

UFRRJ

INSTITUTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

DISSERTAÇÃO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA EM CÃES
(*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758) PORTADORES DA DOENÇA
VALVAR DEGENERATIVA CRÔNICA DE MITRAL POR MEIO
DA ECODOPPLERCARDIOGRAFIA**

Carolina do Valle Aben Athar

2017



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA EM CÃES (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758) PORTADORES DA DOENÇA VALVAR DEGENERATIVA CRÔNICA DE MITRAL POR MEIO DA ECODOPPLERCARDIOGRAFIA

CAROLINA DO VALLE ABEN ATHAR

Sob a Orientação do Professor
Jonimar Pereira Paiva

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração Ciências clínicas.

Seropédica, RJ
Agosto de 2017

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

636.70896
A865a

Aben Athar, Carolina do Valle, 1987-
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA EM CÃES
(*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758) PORTADORES DA
DOENÇA VALVAR DEGENERATIVA CRÔNICA DE MITRAL POR
MEIO DA ECODOPPLERCARDIOGRAFIA / Carolina do Valle
Aben Athar. - 2017.
94 f.: il.

Orientador: Jonimar Pereira Paiva.
Dissertação(Mestrado). - Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro, Pós-Graduação em Medicina
Veterinária, 2017.

1. insuficiência cardíaca. 2. endocardiose.
3. hipertensão pulmonar. 4. disfunção ventricular
direita. I. Pereira Paiva, Jonimar, 1971-, orient.
II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
Pós-Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CAROLINA DO VALLE ABEN ATHAR

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 28/08/2017.

Jonimar Pereira Paiva (Ph. D) UFRRJ
(orientador)

Fellip da Silveira Ferreira (Ph. D) UENF

Emerson Lopes Olivares (Ph. D) UFRRJ

Dedicatória

“Dedico esta dissertação aos meus pais Raimundo e Elisabeth, pois sem eles nada seria possível, pela educação e todo o apoio que me deram até chegar aqui.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Jonimar Pereira Paiva, pelo carinho, amizade e essa relação amigo-pai-orientador que tenho a oportunidade de desfrutar. Chegar até aqui não foi fácil, pois infelizmente algumas vezes a vida nos prega peças que nos desestrutura, mas graças a todo seu apoio e compreensão ao longo desse tempo, tudo deu certo! Muito obrigada.

Aos meus pais, Raimundo e Elisabeth e minha irmã, Danielle, pelo apoio, carinho e amor ao longo desse caminho, sem vocês nada disso seria possível.

Ao meu namorado Leonardo, que me acompanhou nessa longa jornada e principalmente nos últimos meses me ajudou na minha recuperação, nos meus ataques de estresse e principalmente pela ausência nos momentos de estudo.

Ao meu cachorro, que é e para sempre será o meu maior motivo de querer fazer o melhor para esses anjos de quatro patas que só nos dão amor sem querer nada em troca e não fazem ideia do apoio e suporte que dão.

Ao meu amigo Alexandre Bendas, pela ajuda nas dúvidas sanadas e ajuda na dissertação, com certeza só acrescentou em todo o trabalho desenvolvido.

Às minhas amigas amadas Gabi, Taiana, Roberta, Mayra, Nicolý, Stephanie, Karine e Paula, com certeza todo esse período foi mais leve pela amizade mais linda que eu tenho com vocês.

Aos meus amigos José Phelippe e Bruno Alberigi, vocês participaram e cada etapa e estresse desse processo, obrigada pelos conselhos, palavras de conforto e conversas.

À minha amiga Fernanda Azamba, de fato todo esse processo não teria acontecido sem ela, obrigada pela confiança, a troca de conhecimento e “suporte técnico” que você me ofereceu, além da companhia e boas risadas nas idas e vindas para a rural.

Ao “cardioteam”, obrigada pelos pacientes encaminhados e pela família que este grupo é, sempre com apoio e carinho.

A todos os cães e seus tutores, por permitirem que esses animais pudessem ser introduzidos neste estudo.

À minha “amiga-chefa” Ellen, que me apoiou e me ajudou sempre que precisei me ausentar e principalmente por toda a preocupação comigo quando mais precisei.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro ao longo dos 2 anos para a execução do projeto.

E por último e não menos importante, agradeço a Deus, por me permitir chegar até aqui e me permitir conhecer essas pessoas maravilhosas aqui citadas, o meu muito obrigada.

RESUMO

ABEN ATHAR, Carolina do Valle. **Avaliação da função ventricular direita em cães (*Canis familiares*, LINNAEUS, 1758) portadores da doença valvar degenerativa crônica de mitral**. 2017. 115f. Dissertação (Mestrado Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2017.

