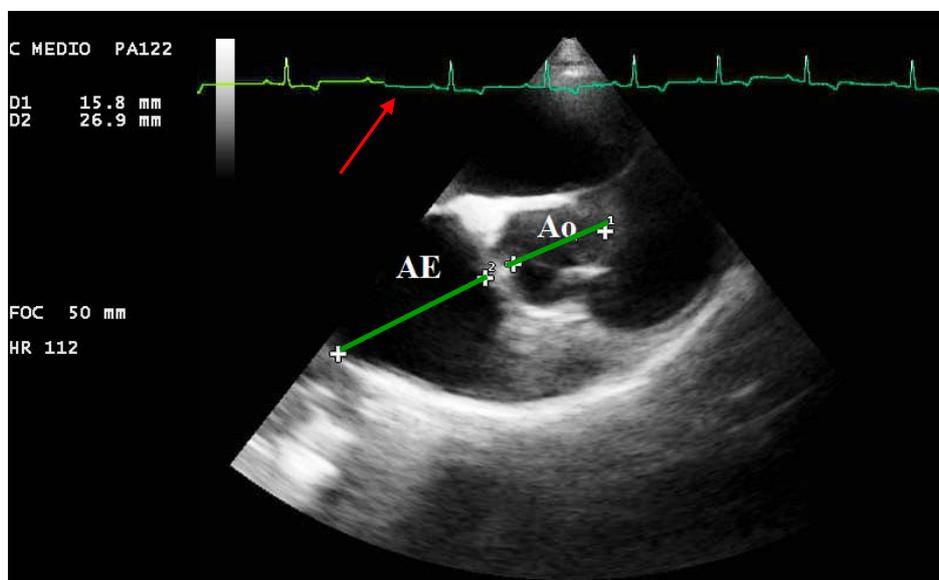


Figura 1.5 Imagem bidimensional em corte transversal paraesternal direito, de um cão macho, da raça Teckel, de oito anos de idade, em estágio C de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM). Notar mensuração dos diâmetros da aorta (Ao) e átrio esquerdo (AE), para obtenção da relação AE/Ao (1,7) (traçados verdes). A valva aórtica deve se encontrar fechada, na fase final da diástole (início da onda Q do traçado eletrocardiográfico) (seta vermelha).

Schober et al. (2010) observaram um padrão de enchimento restritivo em cães com DMVM e sinais clínicos de ICC, confirmando disfunção diastólica nesses animais, por meio da relação E/A. Entretanto, esse tipo de alteração

diastólica exige, além do aumento da velocidade da onda E, a presença de onda A de baixa velocidade. Portanto, para que um padrão de enchimento restritivo seja confirmado, a relação E/A precisa estar maior que 2 (NISHIMURA; TAJIK, 1997).

Nos animais do presente estudo, essa relação apresentou-se dentro da normalidade (entre 1 e 2), não indicando – aparentemente – disfunção diastólica por meio desse índice (Figura 1.6). Porém, pelos resultados é possível observar que houve um aumento da relação E/A do grupo 3 em relação aos outros dois, assim como descrito por Borg et al. (2010), em seres humanos e por Tidholm et al. (2009) em cães com ICC. Além disso, os resultados do presente trabalho mostram que houve uma diferença significativa entre os três grupos em relação a velocidade da onda E, sendo que a mesma aumentou gradativamente nos pacientes com ICC. Cães saudáveis com idade superior a seis anos apresentam velocidade de onda E entre 0,52 a 1,18 m/s (BOON, 2011). O aumento da velocidade da onda E está relacionado ao aumento da pressão de enchimento atrial esquerda, aumento do grau de relaxamento do VE, diminuição da complacência ventricular esquerda ou ainda, a uma valva mitral de pequena área (BOON, 2011), e se torna um método para detecção de ICC na DMVM.

A ausência do padrão de enchimento restritivo neste estudo pode ser justificada pela possibilidade desse índice estar pseudonormalizado, um tipo de disfunção diastólica que ocorre anteriormente ao padrão de enchimento restritivo, em razão destes animais apresentarem elevada pressão de enchimento e aumento da pré-carga, e ainda não se encontrarem em estágio final de disfunção diastólica. É importante salientar que a terapia administrada aos pacientes do grupo 3 pode influenciar no tipo de padrão encontrado, uma vez que a mesma tende a melhorar o quadro clínico do paciente e reduzir a progressão da doença.

Como a pseudonormalização se refere à aparência normal de enchimento ventricular e os índices TDE e TRIV dentro dos valores de referência, além do fato de nossos pacientes com ICC apresentarem uma condição de elevada pressão de enchimento com o aumento da pré-carga, pode-se afirmar que a relação E/A se encontra pseudonormalizada nos cães do grupo 3.

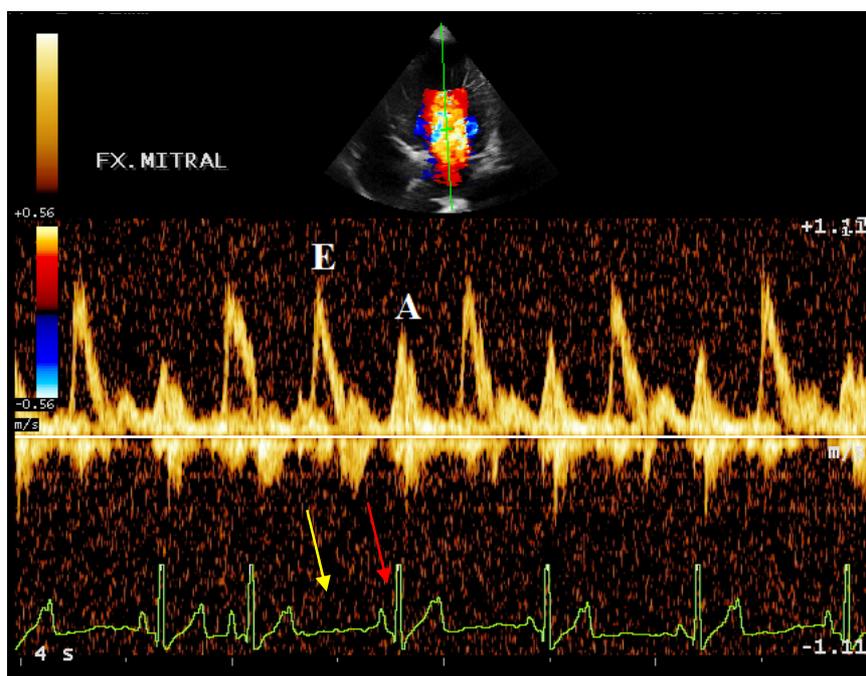


Figura 1.6 Doppler pulsado para obtenção das velocidades de fluxo transmitral (ondas E e A) de um cão da raça Teckel, de nove anos de idade, em estágio D de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), com padrão de pseudonormalização. Notar onda E correspondente à fase de enchimento ventricular inicial, entre o final da onda T e início da onda P do traçado eletrocardiográfico (seta amarela); e onda A correspondente à fase de enchimento ventricular tardio, devido à contração atrial, após a onda P do traçado eletrocardiográfico (seta vermelha).

Uma relação E/A entre 1 e 2, em cães com idade superior a 10 anos é considerada pseudonormal, uma vez que um padrão fisiológico de relaxamento anormal é esperado nessa idade. Além disso, a presença de padrão de enchimento

restritivo é menos evidente em cães com DMVM que em cães com cardiomiopatia dilatada. A capacidade de diagnóstico para avaliar a função diastólica do VE utilizando padrões de fluxo transmitral é melhor quando a FE está reduzida, o que não ocorreu em nosso trabalho, onde todos os grupos apresentaram FE dentro da normalidade e sem diferir entre eles. Essa dificuldade é explicada pelo fato de que para o diagnóstico da ICC na DMVM, há influência da sobrecarga de volume no enchimento ventricular esquerdo, combinado com função sistólica normal e valores de relaxamento do fluxo transmitral próximo do limite normal (SCHOBER et al., 2010).

O TDE é um índice ecocardiográfico convencional derivado do Doppler pulsado para determinação da função diastólica do VE (PALECEK et al., 2004). Com o comprometimento do relaxamento ventricular e pressões de enchimento normal, seja em cardiopatas ou apenas pelo envelhecimento, um relaxamento anormal é observado. No entanto, se a pressão atrial esquerda é maior, como mecanismo compensatório, o TDE se reduz. Em cães com idade entre seis a nove anos, os valores normais do TDE variam entre 49 a 98 ms. Acima ou igual a 10 anos, o valor de TDE pode variar de 73 a 98 ms (BOON, 2011). Assim como a relação E/A, o TDE é considerado útil apenas quando a FE está reduzida (NAGUEH, 2008). No estudo em questão, os valores de TDE não diferiram entre os três grupos avaliados, porém, todos apresentaram valores acima da normalidade. O aumento do TDE pode estar presente em cães com idade superior a 10 anos, quando comparado a animais com menos de seis anos de idade. Uma vez que todos os nossos animais apresentavam idade acima de seis anos, é explicada a ocorrência desse achado. Além desse fator, o peso corporal e taquicardia podem levar ao aumento do TDE (BOON, 2011). Neste trabalho, os valores elevados também estão relacionados à pseudonormalização constatada pelos parâmetros de influxo mitral, como ondas E e A e a relação E/A, nos animais do grupo 3.

Schober et al. (2010) também não observaram diferença no TDE entre grupos de cães com DMVM assintomáticos e com ICC, constatando-se a baixa eficácia deste índice em prever a presença de ICC. Um padrão de enchimento restritivo verdadeiro é caracterizado por onda E aumentada e por onda A reduzida. No entanto, se a relação E/A aumenta e o TDE reduz discretamente, o efeito do volume, e não da pressão, é considerado o principal mecanismo na geração do padrão de enchimento pseudorestritivo. Portanto, o diagnóstico da ICC em cães com DMVM requer uma abordagem que incorpore todos os dados disponíveis, sendo recomendada cautela no uso isolado do fluxo transmitral para este fim. O TDE não apresentou variação em um estudo com seres humanos divididos em grupo controle, com ICC e com disfunção sistólica, estando todos os valores dentro do limite de normalidade (BORG et al., 2010).

O TRIV descreve o tempo entre o fechamento da valva aórtica e abertura da valva mitral, sendo também um índice de avaliação diastólica. Em cães com idade de seis a nove anos, o TRIV pode variar entre 41 a 65 ms. A partir dos 10 anos de idade, seu limite superior pode ir até 73 ms (BOON, 2011). É uma variável que pode ser influenciada por diversos fatores como pré-carga, pós-carga, FC e idade. Desse modo, apresenta-se aumentado em pacientes com padrão de relaxamento anormal, senilidade e hipertrofia miocárdica; e diminuído naqueles com padrão de enchimento restritivo ou em taquicardia (BIERIG; HILL, 2011). Além disso, Schober et al. (2008) demonstraram que o TRIV é um índice capaz de prever a pressão de enchimento ventricular esquerda. No presente trabalho os animais de todos os grupos apresentaram valores dentro da referência para TRIV, condizendo com o padrão de pseudonormalização anteriormente citado, tanto nas variáveis de influxo mitral, como no TDE, detectando alteração diastólica nos animais do grupo 3.

A relação E/TRIV tem sido comumente utilizada a fim de prever a elevada pressão de enchimento e comprometimento da função do VE em cães cardiopatas e com disfunção ventricular esquerda. É um índice não significativamente influenciado pelo relaxamento e função sistólica do VE e nem pela FC. Em contradição, o TRIV é uma variável mais dependente do relaxamento ventricular. Portanto, por meio do E/TRIV, o efeito da pressão e do relaxamento sobre a velocidade da onda E, podem ser minimizados quando em combinação com o TRIV (SCHOBER et al., 2008). A detecção dessa disfunção não foi possível em nosso estudo por meio dessa relação, uma vez que os três grupos não mostraram diferença estatística. Assim como já observado anteriormente, é possível afirmar que pelos métodos ecocardiográficos convencionais, mesmo no grupo de animais com ICC, houve padrão de pseudonormalização, embora clinicamente seja observada uma tendência de aumento da relação E/TRIV neste grupo, como ocorreu com o estudo de Schober et al. (2010).

Mais recentemente foi descoberto que o TRIV e a relação E/TRIV pode ser ainda, capaz de detectar a ICC em cães com DMVM e cardiomiopatia dilatada. O aumento da pressão de enchimento do VE é uma das principais características hemodinâmicas da ICC e está associada ao aumento da onda E do fluxo transmitral e diminuição do TRIV. Devido a esses fatores, a relação E/TRIV deve ser alta em cães com ICC e baixa naqueles saudáveis (SCHOBER et al., 2010). Um TRIV menor que 45 ms e valores de E/TRIV superiores a 2,5 em cães com RM moderada a grave, são capazes de prever a ICC (BONAGURA; SCHOBER, 2009).

A onda E pode variar entre 0,52 a 1,18 m/s (BOON, 2011). Nos animais do presente estudo, a velocidade da onda E apresentou-se elevada no grupo com ICC. Embora exista grande variação nos intervalos de normalidade para esse

índice, o valor médio obtido encontrava-se no limite superior. No entanto, esses animais apresentaram valores de TRIV dentro do padrão de referência, em virtude da pseudonormalização dos cães do grupo 3, fato que acarretou em uma relação E/TRIV dentro da normalidade ao ser comparada com os grupos controle e sem ICC. Desta forma, é possível observar que neste estudo, as variáveis TRIV e E/TRIV não foram eficazes na detecção da ICC em cães com DMVM, embora tenha uma tendência clinicamente evidente, como pode ser visto na tabela 1.3, cujos valores dos cães do grupo 3 teve média de  $2,09 \pm 0,83$ , ligeiramente abaixo do valor de corte de 2,5 encontrado por Bonagura e Schober (2009).

### **1.3.2 Velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp)**

A Vp é considerada um índice de fácil obtenção e independente das condições de pré-carga, enquanto que os índices convencionais de Doppler pulsado são mais sensíveis às mudanças de pós-carga e às consequências intrínsecas que ocorrem no miocárdio devido à disfunção diastólica. O padrão de enchimento do VE pode ser obtido pela Vp de forma não invasiva. É um índice já estudado em seres humanos com detalhes, e atualmente tem sido avaliado em experimentos com cães (CHAMOUN et al., 2002).

O IVVEd é considerado um indicador de pré-carga (BORGARELLI et al., 2007). Portanto, em nosso estudo, a correlação entre a Vp e esse índice foi calculada para determinação de influência da pré-carga sobre a variável Vp. Pelo resultado da correlação foi possível observar que em nossa pesquisa, assim como relatado na literatura, a Vp se mostrou um índice independente da pré-carga ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,853$ ).

A independência da Vp em relação às alterações de pré-carga também foi avaliada por Borg et al. (2010). Assim como no presente trabalho, os autores realizaram a correlação da Vp com o IVVEd em seres humanos com RM, onde

foi observada independência da Vp. Para testar a hipótese de independência da Vp em relação à pré-carga, Garcia et al. (2000) mensuraram a Vp antes e após oclusão da veia cava inferior em cães, o que ocasionou redução da pré-carga. O IVVEd, a pressão de enchimento ventricular e atrial esquerdas diminuíram após essa oclusão. A Vp foi considerada independente de alterações de pré-carga uma vez que não apresentou mudanças.

Os resultados do nosso estudo (Tabela 1.4) mostram que não houve diferença nos valores médios de Vp entre os três grupos avaliados. A obtenção das imagens está ilustrada na figura 1.7. Os animais do grupo controle (grupo 1) foram considerados como o padrão de normalidade para Vp, devido a ausência de dados na literatura.

Tabela 1.4 Médias e desvio padrões da onda E do fluxo mitral, velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp) e índice do volume ventricular esquerdo diastólico final (IVVEd) em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>	<i>Valor de p</i>
<i>N</i>	10	13	13	
<i>E (m/s)</i>	0,63±0,09 <sup>a</sup>	0,87±0,29 <sup>b</sup>	1,11±0,36 <sup>c</sup>	0,001
<i>Vp (cm/s)</i>	78±14,40 <sup>a</sup>	74±8,61 <sup>a</sup>	70±9,62 <sup>a</sup>	0,260
<i>ENp*</i>	0,83±0,13 <sup>1</sup>	1,18±0,38 <sup>2</sup>	1,57±0,41 <sup>3</sup>	-
<i>IVVEd (mL/m<sup>2</sup>)</i>	35,81±15,87 <sup>a</sup>	44,6±22,27 <sup>a</sup>	65,43±26,62 <sup>b</sup>	0,011

Médias e desvio padrões seguidos de mesma letra, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste SNK, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Médias e desvio padrões seguidos de mesmo número, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste Kruskal-Wallis, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Grupo 1, controle; Grupo 2, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) e sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo 3, DMVM e com sinais clínicos de ICC. n, número; E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; Vp, velocidade de propagação do fluxo mitral; IVVEd, índice do volume ventricular esquerdo diastólico final.

\*Variável submetida à análise estatística não paramétrica (Teste Kruskal-Wallis).

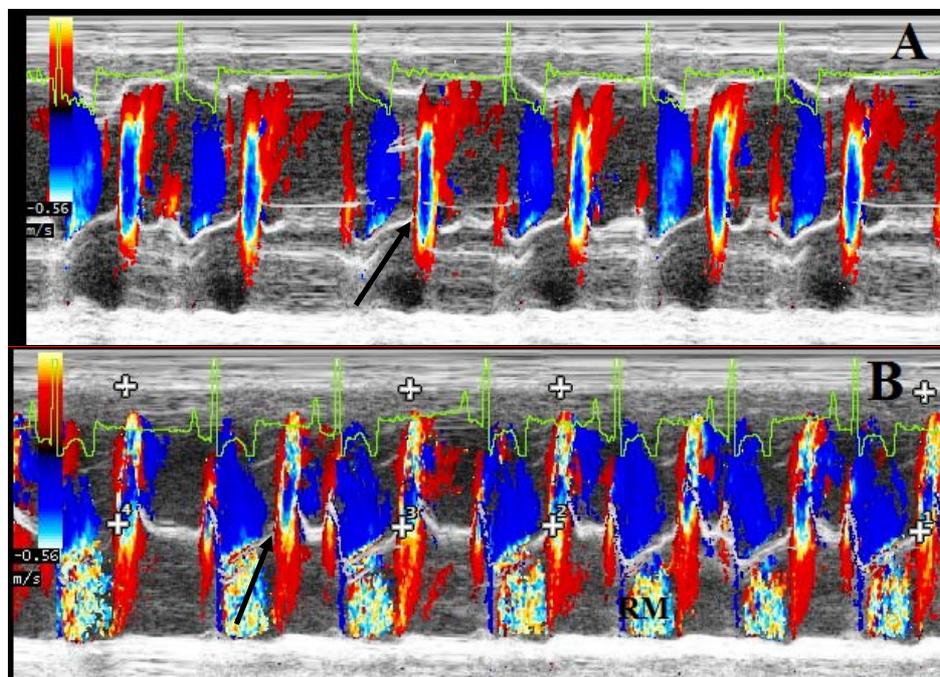


Figura 1.7 (A) Mensuração da velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) de uma cadela, da raça Poodle, de nove anos de idade, pertencente ao grupo controle. (B) Mensuração da  $V_p$  de uma cadela, sem padrão racial definido (SPRD), de 10 anos de idade, em estágio B1 de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM). Obtenção da imagem por meio do corte apical quatro câmaras e associação do modo M ao Doppler em cores. Notar medida de velocidade com rampa localizada na mudança de cores (entre vermelho e azul), realizada no momento de enchimento ventricular esquerdo inicial (onda E), após abertura da valva mitral (seta preta), correspondente ao intervalo entre o final da onda T e início da onda P do traçado eletrocardiográfico (cruz branca da figura B). RM, regurgitação mitral.

Em seres humanos, ao contrário do observado nesta pesquisa, a  $V_p$  se elevou de forma acentuada em pacientes com RM e função sistólica preservada, como resultado do aumento da pressão atrial esquerda e da complacência da câmara, e melhora da força de restauração, em razão do aumento do encurtamento das fibras cardíacas, produzido pelo aumento da pré-carga (BORG et al., 2010). A ausência de pacientes em estado crônico na medicina veterinária por longos anos, como ocorre na medicina humana, pode justificar os resultados

do presente estudo. Não é comum que cães com RM tenham longa expectativa de vida, fazendo com que a maioria destes animais não alcance um estágio avançado a ponto de apresentarem disfunção sistólica e elevação da Vp.

O diagnóstico incorreto de função diastólica preservada pela Vp pode ser associado à presença de um padrão de fluxo transmitral (E/A) pseudonormalizado, no qual ocorre relaxamento ventricular anormal, aumento compensatório da pressão de enchimento ventricular esquerdo e função sistólica dentro da normalidade. Portanto, em nossa pesquisa, a Vp foi considerada insensível na detecção da disfunção diastólica em pacientes com função sistólica preservada e padrão de enchimento pseudonormal, e também como apresentado por Palecek et al. (2004).