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma síndrome desencadeada a partir de estados mórbidos que impedem o músculo cardíaco de manter o seu trabalho adequado à manutenção da homeostase corpórea. Dentre as principais causas de ICC, a doença valvar degenerativa crônica de mitral (DVDCM) é a doença cardíaca adquirida mais comum em cães de pequeno porte. O agravamento da doença leva a várias complicações, como remodelamento cardíaco, disfunção miocárdica e hipertensão arterial pulmonar (HAP). Pouco se sabe sobre o comportamento da função ventricular direita em estágios menos avançados da DVDCM em cães, na ausência ou presença da HAP. A avaliação ecodopplercardiográfica permite que alguns parâmetros possam ser avaliados confirmando a disfunção ventricular direita antes de quantificarmos a hipertensão arterial pulmonar. O presente estudo tem por objetivo avaliar a função ventricular direita de cães portadores de DVDCM, por meio da ecodopplercardiografia e correlacionar os achados ecodopplercardiográficos do ventrículo direito com os achados do ventrículo esquerdo encontrados entre os estágios B2 e C em cães atendidos na rotina que ainda não haviam sido submetidos a qualquer tratamento para a doença em questão, oriundos da rotina clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Foram incluídos 31 cães com DVDCM, sendo 22 em estágio B2 e 9 em estágio C, além de 8 animais da raça beagle para contemplar o grupo controle. A DVDCM em estágio subclínico da ICC (B2) induz ao alentecimento do fluxo sanguíneo de saída do ventrículo direito com redução do gradiente pressórico encontrado pela diminuição da velocidade artéria pulmonar, determina aumento da pressão arterial pulmonar sistólica estimada sem necessariamente alcançar valores maiores que a referência da normalidade quando comparado B2 e C ($p < 0,01$). A *Fractional Area Change* (FAC) se mostrou mais sensível em estágio C para avaliação sistólica, mas quando os valores foram correlacionados independente do estágio da DVDCM ($p < 0,01$) e a onda Sm do movimento do miocárdio do ventrículo direito na sístole se mostrou com boa correlação para evento de aumento de pré-carga ($r = 0,5496$, $p = 0,003$). Sendo assim, a DVDCM está associada com a alteração dos índices de função sistólica do ventrículo direito tendo como fatores determinantes principalmente a sobrecarga volumétrica e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. O FAC é o índice de função sistólica do ventrículo direito precocemente alterado no estágio subclínico da ICC causada pela DVDCM quando avaliado independente do estágio da DVDCM.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, endocardiose, hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita, caninos.

ABSTRACT

ABEN ATHAR, Carolina do Valle. Right **ventricular function evaluation in dogs (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758) patients with chronic mitral valve degenerative disease**. 2017. 115f. Dissertation (Master Veterinary Medicine, Clinical Sciences) Instituto de Medicina Veterinaria, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropedica, RJ, 2017.

Congestive heart failure (CHF) is a syndrome triggered from morbid states that prevent the heart muscle from maintaining its proper work to maintain body homeostasis. Among the main causes of CHF, chronic mitral degenerative valve disease (CDVD) is a common acquired heart disease in small dogs. The worsening of the disease leads to several complications, such as cardiac remodeling, myocardial dysfunction and pulmonary arterial hypertension (PAH). Little is known about the behavior of right ventricular function in the less advanced stages of the CDVD in dogs, in the absence or presence of PAH. Doppler echocardiography allows some parameters to be met by confirming ventricular dysfunction before we quantify pulmonary arterial hypertension. The aim of the present study was to evaluate the right ventricular function of dogs with CDVD by means of Doppler echocardiography and to correlate right ventricular Doppler echocardiographic findings with left ventricular findings found in stages B2 and C in dogs seen in the routine that had not yet were submitted to any treatment for the disease in question, coming from the clinical routine of the Veterinary Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRRJ). Thirty - one dogs were included in the study, with 22 dogs in stage B2 and 9 in stage C, in addition to 8 beagle dogs to contemplate the control group. A subclinical ICC (B2 CDVD induces the right ventricular outflow of the right ventricle with reduction of the pressure gradient found by decreasing the pulmonary artery velocity, determining the increase in the systolic pulmonary artery pressure estimate without necessarily reaching values greater than a reference of normality when compared with B2 and C ($p < 0.01$). A fractional area change (FAC) was more sensitive at stage C for systolic evaluation, but when values were correlated independent of the CDVD stage ($p < 0.01$) and Sm wave of right ventricular myocardial movement at systole showed a good correlation for event increase of preload ($r = 0.5496$, $p = 0.003$). Thus, a CDVD is related to the evolution of systolic function indexes of the right ventricle, the main factors being volumetric overload and left ventricular diastolic dysfunction. The FAC is the systolic function index of the right ventricle prematurely altered in the subclinical stage of CHF caused by the CDVD when evaluated independently of the CDVD stage.

Key words: heart failure, endocardiosis, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, canines.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIMBOLOS

%	Porcentagem
®	marca registrada
ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
AD	átrio direito
ADFVD	área diastólica final do ventrículo direito
AE	átrio esquerdo
AE/Ao	relação átrio esquerdo/ aorta
AgII	Angiotensina II
ANP	Peptídeos natriuréticos atriais
Ao	artéria aorta
ASFVD	área sistólica final do ventrículo direito
AP	artéria pulmonar
bpm	batimentos por minuto
cm	Centímetros
cm ²	centímetros quadrados
BNP	Peptídeos natriuréticos tipo B
DVDCM	doença valvar degenerativa crônica de mitral
E/A	relação entre as ondas E e A do fluxo transmitral
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
Em	velocidade miocárdica de movimentação do anel tricúspide na fase de enchimento rápido do ventrículo direito
Em VE	velocidade miocárdica de movimentação do anel mitral da parede livre do ventrículo esquerdo no momento do enchimento rápido
E/Em VE	relação entre a velocidade da onda E do fluxo transmitral e a velocidade de movimentação miocárdica da parede livre do ventrículo esquerdo na altura do anel valvar mitral no momento do enchimento rápido do ventrículo esquerdo
E/TRIV	relação entre a onda E do fluxo transmitral e o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo
FAC	<i>fractional area change</i> ou variação fracionai de área