A relação da onda E do fluxo transmitral com a Vp é utilizada com intuito de corrigir o efeito de relaxamento da variável onda E que é largamente dependente da pressão de enchimento, mas também é influenciada pelo relaxamento. Desta forma, ao combiná-la com a Vp, um índice que é dependente apenas do relaxamento, o efeito do relaxamento sobre a onda E pode ser minimizado. Essa relação tem sido descrita como índices ecocardiográficos úteis na estimativa da pressão de enchimento ventricular esquerda e na detecção de ICC (SCHOBER et al., 2010).

Schober et al. (2010) notaram um aumento da relação E/Vp em cães com DMVM e ICC em relação àqueles assintomáticos, na qual os animais apresentavam um padrão de enchimento do tipo restritivo (E/A maior que 2), ou seja, a onda E dos animais sintomáticos se encontrava aumentada, o que ocasionou aumento da E/Vp nestes pacientes. Porém, esse aumento não foi significativo para prever o aumento da pressão de enchimento do VE. Em nosso trabalho, o mesmo resultado foi observado, no qual o grupo com ICC apresentou aumento da relação E/Vp em comparação ao grupo controle e assintomático.

Portanto, assim como relatado na literatura, se mostrou um índice eficiente na determinação de ICC e aumento da pressão de enchimento ventricular esquerda.

Schober et al. (2008), ao estimarem a pressão de enchimento ventricular esquerda em cães, após indução de ICC, seguida de tratamento com furosemida ou placebo (solução salina), observaram que o melhor índice capaz de prever essa pressão foi o E/TRIV. Ao contrário dos nossos resultados apresentados, a relação E/Vp desses autores não apresentou mudanças significativas entre os grupos, em 30, 60, 120 e 240 minutos após a administração de furosemida, sendo considerada inferior aos outros índices. Além disso, justificam que embora a Vp seja independente da pré-carga, é considerada difícil de mensurar pelo fato dos métodos para sua determinação ainda não estarem padronizados, levando a imprecisões de diagnóstico e valores muito dispersos em cães com ICC. Para minimizar essas limitações, as medidas da Vp no nosso estudo foram padronizadas seguindo recomendações de Brun et al. (1992) e Garcia et al. (2000).

Assim como observado no trabalho em questão, Schober et al. (2010), não observaram diferença significativa da Vp em cães com DMVM sem ICC, em relação àqueles com ICC. Em nossa pesquisa, a relação E/Vp foi considerada superior para prever a presença de ICC nesses pacientes.

### **1.3.3 Correlação da Vp com a função sistólica ventricular esquerda**

A disfunção sistólica tem sido relatada como um achado incomum em cães de pequeno porte e, quando presente, é encontrada nos estágios finais da DMVM ou em razão de infarto miocárdico. Existem relatos sobre a presença de disfunção sistólica contribuir para a progressão dos sinais clínicos da doença. Estudos mostram que um grau de hipertrofia, em decorrência da sobrecarga de volume, se desenvolve nessa condição e contribui para o desenvolvimento da

disfunção ventricular esquerda. Pacientes com DMVM apresentam redução da pós-carga devido o retorno de sangue para dentro do AE, que é uma câmara de baixa pressão. O aumento da pré-carga é o estímulo para a hipertrofia concêntrica, visto que apenas a sobrecarga de volume não é suficiente para gerar a mesma (BORGARELLI et al., 2007).

Estudos sugerem que o maior enchimento do VE e maior complacência da câmara ventricular nos estágios iniciais da RM crônica, associados à disfunção sistólica, aumentam a rigidez do miocárdio e diminui as taxas de enchimento. Sabe-se que o enchimento ventricular é dependente de uma função sistólica preservada e, por isso a redução da força de restauração na fase sistólica é capaz de causar um déficit na sucção ventricular (BORG et al., 2010).

De fato, a insuficiência da valva mitral é considerada uma condição de sobrecarga de volume. Desta forma, a disfunção sistólica pode ser reconhecida por valores aumentados do IVVEs e por valores de fração de encurtamento (FS) reduzidos conforme relato de Borgarelli et al. (2007).

A FE se encontra aumentada em pacientes com RM crônica e com VE bem compensado, em razão do aumento da pré-carga, porém, diminui com o início da disfunção sistólica ventricular. Uma maior taxa de enchimento ventricular na RM crônica é atribuída ao aumento do gradiente interventricular e diminuição da rigidez da câmara em estágios iniciais de adaptação ventricular esquerda, devido à hipertrofia excêntrica e aumento na esfericidade da câmara. Outro mecanismo sugerido é a maior elasticidade devido ao aumento da força de restauração, que é a base para a força de sucção diastólica. Entretanto, com o início da ICC, as taxas de enchimento se reduzem em decorrência da piora nessa função sistólica (BORG et al., 2010).

Um IVVEs menor que 30 mL/m<sup>2</sup> e um IVVED menor que 70 mL/m<sup>2</sup> são considerados normais em cães (BOON, 2011). O IVVEs se apresentou dentro do padrão de normalidade nos três grupos estudados, mostrando que todos os animais, mesmo aqueles com ICC, possuíam função sistólica preservada, fator já observado anteriormente por meio da FE (Tabela 1.5). No entanto, foi possível notar que o grupo 3 apresentou diferença significativa em relação aos demais, mostrando que nestes cães, ocorreu aumento do VVEs e do IVVEs, porém, ainda dentro da normalidade.

Tabela 1.5 Médias e desvio padrões dos índices ecocardiográficos sistólicos avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>	<i>Valor de p</i>
<i>n</i>	10	13	13	
<i>VVEs (mL)</i>	3,1±1,62 <sup>a</sup>	4,3±2,83 <sup>a</sup>	7,4±4,48 <sup>b</sup>	0,010
<i>ÍVVEs (mL/m<sup>2</sup>)</i>	10,74±6,44 <sup>a</sup>	11,72±5,73 <sup>a</sup>	19,59±9,36 <sup>b</sup>	0,012
<i>FE (%)</i>	70±7,24 <sup>a</sup>	73±5,82 <sup>a</sup>	70±7,91 <sup>a</sup>	0,599

Médias e desvio padrões seguidos de mesma letra, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste SNK, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Grupo 1, controle; Grupo 2, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) e sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo 3, DMVM e com sinais clínicos de ICC. n, número; VVEs, volume ventricular esquerdo sistólico final; IVVEs, índice do volume ventricular esquerdo sistólico final; FE, fração de ejeção.

Em contradição, Borgarelli et al. (2007) relatam aumento dos IVVEs e IVVED em cães acometidos por insuficiência valvar mitral, tanto no grupo de raças de pequeno porte, quanto no de grande porte. O aumento do VVED não é inesperado em pacientes com sobrecarga de volume, uma vez que o aumento da pré-carga e contratilidade preservada irá aumentar o IVVED, devido ao desenvolvimento de hipertrofia excêntrica. A indicação de insuficiência miocárdica em cães de pequeno porte com DMVM e ICC moderada, porém, crônica, é considerada notável por esses pesquisadores. A explicação para a

ocorrência desse aumento do volume ventricular esquerdo é pelo fato da RM crônica levar a uma diminuição do número de miofibrilas nos cardiomiócitos e, conseqüentemente, à disfunção sistólica, evento ainda não observado em nossos pacientes.

O VVEs também se apresentou aumentado em estudo com seres humanos acometidos por RM grave, em comparação aos pacientes com RM moderada e grupo controle, refletindo o comprometimento da função sistólica no primeiro grupo (BORG et al., 2010).

A correlação entre a Vp, VVEs e FE pode mostrar a interferência da função sistólica sobre este índice de avaliação diastólica, Vp. O IVVEs é considerado primariamente influenciado pela pós-carga e contratilidade (BORGARELLI et al., 2007). Devido à grande variação de conformação corporal dos cães, opta-se pela utilização do IVVEs, obtido após a divisão do VVEs pelo peso corporal do animal.

Pelos resultados da análise de correlação, em contradição ao descrito na literatura, foi possível determinar que o IVVEs e a FE não causam influência sobre a Vp ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,844$ / $r = -0,13$ ,  $p = 0,472$ , respectivamente). Esse resultado é explicado em decorrência dos valores de Vp nos três grupos avaliados estarem preservados, associado à ausência de disfunção sistólica em nossos pacientes, não havendo qualquer correlação entre esses índices, por estarem dentro do padrão de normalidade, ou seja, diferente do que ocorre em seres humanos, os cães com DMVM avaliados se encontravam em estágio grave, porém, não tanto crônico da doença a ponto de desenvolverem disfunção sistólica e alteração dos valores da Vp. Portanto, posterior estudo utilizando um maior número de cães em estágio grave e crônico, como o estágio D, é necessário para estudo da correlação entre Vp e a função sistólica na DMVM.

Em estudo realizado por Borg et al. (2010), o grupo de pacientes que apresentavam um grau mais avançado de RM, associada à disfunção sistólica, foi observada pseudonormalização dos valores de Vp, em relação aos pacientes com RM e função sistólica preservada; indicando assim, valores de Vp pseudonormalizados. Essa pseudonormalização é explicada em função da fase de enchimento ventricular ser dependente de função sistólica preservada, uma vez que a energia armazenada no miocárdio durante a sístole, denominada força de restauração, é liberada no início da diástole, com intuito de gerar a força de sucção para o enchimento ventricular. Esses achados não foram observados em nossa pesquisa por que todos os animais apresentavam função sistólica preservada, uma vez que a FE e o VVEs se encontraram dentro da normalidade nos três grupos avaliados.

#### **1.3.4 Doppler tecidual (DT)**

Segundo Palecek et al. (2004) a interpretação dos índices ecocardiográficos convencionais pode estar limitada visto que o relaxamento ventricular anormal e o aumento da pressão de enchimento do VE podem ocasionar pseudonormalização destes índices, como observado também no nosso estudo. Para minimizar esse problema podemos utilizar o DT, cujos movimentos de relaxamento do miocárdio observados durante a diástole podem ser avaliados em baixa velocidade pelas ondas E' e A' (BIERIG; HILL, 2011; BONAGURA; SCHOBBER, 2009). Imagens satisfatórias do DT foram também obtidas na nossa pesquisa.

Uma disfunção diastólica discreta é caracterizada por deficiência no relaxamento miocárdico. Assim como ocorre no fluxo transmitral, a onda E' que representa a fase diastólica inicial é similarmente reduzida, levando a uma relação E'/A' menor que 1. Esse conceito é a base para a utilização da relação E/E' como estimativa para a pressão de enchimento do VE. O DT é capaz de corrigir os

efeitos do relaxamento na velocidade da onda E, de modo que uma relação alta é sugestiva de ICC. O uso da  $E/E'$  com esse intuito somente é válido quando a  $E'$  está reduzida e independente dos efeitos da pré-carga. No entanto, segundo Bonagura e Schober (2009), na RM avançada existe uma elevada sobrecarga de volume, e caso a função diastólica não estiver prejudicada, a relação  $E/E'$  não é considerada eficiente na estimativa da pressão de enchimento. Esses achados também foram observados no nosso trabalho, apresentados na tabela 1.6. Essa influência do aumento da pré-carga explica a dificuldade em mensurar a pressão de enchimento ventricular esquerda na RM.

O fato de ainda existir poucos dados na literatura sobre valores de referência para DT em cães com DMVM, de acordo com as raças, podemos considerar os animais do grupo controle, como o padrão de normalidade para o presente trabalho. Tidholm et al. (2009) relataram aumento na velocidade da onda  $E'$  pelo DT septal em cães com DMVM sintomáticos e sem ICC em relação àqueles do grupo controle. Já no DT parietal foi observado que a velocidade da variável  $E'$  apresentou-se elevada nos animais com ICC em comparação com os grupos dos assintomáticos e controle. Achados semelhantes foram encontrados neste estudo para o DT (Tabela 1.6 e Figura 1.8). Por meio do DT parietal foi possível observar que a velocidade da onda  $E'$  não apresentou diferença entre os grupos. Já pelo DT septal, houve aumento dessa variável nos animais acometidos por DMVM, tanto aqueles sem ICC, quanto os sintomáticos. Em relação à onda  $A'$ , nenhuma diferença significativa foi notada entre os grupos.

Tabela 1.6 Médias e desvio padrões das variáveis do Doppler tecidual pulsado avaliados em 10 cães saudáveis e 26 portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>	<i>Valor de p</i>
<i>n</i>	10	13	13	
<i>E (m/s)</i>	0,63±0,09 <sup>a</sup>	0,87±0,29 <sup>b</sup>	1,11±0,36 <sup>c</sup>	0,001
<i>E' (Par.) (cm/s)</i>	8,89±1,76 <sup>a</sup>	11,17±2,04 <sup>a</sup>	12,09±4,70 <sup>a</sup>	0,090
<i>A' (Par.) (cm/s)**</i>	11,56±1,13 <sup>1</sup>	13,25±5,66 <sup>1</sup>	11,27±3,47 <sup>1</sup>	-
<i>E'/A' (Par.)</i>	0,77±0,14 <sup>a</sup>	0,96±0,33 <sup>a</sup>	1,11±0,43 <sup>a</sup>	0,096
<i>E/E' (Par.)**</i>	7,45±1,96 <sup>1</sup>	8,40±4,66 <sup>1</sup>	10,96±4,97 <sup>1</sup>	-
<i>E' (Sept.) (cm/s)**</i>	7,56±2,35 <sup>1</sup>	10,33±3,34 <sup>2</sup>	11,00±4,49 <sup>2</sup>	-
<i>A' (Sept.) (cm/s)</i>	9,22±2,82 <sup>a</sup>	11,67±3,70 <sup>a</sup>	10,73±2,80 <sup>a</sup>	0,234
<i>E'/A' (Sept.)**</i>	0,89±0,40 <sup>1</sup>	0,90±0,23 <sup>1</sup>	1,07±0,45 <sup>1</sup>	-
<i>E/E' (Sept.)*</i>	9,00±2,51 <sup>a</sup>	9,15±3,96 <sup>a</sup>	12,91±7,57 <sup>a</sup>	0,267

Médias e desvio padrões seguidos de mesma letra, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste SNK, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Médias e desvio padrões seguidos de mesmo número, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste Kruskal-Wallis, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Grupo 1, controle; Grupo 2, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) e sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo 3, DMVM e com sinais clínicos de ICC. n, número; E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; E', pico de velocidade diastólica inicial tecidual; A', pico de velocidade diastólica tardio tecidual; Par., Doppler tecidual parietal; Sept., Doppler tecidual septal.

\*Variável submetida à transformação de dados, por raiz quadrada.

\*\*Variáveis submetidas à análise estatística não paramétrica (Teste Kruskal-Wallis).

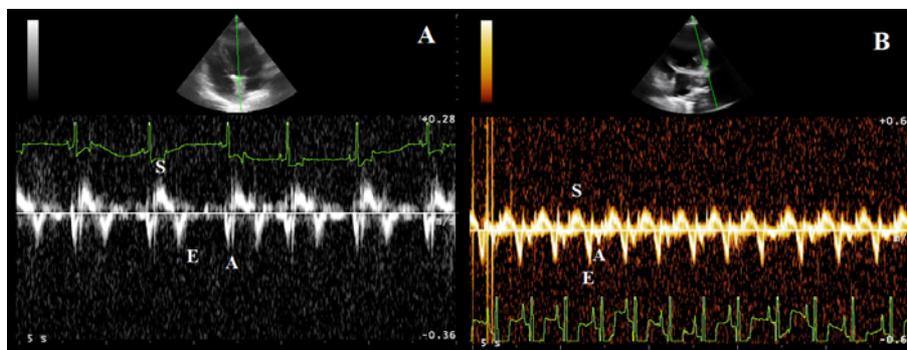


Figura 1.8 (A) Representação dos picos de velocidade do Doppler tecidual (DT), de um cão macho, da raça Poodle, de oito anos de idade, em estágio B1 de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), pelo Doppler pulsado, oriundos do movimento miocárdico, em corte apical quatro câmaras, com volume de amostra posicionado no septo interventricular (septal) (linha verde). (B) Representação dos picos de velocidade do DT, de um cão macho, da raça Poodle, de 10 anos de idade, em estágio C de DMVM, com volume de amostra posicionado na parede do ventrículo esquerdo (linha verde). Notar as fases do ciclo cardíaco correspondentes no traçado eletrocardiográfico. S, pico sistólico; E, pico diastólico inicial; A, pico diastólico tardio.

Segundo Boon (2011) existe uma pequena, mas significante relação inversa entre o E' e a idade em cães e gatos. Esse fato pode ser explicado pela senilidade causar aumento da massa cardíaca, espessamento de parede e da matriz intracelular em seres humanos, e provavelmente, o mesmo achado ocorra em animais. Em somatória, Arques et al. (2004) e Pedone et al. (2004) descrevem a ocorrência de gradual diminuição da taxa de relaxamento miocárdico, bem como do recolhimento elástico, resultando em demorado declínio da pressão do VE e em lento enchimento ventricular. O aumento ou a diminuição da velocidade miocárdica diastólica podem refletir um declínio gradual do enchimento diastólico inicial do VE, com aumento compensatório da contribuição da sístole atrial para manter um adequado volume de enchimento ventricular. No trabalho em questão, esses achados foram encontrados nos cães do grupo 1, que são animais saudáveis, porém, com média de idade superior a 10 anos.

Uma correlação significativa da velocidade E' do DT septal e parietal com a pressão diastólica final ventricular esquerda foi observada em estudo realizado por Schober et al. (2008), sendo capaz de predizê-la. De acordo com Palecek et al. (2004), a velocidade E' apresenta diminuição em pacientes humanos com função diastólica ventricular anormal, independente do aumento da pressão de enchimento ventricular. Contudo, uma atenção deve ser dada à interpretação do significado hemodinâmico da E' em relação à função diastólica na presença de RM. A velocidade E' pode se apresentar elevada em pacientes com disfunção do VE associada à RM moderada a grave. O aumento do volume de fluxo através da valva mitral durante início da diástole resulta em rápido movimento mitral, mascarando a presença de relaxamento ventricular anormal nesses indivíduos. Como os cães do nosso estudo estavam em padrão de pseudonormalização, detectado pelos índices convencionais previamente discutidos, foi possível comprovar pelo DT o padrão de relaxamento anormal nos animais dos grupos 1 e 2. No entanto, resultados diferentes foram observados nos cães do grupo 3, cujas velocidades da onda E' nestes pacientes com ICC apresentavam aumentadas, decorrente do estágio mais avançado e grave de DMVM. Como descrito por Bonagura e Schober (2009), a presença de onda E' normal pode estar presente em situações de elevada pré-carga ventricular esquerda. Uma vez que a pressão de enchimento é a principal característica da ICC, concluímos ainda, que o DT septal se mostrou eficaz em detectar a ICC em cães com DMVM, dado que a velocidade da onda E' se elevou significativamente neste grupo quando comparado aos demais, assim como observado por Schober et al. (2008).

Somado a isso, assim como descrito por Palecek et al. (2004), a detecção da disfunção diastólica nos animais do presente trabalho pode estar prejudicada em decorrência da presença de RM nos mesmos. Portanto, a somatória dos

resultados observados nos cães com DMVM em nosso estudo, nos leva a concluir que estes pacientes apresentavam função diastólica anormal.

Em relação a razão  $E/E'$ , em nossos dados, não houve diferença significativa entre os grupos, no entanto, um valor acima de 12 foi encontrado no grupo de animais sintomáticos, por meio do DT septal, assim como foi observado por Bierig e Hill (2011) em seres humanos, cujos valores do DT septal apresentaram melhor correlação com a pressão diastólica do VE em comparação com as velocidades obtidas pelo DT parietal. No nosso trabalho, os resultados mostram ainda, que essa relação foi capaz de prever a ICC em cães com DMVM, assim como descrito por Bonagura e Schober (2009) cujo artigo preconiza que uma relação  $E/E'$  acima de 12, em associação com onda E de alta velocidade podem prever resultados de ICC em cães. Tidholm et al. (2009) também descrevem que uma relação  $E/E'$  pode se elevar significativamente em cães com ICC em comparação àqueles sem ICC, além de mostrar forte correlação com a pressão atrial esquerda em cães com RM aguda.

No entanto, embora a relação  $E/E'$  acima de 12 seja capaz de prever resultados de ICC em cães, no nosso estudo não houve diferença estatística entre os grupos. Em estudo conduzido por Schober et al. (2008), a relação  $E/E'$  também não mostrou variação significativa com a indução da diminuição da pressão diastólica final do VE em cães. A razão para a relação  $E/E'$  não ser capaz de prever a pressão de enchimento é a dependência da pré-carga observada na velocidade  $E'$ , tornando o índice  $E/E'$  impreciso. A velocidade  $E'$  é utilizada para minimizar o efeito do relaxamento na onda E, mas só pode ter essa função se for insensível ou menos sensível que a velocidade E para a pressão de enchimento. Portanto, devemos ter em mente a limitação da relação  $E/E'$  nessas circunstâncias.