FC	frequência cardíaca
Fej	fração de ejeção
FE	fração de encurtamento
ADND	Gradiente de pressão entre átrio direito e ventrículo direito
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HP	Hipertensão pulmonar
ICCD	Insuficiência cardíaca congestiva direita
ICCE	Insuficiência cardíaca congestiva esquerda
IM	Insuficiência da valva mitral
IT	Insuficiência da valva tricúspide
kg	Quilogramas
MHz	Mega-hertz
mmHg	milímetros de mercúrio
mL	Mililitros
mL/m ²	mililitros por metro quadrado
modo B	modo bidimensional
modo M	modo unidimensional
mm	Milímetros
m/s	metros por segundo
ms	Milissegundos
mV	Milivolts
NT-proANP	produto terminal N inativado, obtido da quebra do peptídeo natriurético atrial
NT-proBNP	produto terminal N inativado, obtido da quebra do peptídeo natriurético do tipo B
onda A	velocidade máxima do fluxo transmitral na fase de contração atrial esquerda
onda E	velocidade máxima do fluxo de enchimento rápido do ventrículo esquerdo
PAP	pressão arterial pulmonar
PAPm	pressão arterial pulmonar média
PAPd	pressão arterial pulmonar diastólica
PAPs	Pressão arterial pulmonar sistólica
PLVEd	espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole
RM	regurgitação mitral
RT	regurgitação tricúspide
RVP	resistência vascular pulmonar
SIVd	espessura do septo interventricular na diástole

Sm	velocidade de movimentação miocárdica sistólica do anel valvar tricuspídeo
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> ou excursão sistólica do plano anular tricuspídeo
TDE	tempo de desaceleração da onda E do fluxo transmitral
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	ventrículo direito
VDFVE	volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VSFVE	volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VE	ventrículo esquerdo
VPmax	velocidade máxima do fluxo sistólico da artéria pulmonar
VSVD	via de saída do ventrículo direito

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Fotografia do folheto da válvula mitral anterior e cúspides comissurais em um Cavalier King Charles spaniel de 8 anos com doença valvar degenerativa crônica de mitral. Os folhetos da válvula estão espessados, com segmentos que se sobressaem ao átrio esquerdo. O espessamento da válvula se estende até as cordas tendíneas subjacentes e várias cordas estão rompidas. (Fonte: Borgarelli; Buchanan, 2012).....21
- Figura 2-** Janela paraesternal caudal esquerda, corte apical quatro câmaras de um cão com doença valvar degenerativa crônica de mitral. As setas indicam os folhetos da válvula mitral irregulares e espessos (Fonte: Borgarelli; Häggström, 2010)28
- Figura 3-** A) O cursor do modo M na base do coração mostra o ventrículo direito na parte superior da imagem, seguido da aorta e do átrio esquerdo. B) A válvula aórtica tem uma forma de caixa e é vista entre as duas paredes paralelas da aorta (seta). RV = ventrículo direito, AO = aorta, AOV = válvulas aórticas, LA = átrio esquerdo, d = diástole, s = sístole (Fonte: Boon, 2011)29
- Figura 4-** Imagem ecocardiográfica doppler de um cão com hipertensão pulmonar grave e DVDCMI. Traçado espectral de Doppler de regurgitação tricúspide. Velocidade de regurgitação sistólica máxima de aproximadamente 5,7 m / s, indicando um pico de gradiente de regurgitação sistólica de aproximadamente 130 mmHg. As velocidades foram registradas a partir do corte apical a 4 câmaras obtido pela janela paraesternal esquerda (Fonte: Kellihan; Stepien, 2012)38
- Figura 5-** Fluxo da insuficiência da artéria pulmonar, captado pelo Doppler contínuo de um cão com hipertensão pulmonar grave. + Denota a velocidade máxima de regurgitação pulmonar (4,7 m / s) no início da diástole, que quando convertida no gradiente de pressão (88,4 mmHg), representa a pressão média estimada da artéria pulmonar. * Indica a velocidade máxima de regurgitação pulmonar (3,4 m / s) no final da diástole, que quando convertida no gradiente de pressão (45 mmHg) representa a pressão estimada da artéria pulmonar diastólica (Fonte: Kellihan; Stepien, 2012)38
- Figura 6-** Perfis de fluxo de velocidade sistólica da artéria pulmonar: tipo I (perfil tipo dome), tipo II (aceleração rápida) e tipo III (entalhe sistólico médio a tardio no perfil do fluxo) (Fonte: Kellihan; Stepien, 2012)39
- Figura 7-** Diagrama do ventrículo direito demonstrando seus 3 principais componentes da câmara; Via de entrada, infundíbulo (via de saída) e ápice. Imagem adaptada e modificada de Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Função ventricular direita em doenças cardiovasculares, parte I: anatomia, fisiologia, envelhecimento e avaliação funcional do ventrículo direito40
- Figura 8-** Diagrama mostrando a visão do corte apical 4 câmaras recomendada com foco no ventrículo direito (RV) (1*) e a sensibilidade do tamanho do ventrículo direito com a variação angular (2,3), apesar do tamanho e aparência do ventrículo esquerdo (LV) (Fonte: Rudski et al, 2010)45