Assim como observado em nosso estudo, Tidholm et al. (2009) relatam que poucas variáveis do DT se alteram em cães com ICC causada por DMVM, quando comparadas àqueles pacientes assintomáticos. As variáveis do DT que apresentaram alteração significativa nos cães com ICC foram aquelas correlacionadas com índices ecocardiográficos convencionais, mostrando a importância destes últimos. Os achados sugerem que as funções sistólica e diastólica são bem preservadas em pacientes com ICC causada por DMVM e, ainda, o tônus simpático e alterações de carga afetam as velocidades do DT mais que o esperado. Portanto, esse método apresenta os mesmos problemas que a ecocardiografia convencional na avaliação da disfunção sistólica e diastólica.

O DT pelo método Doppler pulsado se mostrou um índice mais confiável que a  $V_p$  na diferenciação da disfunção diastólica ventricular leve e moderada em nossa pesquisa, como também descreveu Palecek et al. (2004). Embora as relações  $E/E'$  e  $E/V_p$  sejam capazes de estimar a pressão de enchimento do VE, Kidawa et al. (2005) relatam maior eficácia da relação  $E/E'$  em comparação com a  $V_p$ , especialmente em pacientes com uma FE acima de 50%, no qual a relação  $E/V_p$  se torna pouco eficaz.

Arques et al. (2004) enfatizam que a velocidade  $E'$  e  $V_p$  não se alteraram entre grupos de pacientes humanos saudáveis comparados àqueles com ICC e função sistólica preservada, justificando os resultados de nosso trabalho. De forma semelhante, esses autores afirmam que esse resultado não é capaz de excluir a disfunção diastólica nesses indivíduos. Já os índices  $E/V_p$  e  $E/E'$  foram eficazes na detecção do aumento da pressão de enchimento do VE, e desta forma, na identificação de disfunção diastólica.

No presente estudo, embora a  $V_p$  não tenha sido válida na detecção de ICC dos animais avaliados, a relação  $E/V_p$  e  $E/E'$  do DT septal foram

determinantes para identificação da disfunção diastólica nos cães com DMVM e sinais clínicos de ICC.

#### **1.4 Conclusões**

Os índices ecocardiográficos como,  $V_p$  e a relação  $E/TRIV$  não são eficazes em detectar disfunção diastólica e prever a ICC em cães com DMVM. No entanto, a presença de padrão de pseudonormalização da relação  $E/A$  do fluxo mitral, TDE e TRIV, associado ao aumento de índices como  $E/V_p$  e  $E/E'$  são eficientes no diagnóstico de disfunção diastólica e na determinação do aumento da pressão de enchimento ventricular esquerda em cães com DMVM. Além disso, a relação  $E'/A'$  é determinante no diagnóstico de disfunção diastólica em animais saudáveis, porém, idosos e naqueles com DMVM assintomáticos.

A  $V_p$  é considerada um índice independente da pré-carga em animais com DMVM, assim como da função sistólica, em razão dos cães com DMVM do presente estudo não estarem em um estágio crônico como em seres humanos com RM.

A influência da sobrecarga de volume no enchimento ventricular esquerdo, combinado com a função sistólica preservada, dificultam o diagnóstico de ICC em cães com DMVM.

O presente estudo teve como limitações a não realização do fluxo da veia pulmonar pelo Doppler pulsado, que é também um índice de avaliação da função diastólica e, ainda, a influência da terapia sobre os índices ecocardiográficos avaliados, uma vez que a pesquisa foi realizada em animais de rotina e os mesmos não poderiam ser submetidos ao exame ecocardiográfico antes da administração de medicamentos, por se tratar de cães descompensados.

## CAPÍTULO II

### IMPACTO DO VOLUME/MASSA VENTRICULAR ESQUERDA NA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM CÃES COM DEGENERAÇÃO CRÔNICA DA VALVA MITRAL

#### RESUMO

A degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) consiste de um espessamento e deformação das cúspides da valva mitral. Com a progressão da doença, ocorre um remodelamento cardíaco caracterizado por dilatação do átrio e ventrículo esquerdos e hipertrofia miocárdica do tipo excêntrica. A disfunção ventricular esquerda pode se desenvolver na DMVM, levando a sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) representa o grau de relaxamento diastólico inicial e não sofre alteração significativa com mudanças de pré-carga. No entanto, na presença de dilatação ventricular ou hipertrofia miocárdica concêntrica pode ser afetada, acarretando pseudonormalização dos seus valores. Suspeita-se que a relação volume/massa ventricular esquerda causa influência sobre a  $V_p$  e deve ser considerada na avaliação de pacientes com suspeita de disfunção diastólica. O objetivo desta pesquisa é avaliar alterações no volume e massa ventricular esquerda em cães acometidos por DMVM e a capacidade de influência da relação volume/massa ventricular esquerda sobre a função diastólica, por meio dos índices  $V_p$  e velocidade  $E'$  do Doppler tecidual (DT). Para cálculo da massa ventricular esquerda (MVE) foram selecionados 22 cães, sendo seis clinicamente saudáveis (grupo controle), oito com DMVM e sem sinais clínicos (grupo 2) de ICC e oito com DMVM e sintomáticos (grupo 3). Os animais foram submetidos ao exame ecocardiográfico para obtenção das variáveis a serem estudadas. A relação índice do volume ventricular esquerdo sistólico/índice da massa ventricular esquerda (IVVEs/IMVE) foi correlacionada com índices ecocardiográficos diastólicos. Não houve uma correlação significativa entre a relação IVVEs/IMVE e os índices diastólicos  $V_p$ ,  $E'$  e TDE, mostrando que estes não foram influenciados pela hipertrofia miocárdica em cães com DMVM.

#### 2.1 Introdução

A degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) é caracterizada pelo espessamento e protrusão sistólica anormal das cúspides da valva mitral para dentro do átrio esquerdo (AE), e consequente sobrecarga de

volume, que induz um remodelamento cardíaco caracterizado por dilatação do átrio e ventrículo esquerdos, hipertrofia excêntrica do miocárdio e alterações na matriz intercelular (BONAGURA; SCHOBER, 2009).

A disfunção ventricular esquerda pode se desenvolver na DMVM, iniciando os sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (BONAGURA; SCHOBER, 2009), sendo que a disfunção diastólica é uma alteração que geralmente precede a disfunção sistólica e está relacionada com prognósticos e sintomas de ICC desfavoráveis. Vários índices ecocardiográficos convencionais de enchimento ventricular esquerdo têm sido investigados na regurgitação mitral (RM) crônica. No entanto, o aumento da pressão atrial esquerda, que ocorre para manutenção de débito cardíaco (DC) adequado, acarreta aumento da pré-carga e da frequência cardíaca (FC), levando a pseudonormalização desses índices (GARCIA et al., 2000), o que dificulta a avaliação da função diastólica ventricular em cães com RM (BONAGURA; SCHOBER, 2009).

A utilização da velocidade de propagação do fluxo mitral ( $V_p$ ) reflete o grau de relaxamento diastólico inicial (SILVA et al., 2003), e não sofre alteração significativa com mudanças de pré-carga em seres humanos (PEDONE et al., 2004). Entretanto, pode ser afetada pela dilatação ventricular ou hipertrofia miocárdica concêntrica (BUAKHAMSRI et al., 2009), e na presença de disfunção sistólica, o que implica na pseudonormalização desse índice em determinadas doenças cardíacas (BORG et al., 2010).

Em seres humanos, foi observado que a relação volume/massa ventricular esquerda causa influência sobre a  $V_p$ , independente da função diastólica intrínseca e pressões de enchimento, portanto, essa relação deve ser considerada na avaliação de pacientes com suspeita de disfunção diastólica (BUAKHAMSRI et al., 2009).

O Doppler tecidual (DT) tem sido cada vez mais investigado, não apenas por fornecer informações sobre a função miocárdica (CHETBOUL, 2002), mas por detectar de forma precoce a disfunção diastólica em pacientes humanos com sobrecarga de volume ventricular esquerdo (TIDHOLM et al., 2009). A pré-carga é capaz de interferir nas ondas de velocidade do DT em cães clinicamente saudáveis (BOON, 2011), porém, a relação volume/massa ventricular esquerda não apresentou interferência na onda E' (pico de velocidade diastólica inicial tecidual) em estudo com seres humanos (BUAKHAMSRI et al., 2009).

Sendo a DMVM a cardiopatia de maior prevalência e de grande importância clínica médica de pequenos animais, o objetivo desta pesquisa é avaliar a ocorrência de alteração na massa ventricular esquerda (MVE) em cães acometidos por DMVM e, ainda, a maneira como a avaliação da função diastólica, por meio dos índices Vp e DT, pode ser afetada na presença de hipertrofia miocárdica.

## **2.2 Material e métodos**

O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pela Comissão de Bioética na utilização de animais (Anexo 1).

### **2.2.1 Animais e critérios de inclusão**

Foram estudados 36 cães de diferentes raças de pequeno porte, com até 15 kg de peso corporal, de ambos os sexos, divididos em três grupos: **1)** controle (10 animais); **2)** com DMVM e assintomáticos (13 animais em estágio B1 ou B2) e **3)** com sinais de ICC e diagnóstico de DMVM (13 animais em estágio C ou D), de acordo com os critérios de Atkins (2009). Para obtenção da MVE foram selecionados 22 cães, de ambos os sexos, sendo oito com diagnóstico de DMVM

e assintomáticos, oito com diagnóstico ecocardiográfico de DMVM e com sinais clínicos de ICC, e seis clinicamente saudáveis (grupo controle).

Os cães foram provenientes dos atendimentos clínicos de rotina do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Lavras. Todos os animais foram submetidos a exames físico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico. Os cães acometidos por DMVM foram selecionados com base nos seguintes critérios: presença de sopro sistólico de RM (grau I/VI a VI/VI); exclusão para qualquer outra doença cardíaca e idade superior a seis anos. As raças, idades e estágio da DMVM dos animais selecionados para a mensuração da MVE estão listados na tabela 2.1 a seguir. É importante salientar que todos os cães pertencentes aos estágios C e D da doença estavam sob terapia com diuréticos e IECA antes da realização do exame ecocardiográfico.

### **2.2.2 Identificação dos animais**

Os cães foram identificados em fichas próprias e os proprietários assinaram uma autorização demonstrando sua anuência, por se tratar da utilização de pacientes da rotina clínica (Anexo 2).