Figura 9- Representação da medida da alteração da variação fracional da área (FAC) do ventrículo direito (RV) a partir de uma imagem ecocardiográfica bidimensional. As medições da área do ventrículo direito foram obtidas através do rastreamento da borda endocárdica no VD (linhas pontilhadas) no final da diástole e no final da sístole. O FAC é calculado usando a fórmula: $FAC = [(ADFVD - ASFVD) / ADFVD] \times 100$. RA, átrio direito; RV, ventrículo direito (Fonte: Visser et al, 2015a).....	46
Figura 10- Representação da medida da excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE). Esta medida quantifica o deslocamento longitudinal máximo do anel da valva tricúspide lateral em direção ao ápice do ventrículo direito (RV) durante a sístole usando o modo M. Observe que o cursor (linha pontilhada branca) está alinhado o máximo possível em paralelo à maioria da parede livre RV. RA, átrio direito; RV, ventrículo direito. (Fonte: Visser et al, 2015a)	47
Figura 11- Representação da medição da velocidade do movimento do miocárdio longitudinal sistólico pelo Doppler tecidual (TDI) no anel tricúspide lateral (Sm). RA, átrio direito; RV, ventrículo direito	48
Figura 12- Mensuração da pressão arterial sistêmica sistólica de canino por meio do método Doppler vascular, com o canino sendo contido por ser tutor.....	51
Figura 13- Canino em decúbito lateral esquerdo para realização do exame ecodopplercardiográfico, sendo contido por seu tutor e auxiliar	52
Figura 14- A) Medição da excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) usando o modo M no anel tricúspide lateral da no corte apical 4 câmaras. B) Mensuração da velocidade da onda Sm por meio do Doppler tecidual, colocando o volume da amostra no anel tricúspide lateral a partir do corte apical 4 câmaras. C) Medição representativa da alteração da variação fracional da área (FAC) do ventrículo direito (RV) a partir de uma imagem ecocardiográfica bidimensional. 1- As medições da área do RV foram obtidas através do rastreamento da borda endocárdica no VD (linhas pontilhadas) no final da diástole. 2- As medições da área do RV foram obtidas através do rastreamento da borda endocárdica no VD (linhas pontilhadas) no final da sístole	54
Figura 15- Canino em decúbito lateral direito para realização do exame de eletrocardiograma, com posicionamento dos eletrodos tipo “jacaré” posicionados segundo Tilley (1992) sendo contido por seu tutor e ajudante	55
Figura 16- Aparelho de eletrocardiografia digital TEB®, conectado a um computador para visualização do traçado eletrocardiográfico.....	55
Figura 17- Comparação entre as médias da velocidade máxima do fluxo da artéria pulmonar entre o grupo controle, estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009)	64
Figura 18- Comparação entre as médias do gradiente de pressão da artéria pulmonar entre o grupo controle, estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009)	64
Figura 19- Comparação entre as médias da pressão arterial sistólica pulmonar estimada entre o estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009).....	65

Figura 20- Comparação entre as médias da variação fracional da área do ventrículo direito do grupo controle, estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009).	66
Figura 21- Diagrama de dispersão da correlação linear moderada da pressão arterial pulmonar sistólica estimada e a velocidade da regurgitação mitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio B2.	67
Figura 22- Diagrama de dispersão da correlação linear negativa forte do FAC e a velocidade da onda E do fluxo transmitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.....	68
Figura 23- Diagrama de dispersão da correlação linear negativa forte do FAC e a relação E/A do fluxo transmitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.	68
Figura 24- Diagrama de dispersão da correlação linear positiva forte da pressão arterial pulmonar sistólica estimada e a relação E/A do fluxo transmitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.	69
Figura 25- Diagrama de dispersão da correlação linear forte do TAPSE e a velocidade da insuficiência mitral em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.	69
Figura 26- Diagrama de dispersão da correlação da velocidade da insuficiência valvar tricúspide e a relação E/A do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral	71
Figura 27- Diagrama de dispersão da correlação da pressão arterial sistólica pulmonar estimada e a relação E/A do fluxo transmitral em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral.	71

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar degenerativa crônica de mitral no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016.....58
- Tabela 2-** Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação da frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial sistêmica sistólica dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar degenerativa crônica de mitral e do grupo controle no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016.....59
- Tabela 3-** Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação dos parâmetros ecodopplercardiográficos do ventrículo esquerdo avaliadas em cães acometidos com DVDCM em diferentes estágios (B2 e C), segundo Atkins et al. (2009) e do grupo controle. (continua)60
- Tabela 4-** Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação dos parâmetros ecodopplercardiográficos da função diastólica do ventrículo esquerdo avaliadas em cães acometidos com DVDCM em diferentes estágios (B2 e C), segundo Atkins et al. (2009) e do grupo controle62
- Tabela 5-** Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação dos parâmetros ecodopplercardiográficos do ventrículo direito avaliadas em cães acometidos com DVDCM em diferentes estágios (B2 e C), segundo Atkins et al. (2009) e do grupo controle.....63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação clínica da Hipertensão Pulmonar (HP) segundo III Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar em Veneza 2003 (Adaptado de Galiè et al, 2004).....	32
Quadro 2 - Classificação da Hipertensão pulmonar de acordo com a velocidade do pico sistólico do jato regurgitante e a pressão pulmonar sistólica estimada (fonte: Kellum; Stepien, 2007)	36
Quadro 3 - Achados clínicos e/ou ecodopplercardiográficos para estimar a pressão atrial direita (Fonte: Kienle; Kittleson, 1998)	37
Quadro 4 - Avaliação do diâmetro da veia cava caudal para estimar a pressão atrial direita (Fonte: Rudski et al, 2010).....	37