### **2.2.3 Exploração clínica e metodologia de exames**

Todos os animais foram submetidos a exame clínico geral e cardiológico e, em seguida a exame eletrocardiográfico ambulatorial, nas derivações I, II, III, aVR, aVL e aVF (velocidade de 50 mm/s, 1cm = 1mV), como descrito por Tilley (1992). Os cães foram posicionados em decúbito lateral para realização do exame ecocardiográfico no modo bidimensional, Doppler pulsado e contínuo, DT e modo M em cores (MC). Foi utilizado um aparelho de ecodopplercardiografia (Esaote<sup>®</sup> MyLab 40) com transdutores de varredura setorial eletrônica de 5,0 MHz.e com acompanhamento eletrocardiográfico no monitor, cujos eletrodos

foram colocados na parte distal dos membros torácicos e pélvicos (HENIK, 1995). Todos os exames foram registrados para posteriores avaliações.

Tabela 2.1 Raça, idade, sexo e estágio da degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) dos animais em estudo. Lavras/MG, outubro de 2011.

GRUPO	RAÇA	IDADE	SEXO	ESTÁGIO DMVM
1 (Controle)	Poodle	6 anos	Fêmea	A
	Poodle	9 anos	Fêmea	A
	Poodle	11 anos	Fêmea	A
	Poodle	11 anos	Fêmea	A
	Poodle	11 anos	Fêmea	A
	Teckel	9 anos	Fêmea	A
2	Cocker Spaniel	7 anos	Fêmea	B1
	Poodle	10 anos	Macho	B1
	SPRD	8 anos	Macho	B1
	SPRD	11 anos	Fêmea	B1
	SPRD	12 anos	Macho	B1
	SPRD	13 anos	Fêmea	B1
	Terrier Brasileiro	10 anos	Fêmea	B1
	Lhasa Apso	9 anos	Macho	B2
3	Pinscher	10 anos	Fêmea	C
	Poodle	8 anos	Macho	C
	Poodle	9 anos	Fêmea	C
	Poodle	10 anos	Macho	C
	SPRD	13 anos	Fêmea	C
	Teckel	13 anos	Macho	C
	Teckel	9 anos	Macho	D
	Teckel	9 anos	Macho	D

SPRD, sem padrão racial definido; DMVM, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral.

No modo bidimensional foram avaliadas as câmaras cardíacas, contratilidade miocárdica, presença de efusão pericárdica. Para avaliação da função sistólica foi realizado o método de Simpson, com obtenção da fração de ejeção (FE), volume ventricular esquerdo sistólico final (VVEs) e volume ventricular esquerdo diastólico final (VVEd). Para realização das medidas, a imagem no corte longitudinal paraesternal direito (Figura 2.1) foi obtida de acordo com as recomendações de Wess et al. (2010). Entretanto, se houvesse

melhor visualização do ápice cardíaco no corte apical paraesternal esquerdo, as mensurações eram realizadas na imagem quatro câmaras (Figura 2.2), conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SCHILLER et al., 1989).

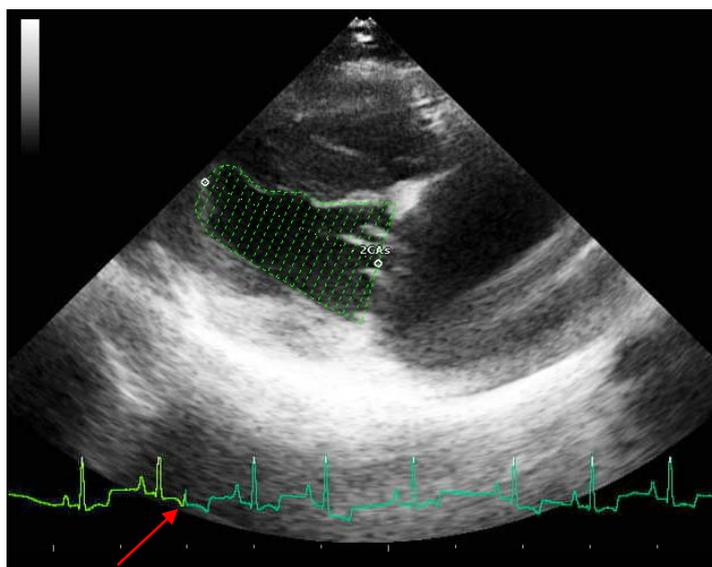


Figura 2.1 Imagem ecocardiográfica bidimensional em corte longitudinal paraesternal direito para obtenção da função sistólica pelo método de Simpson. Notar a fase sistólica final correspondente ao final da onda T pelo traçado eletrocardiográfico (seta vermelha).

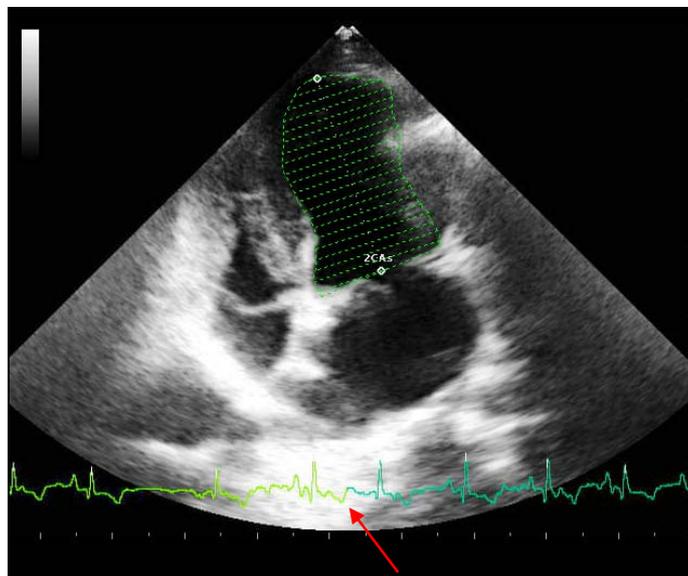


Figura 2.2 Imagem ecocardiográfica bidimensional em corte apical quatro câmaras para obtenção da função sistólica pelo método de Simpson. Notar a fase sistólica final correspondente ao final da onda T pelo traçado eletrocardiográfico (seta vermelha).

A análise foi feita com a seleção da fase diastólica final pelo eletrocardiograma (ECG), correspondente ao início do complexo QRS e, em seguida, na fase sistólica final (correspondente ao final da onda T do ECG). Os índices dos VVEs e VVE<sub>d</sub> (IVVEs e IVVE<sub>d</sub>) foram obtidos dividindo o VVEs e o VVE<sub>d</sub>, pela área de superfície corporal do animal, respectivamente.

Conforme descrito por Bonagura, Miller e Darke (1998), pelo Doppler pulsado, em corte apical quatro câmaras, foram mensurados os índices de avaliação transmitral para a avaliação da função diastólica. Foram analisados as ondas E (enchimento ventricular inicial) e A (enchimento tardio devido à contração atrial) do fluxo mitral, a relação E/A e o tempo de desaceleração da onda E (TDE).

Com o auxílio do Doppler por mapeamento em cores associado ao modo M, foi calculada a  $V_p$  de fluxo mitral, na visão paraesternal esquerda apical quatro câmaras, semelhante ao realizado por Brun et al. (1992) e Garcia et al. (2000), com a rampa de velocidade colocada sobre a mudança de cores (vermelho e azul), na abertura da valva mitral e a uma distância de 3 cm dentro da cavidade do ventrículo esquerdo (VE).

A velocidade do DT derivada da movimentação miocárdica durante a diástole (E') foi mensurada em corte apical quatro câmaras, com o volume de amostra posicionando na parede livre do VE (parietal) e no septo interventricular (SIV).

A MVE foi calculada pela área transversal no plano dos músculos papilares, na fase diastólica final (início do complexo QRS), como recomendado por Schiller et al. (1989). Primeiramente foi calculado o volume miocárdico subtraindo-se o volume endocárdico do volume epicárdico e, em seguida, multiplicando-se o resultado pela densidade miocárdica (1,05 g/dL), obtendo-se a MVE. O índice da MVE (IMVE) foi obtido dividindo-se a MVE pela área de superfície corporal do animal. De acordo com Buakhamsri et al. (2009), o volume do VE no início do enchimento ventricular foi representado pelo VVEs. Devido à grande variação da conformação corporal em cães, no nosso estudo optou-se por utilizar o IVVEs e o IMVE para o cálculo da relação volume/massa ventricular esquerda (IVVEs/IMVE).

#### **2.2.4 Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa estatístico SPSS (SPSS 12.0 para Microsoft Windows, SPSS Inc, Chicago, IL). Os dados primeiramente submetidos à análise descritiva e, em seguida, avaliados quanto à normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição normal

foram submetidas à análise de variância (ANAVA) para comparação de médias entre os grupos (variáveis quantitativas) e posterior avaliação pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK). Os dados sem distribuição normal foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. A correlação entre as variáveis TDE, Vp, velocidade E' do DT e IVVEs/IMVE foi investigada por meio do teste de Spearman, utilizado para os dados sem distribuição normal. Um nível de significância de 0,05 foi utilizado para as comparações individuais.

### **2.3 Resultados e discussão**

As características clínicas encontradas nos cães estudados estão descritas na tabela 1.2 do capítulo I, enquanto que as variáveis ecocardiográficas avaliadas estão descritas abaixo, na tabela 2.2.

Os índices ecocardiográficos avaliados nos 36 animais foram previamente discutidos no capítulo I.

A MVE não diferiu entre os grupos estudados (Figura 2.3), embora clinicamente, os cães do grupo 3 apresentaram maior MVE, se comparado com o grupo 2 e controle. Não foi encontrado na literatura consultada valores de referência para MVE em cães. Levando em consideração que o grupo 1 é composto somente por animais saudáveis, o mesmo foi considerado como padrão de normalidade para os cães em estudo. Após a divisão da MVE pela área de superfície corporal de cada animal, foi obtido o seu índice, que ao contrário do anterior, diferiu significativamente entre os grupos, de forma que os cães com DMVM sintomáticos apresentaram IMVE maior que o grupo controle e os assintomáticos.

Tabela 2.2 Médias e desvio padrões dos índices ecocardiográficos avaliados em cães saudáveis e portadores de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM).