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Doença Valvar Degenerativa Crônica de Mitral	19
2.1.1 Epidemiologia	19
2.1.2 Etiologia	19
2.1.3 Fisiopatologia	20
2.1.3.1 Ativação dos mecanismos compensatórios	22
2.1.3.2 A Insuficiência Cardíaca Congestiva	24
2.1.4 Classificação da doença valvar degenerativa crônica de mitral	24
2.1.5 Diagnóstico	25
2.1.5.1 Histórico e Anamnese	25
2.1.5.2 Exame físico	25
2.1.5.3 Eletrocardiograma	26
2.1.5.4 Radiografia de Tórax	27
2.1.5.5 Ecodopplercardiograma	27
2.2 Hipertensão Arterial Pulmonar	32
2.2.1 Fisiopatologia da hipertensão pulmonar	33
2.2.2 Diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar	34
2.2.2.1 Exame clínico	34
2.2.2.2 Cateterismo cardíaco	34
2.2.2.3 Radiografia de tórax	35
2.2.2.4 Eletrocardiograma	35
2.2.2.5 Ecodopplercardiograma	35
2.2.2.5.1 Pressão sistólica na artéria pulmonar (PAPs)	36
2.2.2.5.2 Pressão Arterial Pulmonar Diastólica e Média (PAPd) e (PAPm)	38
2.2.2.5.3 Padrão de fluxo sistólico da artéria pulmonar	39
2.3 Avaliação do Ventrículo Direito	39
2.3.1 Anatomia	39
2.3.2 Fisiologia	41
2.3.2.1 Interdependência ventricular	42
2.3.2.2 Sobrecarga de pressão versus sobrecarga de volume do ventrículo direito	43
2.3.3 Avaliação Ecocardiográfica do Ventrículo Direito	43
2.3.3.1 Variação fracional da área <i>ou</i> <i>fractional area change</i> (FAC)	45
2.3.3.2 Excursão sistólica do plano anular tricuspídeo ou <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> (TAPSE)	46
2.3.3.3 Velocidade de excursão sistólica do miocárdio (Sm) do anel tricuspídeo mensurada pelo Doppler tecidual pulsado	48
3 MATERIAL E MÉTODOS	49
3.1 Plano de trabalho	49
3.2 Local de trabalho	50
3.3 Animais	50
3.4 Exame Clínico	50
3.5 Ecodopplercardiograma (ECO)	52
3.6 Eletrocardiograma (ECG)	54
3.7 Radiografias torácicas	55

3.8 Critérios de Exclusão	56
3.9 Análise estatística.....	56
4 RESULTADOS.....	57
5 DISCUSSÃO	72
6 CONCLUSÃO.....	80
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
8 ANEXO	93
A - Declaração de aprovação da Comissão de Ética no uso de animais	93
B - Consentimento livre e esclarecido dos responsáveis pelos animais.....	94

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva é uma síndrome desencadeada a partir de estados mórbidos que impedem o músculo cardíaco de manter o seu trabalho adequado à manutenção da homeostase corpórea. Dentre as principais causas de ICC, a doença valvar degenerativa crônica de mitral é a doença cardíaca adquirida mais comum em cães de pequeno porte a médio porte, caracterizada por degeneração valvar resultando em insuficiência da valva mitral. O agravamento da doença leva a várias complicações, como remodelamento cardíaco, disfunção miocárdica e hipertensão arterial pulmonar.

A doença cardíaca do lado esquerdo é considerada a causa mais comum de hipertensão pulmonar e esta quando presente é um marcador da doença cardíaca mais avançada, com sinais clínicos mais evidentes e pior prognóstico. Esta hipertensão é caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar gerando insuficiência ventricular direita e tende a apresentar um prognóstico ruim da doença cardíaca a partir do diagnóstico. Contudo, a disfunção ventricular direita, já pode estar presente mesmo na ausência de sinais ao ecodopplercardiograma para o diagnóstico da hipertensão pulmonar, como a insuficiência valvar tricúspide e a insuficiência valvar pulmonar.

O ventrículo direito durante muito tempo foi negligenciado, mas recuperou atenção nas últimas décadas após o reconhecimento do seu papel importante tanto na ausência quanto na presença cardiopatias. A disfunção desta câmara mostrou ser relevante em pacientes afetados por doenças cardíacas valvulares, assim como nas cardiomiopatias congênitas e cardiomiopatias adquiridas. Embora existam diversas maneiras de avaliar a função do ventrículo direito, a ecodopplercardiografia é o exame de escolha na rotina clínica. Na medicina existem consensos que recomendam que a avaliação do ventrículo direito deva ser padrão, porém com a geometria complexa desta câmara a avaliação torna-se desafiadora.

Na medicina veterinária o conhecimento sobre o comportamento da função ventricular direita na doença valvar degenerativa crônica de mitral é escasso, quando comparado com a medicina, principalmente em estágios menos avançados da doença, isto é, quando não há presença de sinais congestivos, na ausência ou presença de hipertensão pulmonar. Com a avaliação ecodopplercardiográfica alguns parâmetros podem ser avaliados que confirmam a disfunção ventricular direita antes de quantificar a hipertensão pulmonar.

Por ser a doença valvar degenerativa crônica de mitral a cardiopatia adquirida com a maior ocorrência em cães, se faz necessário sua melhor compreensão. Dentro deste processo, entender a função ventricular direita a partir de uma doença que acomete o lado esquerdo do coração, pode indicar um melhor tratamento e prognóstico da doença, considerando estudos na medicina humana que demonstram que a disfunção cardíaca direita secundária a disfunção esquerda é comum, sendo prejudicial à qualidade de vida, à tolerância ao exercício e à sobrevivência. Sendo assim, este estudo tem como hipótese que o aumento da pressão venosa pulmonar decorrente da doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágios menos avançados da doença, como no estágio B2, desencadeie o aumento da pressão arterial pulmonar refletindo como sobrecarga à função cardíaca direita como em estágios mais avançados (estágio C e estágio D) da doença.

O presente estudo tem por objetivo avaliar a função cardíaca direita de cães portadores de doença valvar degenerativa crônica de mitral, oriundos da rotina clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), por meio da ecodopplercardiografia e correlacionar os achados ecodopplercardiográficos do ventrículo direito com os achados do ventrículo esquerdo encontrados entres os estágios B2 e C.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Valvar Degenerativa Crônica de Mitral

A doença valvar degenerativa crônica de mitral (DVDCM) é a cardiopatia adquirida, mais frequente nos cães (KIM; PARK, 2014; LJUNGVALL et al., 2014; NAKAMURA et al., 2014), representando cerca de 75% a 80% das doenças cardíacas caninas (PARKER; KILROYGLYNN, 2012; WOLF et al., 2013). A valva mitral é a mais acometida de forma isolada, em 62% dos casos, porém pode ocorrer juntamente com a tricúspide, em 33% dos casos (MUZZI et al., 2009; FOX, 2012). Esta cardiopatia é a causa mais comum de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (SISSON et al., 1999) e consequentemente a maior causa de morte por esta síndrome na espécie canina (HÄGGSTRÖM et al., 2009; MOONARMART et al., 2010).

A DVDCM possui diversas denominações como: degeneração mixomatosa valvular, degeneração valvular crônica, transformação mixomatosa, endocardiose, doença valvular crônica, fibrose crônica valvular, degeneração mitral, entre outros (ABBOTT, 2008; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; FOX, 2012). Algumas das denominações não são apropriadas, por não a descreverem completamente ou por poderem referir-se a outras doenças, como a endocardite bacteriana crônica. É importante referir que a DVDCM não é a única causa de insuficiência mitral (KITTLESON, 1998). A regurgitação mitral por insuficiência valvular pode ser secundária a doenças do miocárdio que causem sobrecarga de volume do coração esquerdo e, consequentemente, dilatação das câmaras cardíacas esquerdas, aumento do diâmetro do anel mitral, disfunção ventricular e dos músculos papilares (SISSON et al., 1999).

2.1.1 Epidemiologia

Existe uma forte correlação da doença em cães com a raça e a idade e de forma menos relatada, com o gênero (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; FOX, 2012)

Pode acometer cães de qualquer raça, entretanto, as raças de pequeno e médio porte ou com peso inferior a 20 kg, como poodle, lulu da pomerânia, yorkshire terrier, cocker spaniel, fox terrier, pequinês, shitzu, dachshund, pinscher e o Cavalier King Charles spaniel (ATKINS et al., 2009; HÄGGSTRÖM, 2010; WOLF et al., 2013; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014). Os cães de grande porte como dálmata, pastor alemão e dobermann pinsher são raças que possuem o risco de desenvolver a DVDCM como os cães de pequeno a médio porte (KITTLESON, 1998; CHETBOUL; TISSIER, 2012).

Estudos indicam que os cães com 8 e 11 anos são os mais acometidos (AUPPERLE; DISATIAN, 2012; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014). Um estudo *post mortem* observou evidências de DVDCM graves em 58% dos cães com mais de 9 anos, e alterações moderadas em 90% dos cães com mais de 13 anos (ABBOTT, 2008).

Os machos parecem ser mais predispostos a sofrerem desta enfermidade do que as fêmeas (ATKINS et al., 2009; AUPPERLE; DISATIAN, 2012; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014), além de apresentarem início mais precoce e evolução mais rápida da doença (HÄGGSTRÖM, 2010; FOX, 2012).

2.1.2 Etiologia

A causa da DVDCM, até o momento ainda não está clara (ATKINS et al., 2009; AUPPERLE; DISATIAN, 2012; STEPIEN, 2015). Porém, existem algumas teorias que tentam explicar esta doença e as alterações existentes na valva mitral (AUPPERLE; DISATIAN, 2012).

Nas raças Cavalier King Charles spaniel e nos dachshund estudos evidenciam uma possível predisposição genética com hereditariedade poligênica (AUPPERLE; DISATIAN, 2012; FOX, 2012). Isto é, múltiplos genes influenciam no fenótipo e há um limite mínimo de

genes expressos que precisa ser atingido antes que se comece a desenvolver a DVDCM. Os machos apresentam um limite de expressão mais baixo, sugerindo a maior prevalência de machos com início de doença mais precoce (FOX, 2012).

Na medicina veterinária há trabalhos que comparam com a medicina humana as alterações valvulares, e as alterações que ocorrem nos cães são idênticas às das pessoas que sofrem de prolapso da valva mitral, juntamente com outras alterações de tecido conjuntivo como a Síndrome Ehlers-Danlos, causada por defeito no colágeno I, III ou V (KITTLESON, 1998; SISSON et al., 1999). Outros estudos sugerem ainda que o excesso de produção de proteoglicanas pode estar na origem da doença pela sua interferência na construção adequada das fibras de colágeno e elastina (SISSON et al., 1999).

Discute-se a possibilidade de uma alteração do tecido conjuntivo, como ocorre nas raças condrodistróficas. Estas raças também são predispostas ao desenvolvimento da DVDCM e apresentam outras alterações relacionadas com o tecido conjuntivo como: doença do disco intervertebral, ruptura do ligamento cruzado e traqueobroncomalácia (ABBOTT, 2008; AUPPERLE; DISATIAN, 2012).

Foram também analisadas possíveis causas não específicas que possam estar associadas com o desenvolvimento da DVDCM como: estresse, hipertensão arterial sistêmica, hipóxia, infecção bacteriana prévia e alterações endócrinas, porém as associações não foram comprovadas. Há estudos que sugerem que o aumento do cortisol circulante, causado pelo estresse, parece induzir lesões semelhantes às da DVDCM. Esta indução estaria relacionada a regulação de colágeno, por aumento na síntese do inibidor da collagenase, enzima que provoca a lise do colágeno (SISSON et al., 1999).