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>	<i>Valor de p</i>
<i>n</i>	10	13	13	
<i>E/A</i>	1,13±0,26 <sup>a</sup>	1,39±0,29 <sup>ab</sup>	1,61±0,54 <sup>b</sup>	0,024
<i>TDE (ms)</i>	108±24,07 <sup>a</sup>	119±24,64 <sup>a</sup>	118±26,64 <sup>a</sup>	0,530
<i>Vp (cm/s)</i>	78±14,40 <sup>a</sup>	74±8,61 <sup>a</sup>	70±9,62 <sup>a</sup>	0,260
<i>FE (%)</i>	70±7,24 <sup>a</sup>	73±5,82 <sup>a</sup>	70±7,91 <sup>a</sup>	0,599
<i>VVEs (mL)</i>	3,1±1,62 <sup>a</sup>	4,3±2,83 <sup>a</sup>	7,4±4,48 <sup>b</sup>	0,010
<i>IVVEs (mL/m<sup>2</sup>)</i>	10,74±6,44 <sup>a</sup>	11,72±5,73 <sup>a</sup>	19,59±9,36 <sup>b</sup>	0,012
<i>IVVE<sub>d</sub> (mL/m<sup>2</sup>)</i>	35,81±15,87 <sup>a</sup>	44,6±22,27 <sup>a</sup>	65,43±26,62 <sup>b</sup>	0,011
<i>E' (Par.) (cm/s)</i>	8,89±1,76 <sup>a</sup>	11,17±2,04 <sup>a</sup>	12,09±4,70 <sup>a</sup>	0,090
<i>E' (Sept.) (cm/s)**</i>	7,56±2,35 <sup>1</sup>	10,33±3,34 <sup>2</sup>	11,00±4,49 <sup>2</sup>	-
<i>n</i>	6	8	8	
<i>MVE (g)</i>	31,26±18,92 <sup>a</sup>	30,53±16,95 <sup>a</sup>	49,97±16,08 <sup>a</sup>	0,065
<i>IMVE (g/m<sup>2</sup>)</i>	86,27±27,58 <sup>a</sup>	78,79±24,42 <sup>a</sup>	133,6±40,31 <sup>b</sup>	0,006
<i>IVVEs/IMVE (mL/g)*</i>	0,51±0,36 <sup>a</sup>	0,46±0,29 <sup>a</sup>	0,39±0,12 <sup>a</sup>	0,989

Médias e desvio padrões seguidos de mesma letra, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste SNK, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Médias e desvio padrões seguidos de mesmo número, na mesma linha, não diferem entre si pelo teste Kruskal-Wallis, a um nível de significância de 5% de probabilidade. Grupo 1, controle; Grupo 2, degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM) e sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); Grupo 3, DMVM e com sinais clínicos de ICC. n, número; E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; A, pico de velocidade de enchimento ventricular tardio; TDE, tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral; Vp, velocidade de propagação do fluxo mitral; FE, fração de ejeção; VVEs, volume ventricular esquerdo sistólico final; IVVEs, índice do volume ventricular esquerdo sistólico final; IVVE<sub>d</sub>, índice do volume ventricular esquerdo diastólico final; E', pico de velocidade diastólica inicial tecidual; Par., Doppler tecidual parietal; Sept., Doppler tecidual septal; MVE, massa ventricular esquerda; IMVE, índice da massa ventricular esquerda.

\*Variável submetida à transformação de dados, por raiz quadrada.

\*\*Variável submetida à análise estatística não paramétrica (Teste Kruskal-Wallis).

A hipertrofia cardíaca usualmente envolve aumento do espessamento da parede ventricular esquerda, que nem sempre é visível na dilatação cardíaca e, portanto, a MVE é calculada com intuito de detectar esta hipertrofia (BOON, 2011). Uma vez que a DMVM, acarreta sobrecarga de volume, que induz um remodelamento cardíaco caracterizado por dilatação do átrio e ventrículo esquerdos, hipertrofia excêntrica do miocárdio e alterações na matriz intercelular (BONAGURA; SCHOBER, 2009), o aumento do IMVE foi um achado esperado nos animais do grupo 3 deste estudo, em razão de estarem em estágio mais avançado da doença.

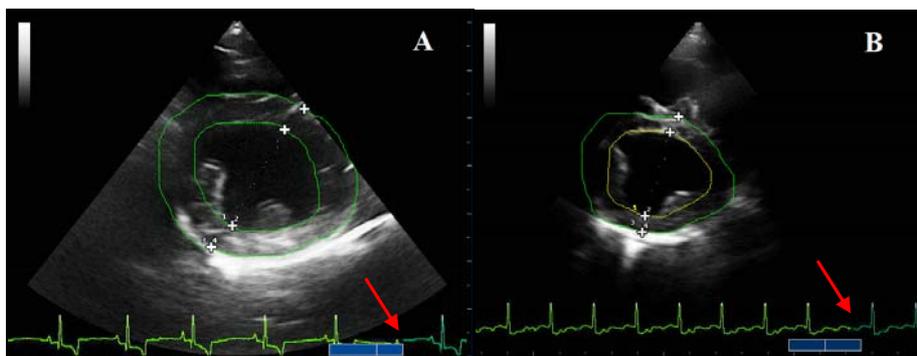


Figura 2.3 (A) Mensuração da massa ventricular esquerda (MVE) de uma cadela, da raça Poodle, de nove anos de idade, pertencente ao grupo controle, em corte transversal, no plano dos músculos papilares. (B) Mensuração da MVE de um cão macho, da raça Teckel, de nove anos de idade, estágio D de degeneração mixomatosa crônica da valva mitral (DMVM), em corte transversal, no plano dos músculos papilares. O volume endocárdico é obtido e subtraído do volume epicárdico. Notar a fase diastólica final correspondente ao início do complexo QRS pelo traçado eletrocardiográfico (setas vermelhas).

Ao contrário do descrito por Buakhamsri et al. (2009) que observaram uma relação inversa significativa entre o grau de IVVEs/IMVE e  $V_p$ , a correlação entre o grau de IVVEs/IMVE não se mostrou significativa com a variável  $V_p$  em nosso estudo ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,498$ ), de forma que, a relação IVVEs/IMVE não causa influência sobre este parâmetro de avaliação da função diastólica.

Buakhamsri et al. (2009) afirmaram que a relação IVVEs/IMVE se mostrou um forte preditor independente do TDE e da  $V_p$ , mostrando que causa influência sobre estes índices ecocardiográficos. Entretanto, o mesmo não foi observado com a velocidade  $E'$  do DT, na qual foi influenciada apenas pelo relaxamento e pré-carga. Em nossa pesquisa, ao contrário do estudo citado, a correlação entre o grau de IVVEs/IMVE e TDE não foi significativa ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,493$ ). Já a velocidade de  $E'$  parietal e septal ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,516$  e  $r = 0,14$ ,  $p = 0,553$  respectivamente), assim como no estudo prévio citado, não apresentou correlação significativa com o grau de IVVEs/IMVE.

Não foram encontrados na literatura estudos mostrando a influência da relação IVVEs/IMVE em cães. O fato do estudo realizado por Buakhamsri et al. (2009) apresentar resultados diferentes deste trabalho pode ser justificado pelo fato do mesmo ter sido realizado com seres humanos, os quais eram divididos em grupos acometidos por cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia dilatada. Tais cardiopatias são caracterizadas por acentuada hipertrofia cardíaca do tipo concêntrica e excêntrica, respectivamente, o que não é observado de forma evidente na DMVM. Além disso, esses pacientes apresentavam um quadro clínico em grau crônico e avançado, o qual muitas vezes não é possível de ser acompanhado em cães com DMVM, uma vez que a expectativa de vida dos animais é menor que em seres humanos. No estudo de Buakhamsri et al. (2009), todas as variáveis ecocardiográficas diastólicas avaliadas nos pacientes se mostraram diferentes do grupo controle, caracterizando a presença de função diastólica anormal; fato semelhante foi observado também em nossa pesquisa, no qual os índices diastólicos correlacionados, com exceção da  $V_p$ , indicavam padrão alterado da função diastólica. No entanto, não foi encontrada em cães correlação entre a relação IVVEs/IMVE e os parâmetros diastólicos analisados. Essa diferença da influência da relação IVVEs/IMVE sobre os índices ecocardiográficos diastólicos entre cães com DMVM e seres humanos

provavelmente é explicada pelas situações de hipertrofia miocárdica acentuada nas cardiopatias humanas estudadas por esses autores, suficiente o bastante para interferir na função diastólica. No nosso estudo, embora os animais apresentassem padrão de disfunção diastólica, o aumento da massa e do volume ventricular esquerdo na DMVM não foi capaz de induzir efeitos aditivos nos índices de avaliação da função diastólica.

Diferente do nosso trabalho, Borg et al. (2010) também observaram correlação positiva da Vp com o grau de IVVEs/IMVE em pacientes com RM, mostrando que a Vp é relacionada com a extensão do remodelamento. No entanto, como citado anteriormente, esse estudo também foi realizado em seres humanos e, ainda que tenha sido em RM, os indivíduos estudados apresentavam um grau avançado e crônico da doença, já com presença de disfunção sistólica e pseudonormalização da Vp, ou seja, acentuado remodelamento cardíaco, o que possibilitou o resultado de positiva correlação. Um estudo realizado em cães com DMVM em estágio D da doença, ou até mesmo em doenças onde a hipertrofia cardíaca seja mais evidente, é necessário para que conclusões a respeito da influência da relação IVVEs/IMVE sobre índices diastólicos sejam determinadas.

Apesar de novos parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica estarem sendo propostos continuamente, somente a Vp e a onda E' foram avaliados no presente estudo. A Vp não se mostrou um índice eficaz em detectar a ICC e diagnosticar disfunção diastólica em cães com DMVM; já com a velocidade E' do DT septal foi possível determinar a presença de ICC nos animais do grupo 3. Embora não tenha sido detectada a influência da relação IVVEs/IMVE sobre as variáveis analisadas, novos estudos são necessários em cães com DMVM em estágio mais avançado da doença para determinação da interferência da hipertrofia cardíaca sobre a função diastólica.

## 2.4 Conclusões

A  $V_p$ , a velocidade  $E'$  e o TDE não são influenciados pela relação IVVEs/IMVE em cães com DMVM no presente. O grau inferior de hipertrofia cardíaca em cães com DMVM, em comparação aos pacientes humanos com RM, ou às doenças cardíacas como cardiomiopatias hipertrófica e dilatada em animais, provavelmente seja a explicação para esse achado. Posteriores estudos em cães com DMVM em estágio mais avançado da doença, com marcante remodelamento cardíaco e disfunção sistólica, ou até mesmo um estudo com maior número de animais, são necessários para determinação da interferência da relação IVVEs/IMVE sobre a função diastólica.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DMVM é a cardiopatia adquirida mais comum e de grande importância na clínica de pequenos animais e, portanto, é necessário nestes pacientes, um diagnóstico completo da hemodinâmica apresentada na doença. Pelo fato da disfunção diastólica preceder a disfunção sistólica e estar associada a prognósticos mais desfavoráveis, conforme já estabelecido em seres humanos, é imprescindível que também estes prognósticos sejam mensurados na medicina veterinária.

Os parâmetros ecocardiográficos de disfunção diastólica, principalmente as variáveis não convencionais, são ainda pouco estudados em cães com RM, porém, sabe-se que a DMVM pode ocasionar este tipo de alteração. Somado a isso, a descoberta de índices ecocardiográficos capazes de prever a ICC é altamente relevante na cardiologia veterinária, uma vez que a presença de sinais clínicos é um eficaz indicador de prognóstico nestes pacientes.