2.1.3 Fisiopatologia

O correto funcionamento do aparato valvar mitral depende da ação coordenada de seis componentes, que são: os dois folhetos, o septal ou anterior e o parietal ou posterior, o anel mitral, as cordas tendíneas e músculos papilares e ainda as paredes atrial e ventricular esquerdas (AUPPERLE; DISATIAN, 2012; FOX, 2012). Qualquer alteração em um deles, pode ter como consequência uma má coaptação das cúspides, levando a insuficiência mitral, ou seja, regurgitação de sangue do ventrículo para o átrio esquerdo (AE), durante a sístole ventricular (AUPPERLE; DISATIAN, 2012; FOX, 2012; NAKAMURA et al., 2014).

Os componentes mais afetados do aparato valvar mitral na DVDCM são os folhetos valvares (ABBOTT, 2008; OYAMA; LEVY, 2009). As lesões iniciais consistem em pequenos nódulos nas margens livres dos folhetos, que se tornam espessos, encurtados e curvos. Ocorre fibrose da valva com acúmulo de mucopolissacarídeos, podendo chegar a calcificação. As cordas tendíneas também se tornam espessadas, podem romper e levar ao prolapso de algum dos folhetos da valva mitral (figura 1) (ATKINS et al., 2009; OYAMA; LEVY, 2009; FOX, 2012; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014).



Figura 1- Fotografia do folheto da válvula mitral anterior e cúspides comissurais em um Cavalier King Charles spaniel de 8 anos com doença valvar degenerativa crônica de mitral. Os folhetos da válvula estão espessados, particularmente ao longo das zonas de contato, com segmentos que se sobressaem ao átrio esquerdo. O espessamento da válvula se estende até as cordas tendíneas subjacentes e várias cordas estão rompidas. (Fonte: Borgarelli; Buchanan, 2012).

Histologicamente, a válvula mitral é composta por 4 camadas, que são afetadas pela DVDCM. A camada atrialis é composta por fibras elásticas com presença de algumas fibras colágeno I e III espalhadas. A camada esponjosa é predominantemente composta de proteoglicanos com uma quantidade modesta de colágeno, e apresenta uma quantidade discreta de células semelhantes a fibroblastos, chamadas células valvulares intersticiais. A camada estrutural principal da válvula, a fibrosa, contém fibras de colágeno densamente dispostas, poucas fibras elásticas e se estende para dentro das cordas tendíneas que estão presas à borda do folheto da válvula. A camada final, a ventricular é composta de fibras de colágeno e serve como limite entre a fibrose e a superfície endotelial do lado ventricular da válvula. A cobertura da superfície dos folhetos da válvula é o segundo tipo de célula valvar predominante, a célula endotelial valvular (OYAMA; LEVY, 2009).

Alterações histológicas características ocorrem nas válvulas afetadas pelo DVDCM. Em estágio inicial, é caracterizada por um aumento no componente da matriz extracelular da camada atrialis, perda da organização do colágeno na camada de fibrose e proliferação de células endoteliais valvulares (CEV). À medida que a doença progride, os nódulos de proteoglicanos e o material da membrana basal formam, ampliam e coalescem, e o arranjo de colágeno na camada de fibrosa torna-se cada vez mais desordenado, fragmentado e desprovido. Nas válvulas mais severamente afetadas, a arquitetura normal da válvula é completamente destruída com deposição prolífica de CEV dentro da camada esponjosa, desorganização de fibras de colágeno na camada fibrosa e desnudação da cobertura endotelial da superfície da válvula (OYAMA; LEVY, 2009, FOX, 2010). Em estágios avançados se torna difícil distinguir a camada esponjosa da fibrosa (FOX, 2012).

Este processo resulta em espessamento e coaptação incompleta dos folhetos valvares, durante a sístole, tendo como resultado regurgitação sanguínea pelo óstio valvar mitral, do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo. Este refluxo representa um dos principais determinantes da progressão natural da doença (SISSON et al, 1999). A progressão da doença é lenta e a descompensação é normalmente visível quando os efeitos degenerativos estão mais acentuados (SARNAK et al., 2003).

A gravidade e a extensão das lesões da DVDCM são dependentes da idade (FOX, 2012), progredindo lentamente, em intensidade, ao longo de anos (BONAGURA; SISSON, 2003; HÄGGSTRÖM; PEDERSEN; KVART, 2004; LEWIS et al., 2011). Apesar da maioria dos cães com DVDCM permanecerem assintomáticos por anos e até mesmo, vir a óbito por qualquer outra complicação sem ser a cardiopatia (BOON, 2011), alguns animais evoluem para complicações graves que costumam ocorrer concomitantemente ao agravamento da

regurgitação, incluindo insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE) e também direita (ICCD) secundárias a hipertensão arterial pulmonar (MOISE; FOX, 1999; BONAGURA; SISSON, 2003; LEWIS et al., 2011; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

A progressão das lesões valvares, faz com que aumente a porção de sangue regurgitante na sístole ventricular esquerda, determinando progressiva dilatação atrial esquerda e, posteriormente também do ventrículo esquerdo. Como a regurgitação geralmente desenvolve-se lentamente ao longo de meses a anos, a pressão média do átrio esquerdo permanece razoavelmente baixa a menos que o volume regurgitante aumente muito e de forma repentina, como nos casos de rompimento das cordoalhas tendíneas (KNIGHT; SLEEPER, 2006).