Os estudos em cães tomando por base os achados da literatura humana têm sido realizados com intuito de buscar parâmetros ainda não estabelecidos nesta espécie, podendo os mesmos proporcionar posteriores aplicações para a medicina humana, sendo o cão o principal modelo experimental.

## REFERÊNCIAS

- ARQUES, S. et al. Potentials and limitations of color M-mode and tissue Doppler indexes in identifying pseudonormal mitral filling pattern in patients with acute symptoms of heart failure and preserved left ventricular systolic function. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 93, n. 8, p. 1057-1060, Aug. 2004.
- ATKINS, C. E. Acquired valvular insufficiency. In: MILLER, M. S.; TILLEY, L. P. (Ed.). **Manual of canine and feline cardiology**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 129-144.
- ATKINS, C. E. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, Dec. 2009.
- AURIGEMMA, G. P.; ZILE, M. R.; GAASCH, W. H. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure. **American Heart Journal**, Saint Louis, v. 148, n. 3, p. 1-6, Mar. 2004.
- BIERIG, S. M.; HILL, J. Echocardiographic evaluation of diastolic function. **Journal of Diagnostic Medical Sonography**, Thousand Oaks, v. 27, n. 2, p. 65-78, Apr. 2011.
- BOECK, B. W. L. de et al. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. **The European Journal of Heart Failure**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 19-28, Jan. 2005.
- BONAGURA, J. D.; MILLER, M. W.; DARKE, P. G. G. Doppler echocardiography I: pulsed-wave and continuous-wave examinations. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Oxford, v. 28, n. 6, p. 1325-1359, Dec. 1998.
- BONAGURA, J. D.; SCHOBBER, K. E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 50, n. 1, p. 12-24, 2009. Supplement.
- BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: \_\_\_\_\_. **Veterinary echocardiography**. 2<sup>nd</sup> ed. New Jersey: J. Willey, 2011. p. 151-260.

BORG, A. N. et al. Left ventricular filling and diastolic myocardial deformation in chronic primary mitral regurgitation. **European Journal of Echocardiography**, Oxford, v. 11, n. 6, p. 523-529, Dec. 2010.

BORGARELLI, M. et al. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 21, n. 1, p. 61-67, Jan. 2007.

\_\_\_\_\_. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 22, n. 1, p. 120-128, Jan. 2008.

BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Oxford, v. 40, n. 4, p. 651-663, Aug. 2010.

BRUN, P. et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 20, n. 2, p. 420-432, Apr. 1992.

BUAKHAMSRI, A. et al. Impact of left ventricular volume/mass ratio on diastolic function. **European Heart Journal**, London, v. 30, n. 10, p. 1213-1221, Oct. 2009.

CAVALCANTI, G. A. O. et al. Avaliação ecodopplercardiográfica da função diastólica em cães da raça Boxer. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 59, n. 5, p. 1169-1176, 2007.

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

CHETBOUL, V. Tissue Doppler imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. **Journal of Veterinary Cardiology**, London, v. 4, n. 2, p. 7-12, Aug. 2002.

COHEN, G. I. et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 27, n. 7, p. 1753-1760, June 1996.

CROSARA, S. et al. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**, Melbourne, v. 88, n. 10, p. 386-392, Oct. 2010.

DUVAL-MOULIN, A. M. et al. Alteration of left ventricular diastolic function during coronary angioplasty-induced ischemia: a color M-mode Doppler study. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 29, n. 6, p. 1246-1255, Dec. 1997.

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

FERREIRA, W. L. **Estudo da eletrocardiografia de alta resolução em cães saudáveis e cardiopatas**. 2003. 71 p. Tese (Doutorado em Clínica Médica Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2003.

FREED, L. A. et al. Mitral valve prolapse in the general population. **Journal American College of Cardiology**, New York, v. 40, n. 7, p. 1298-304, July 2002.

FREEMAN, L. M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 51, n. 9, p. 462-470, Sept. 2010.

GARCIA, M. J. et al. Color M-mode flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 35, n. 1, p. 201-208, Feb. 2000.

GREENBERG, N. L. et al. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 280, n. 6, p. 2507-2515, Dec. 2001.

HANSSON, K. et al. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in Cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Raleigh, v. 43, n. 6, p. 568-575, Dec. 2002.

HENIK, R. A. Echocardiography and Doppler ultrasound. In: MILLER, M. S.; TILLEY, L. P. (Ed.). **Manual of canine and feline cardiology**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 75-107.

KIDAWA, M. et al. Comparative value of tissue Doppler imaging and M-mode color Doppler mitral flow propagation velocity for the evaluation of left ventricular filling pressure. **Circulation**, Baltimore, v. 128, n. 4, p. 2544-2550, Apr. 2005.

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

LORD, P. L. et al. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 51, n. 4, p. 210-218, Apr. 2010.

MARIA, A. N. de et al. Arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 84, n. 6, p. 656-660, 1976.

MCLACHLAN, J.; REDDY, P. C.; RATTIS, T. E. Mitral valve prolapse: a common cardiac diagnosis in women. **Journal of La State Medical Society**, Baton Rouge, v. 150, n. 2, p. 92-96, Apr. 1998.

MEY, S. D. et al. Diastolic filling and pressure imaging: taking advantage of the information in a colour M-mode Doppler image. **European Journal Echocardiography**, Oxford, v. 2, n. 4, p. 219-233, Aug. 2001.

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

MUZZI, R. A. L. et al. Diagnóstico ecodopplercardiográfico da fibrose crônica da válvula mitral em cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 51, n. 6, p. 547-550, nov./dez. 1999.

\_\_\_\_\_. Endocardiose de válvula mitral: métodos de diagnóstico. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 5, n. 27, p. 29-34, 2000.

NAGUEH, S. F. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. **Journal of Echocardiography**, Saint Louis, v. 6, n. 3, p. 57-66, June 2008.

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

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

OLIVEIRA, M. S. **Eletrocardiografia contínua (Holter) na avaliação de cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral**. 2009. 41 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

PALECEK, T. et al. Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. **European Journal of Echocardiography**, Saint Louis, v. 5, n. 3, p. 196-204, June 2004.

PEDERSEN, H. D. Diagnóstico de la enfermedad de la válvula mitral mixomatosa canina. **Waltham Focus**, London, v. 10, n. 1, p. 3-9, Mar. 2000.

PEDERSEN, H. D.; HÄGGSTRÖM, J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. **Cardiovascular Research**, London, v. 47, n. 2, p. 234-243, Apr. 2000.

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

SCHILLER, N. B. et al. Canine left ventricular mass estimation by two-dimensional echocardiography. **Circulation**, Baltimore, v. 68, n. 1, p. 210-216, Feb. 1983.

\_\_\_\_\_. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Saint Louis, v. 2, n. 5, p. 358-367, 1989.

SCHOBER, K. E.; BAADE, H. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland White Terriers with chronic pulmonary disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 20, n. 4, p. 912-920, Aug. 2006.

SCHOBER, K. E. et al. Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 24, n. 6, p. 1358-1368, Dec. 2010.

\_\_\_\_\_. Estimation of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in dogs with pacing-induced heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 22, n. 3, p. 578-585, June 2008.

SILVA, C. E. S. S. et al. **O ecocardiograma no apoio à decisão clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. 274 p.

STEINE, K. et al. Early diastolic intraventricular filling pattern in acute myocardial infarction by color M-mode Doppler echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Saint Louis, v. 11, n. 2, p. 119-125, June 1998.

TIDHOLM, A. et al. Tissue Doppler and strain imaging in dogs with myxomatous mitral valve disease in different stages of congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 23, n. 6, p. 1197-1207, Dec. 2009.

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

WESS, G. et al. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiography changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 24, n. 5, p. 1069-1076, Oct. 2010.

WHITNEY, J. C. Observation on the effect of age in the severity of heart valve lesions in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 15, n. 8, p. 511-522, 1974.

WYATT, H. L. et al. Cross-sectional echocardiography: I., analysis of mathematic models for quantifying mass of the left ventricle in dogs. **Circulation**, Baltimore, v. 60, n. 5, p. 1104-1113, 1979.

YU, C. M. et al. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 49, n. 19, p. 1903-1914, 2007.

## ANEXO 1



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA - PRP  
NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA - Nintec  
COMISSÃO DE BIOÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS  
Cx.P.3037 - Lavras - MG - 37200-000 - (35) 3829-1591/1127  
cba@nintec.ufla.br - nintec@nintec.ufla.br



### CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 029/2010**, relativo ao projeto intitulado **“DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA CRÔNICA DA VALVA MITRAL EM CÃES: ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS.”**, que tem como responsável **Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela **Comissão de Bioética na Utilização de Animais (Nintec/PRP-Ufla)**, tendo sido aprovado na reunião de **02/09/2010**.

### CERTIFICATE

We hereby certify that the **Protocolo nº 029/2010**, related to the project entitled **“Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease in dogs: clinical assessment and diagnosis”** under the supervision of **Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi**, is in agreement with the Ethics Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Bioethic Committee in Utilization of Animals (NINTEC/PRP-Ufla)**, and was approved in **September 2, 2010**.

Lavras, 02 de setembro de 2010.

Prof. Luis David Solis Murgas  
Presidente da Comissão de Bioética na Utilização de Animais

Universidade Federal de Lavras  
Pró-Reitoria de Pesquisa / NINTEC  
Campus Universitário -  
Caixa Postal 3037 / CEP 37200 000 - Lavras, MG - Brasil  
Tel.: +55 (35) 3829 1591 - Fax: 3829-1127  
cba@nintec.ufla.br - www.prp.ufla.br

## ANEXO 2

### AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE ANIMAL EM EXPERIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador (a) de CPF número: \_\_\_\_\_,  
autorizo a participação do meu animal \_\_\_\_\_, da raça  
\_\_\_\_\_, com \_\_\_\_\_ de idade, pesando \_\_\_\_\_ kg,  
em experimento realizado pelo Setor de Cardiologia do Hospital Veterinário da  
Universidade Federal de Lavras, sob supervisão da **Professora Ruthnéa  
Aparecida Lázaro Muzzi** e da pós-graduanda **Rosane Marques de Resende**.  
Estou ciente que o animal será submetido à realização de exames clínico-  
cardiológico, pressórico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico. Autorizo a  
realização de leve sedação, realizada com acepromazina, na dose de 0,03 mg/kg,  
via intramuscular, caso seja necessário, de acordo com as recomendações e  
precauções do médico veterinário responsável.

De acordo,

---

Assinatura

Lavras, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.