Quando a regurgitação mitral primária é discreta não induz alterações evidentes nos índices de dimensão e função cardíaca, pois o volume de ejeção ventricular esquerdo é mantido e o pequeno volume de regurgitação é facilmente acomodado pelo átrio esquerdo (STEPHENSON, 1999; HÄGGSTRÖM; PEDERSEN; KVART, 2004). Porém, à medida que a lesão valvar progride, a porção regurgitante aumenta, representando maior fração do volume total ejetado pelo ventrículo esquerdo, determinando assim, progressiva dilatação do átrio esquerdo e, posteriormente, do ventrículo esquerdo (KNIGHT; SLEEPER, 2006).

Sendo assim, as consequências da doença irão depender de diversos fatores, como: 1) redução do volume de ejeção ventricular; 2) aumento do volume regurgitante do ventrículo para átrio; 3) tamanho e capacidade de acomodação do sangue regurgitante por parte do átrio esquerdo e do leito capilar pulmonar; 4) desenvolvimento de taquiarritmias; 5) ocorrência de tromboembolismo; e 6) ocorrência de ruptura das cordoalhas tendíneas e da parede do átrio esquerdo (HÄGGSTRÖM; PEDERSEN; KVART, 2004).

A ruptura das cordoalhas tendíneas leva ao prolapso da valva mitral, entretanto, estas condições nem sempre estão associadas. O prolapso pode cursar na ausência de qualquer grau de insuficiência cardíaca, e parece ser geneticamente influenciado no Cavalier King Charles spaniel e no dachshund, que tendem a apresentar prolapso assintomático em idade precoce (BOON, 2011). A cúspide septal é a mais afetada por esta complicação, sendo rara o envolvimento da cúspide parietal (TERZO et al. 2009). Estudo realizado com 537 cães afetados com DVDCM e prolapso, mostrou uma correlação significativa entre a presença de prolapso e a gravidade da regurgitação, bem como a classificação de insuficiência cardíaca segundo *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC) (CHETBOUL; TISSIER, 2012).

2.1.3.1 Ativação dos mecanismos compensatórios

O volume regurgitante do ventrículo para o átrio faz com que se tenha diminuição do volume sistólico ventricular e diminuição do débito cardíaco (KITTLESON, 1998). São ativados então, mecanismos compensatórios clássicos como, sistema nervoso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e diminuição do tônus vagal para restaurar a pressão sanguínea e consequentemente a perfusão tecidual, e assim manter o débito cardíaco (KITTLESON, 1998; SISSON et al., 1999).

Os barorreceptores são responsáveis por detectar a queda de pressão na aorta, ativando sistema nervoso simpático (MORAIS, 2005). Por conseguinte, ocorre aumento da norepinefrina e epinefrina circulantes que se ligam aos receptores adrenérgicos, no coração e vasculatura. Esta ligação, aumenta o cálcio intracelular, provocando no coração, resposta inotrópica e cronotrópica positiva e nos vasos, vasoconstrição. Com isso, inicialmente melhora a perfusão tecidual, mantendo o débito cardíaco e a pressão arterial (STRICKLAND, 2008; OYAMA, 2009). Este mecanismo de compensação ocorre antes da resposta renal (SISSON et al., 1999; OYAMA, 2009).

Entretanto, os receptores adrenérgicos do miocárdio ficam esgotados, não conseguindo manter bem a resposta inotrópica, dando início a disfunção ventricular e assim o débito cardíaco

volta a diminuir. Inicia-se então, a ativação de outros mecanismos de compensação cardiovasculares e renais (KITTLESON, 1998; SISSON et al., 1999). O rim, pela redução de sua perfusão e pela diminuição da concentração de sódio nos túbulos renais, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (OYAMA, 2009). A hipoperfusão renal estimula a produção de renina pelo aparelho justaglomerular, que age no angiotensinogênio, e inicia a formação de angiotensina I. Essa por sua vez, por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) é transformada em angiotensina II (AgII) (FRANCIS et al, 1993). A AgII uma vez produzida é responsável por: 1) promover vasoconstrição por ação direta nos receptores vasculares AT1; 2) estimular o sistema nervoso central promovendo sensação de sede; 3) estimular o sistema nervoso simpático promovendo taquicardia e vasoconstrição; 4) aumentar a produção de vasopressina, também conhecido como hormônio antidiurético, responsável pelo aumento da permeabilidade das células dos tubos coletores à água; e 5) estimular a produção de aldosterona, por ação direta nas células da camada glomerular da glândula adrenal, promovendo retenção de sódio e com isso o aumento do volume plasmático (FRANCIS et al, 1993; SISSON et al., 1999; OYAMA; LEVY, 2009; OYAMA, 2009). Associada a essas alterações, ocorre diminuição da estimulação parassimpática que reduz os efeitos inibitórios no nó sinusal, levando ao aumento da frequência cardíaca (MORAIS, 2005).

Além disso, ocorrem também alterações moleculares e celulares na parede miocárdica e na parede dos vasos (PERIN, 2007; ABBOTT, 2008; OYAMA; LEVY, 2009), e assim os cardiomiócitos sofrem: 1) hipertrofia; 2) necrose e apoptose; 3) proliferação e fibrose intersticial; 4) degeneração do colágeno e deslizamento das fibras de colágeno entre si. Com isso, ocorre hipertrofia excêntrica do miócito e aumento da massa ventricular, para reduzir o estresse parietal, compensando a demanda aumentada e permitindo a compensação inicial. Porém, quando o remodelamento for insuficiente, ocorre desequilíbrio da pós-carga, e a hipertrofia é insuficiente para normalizar o estresse parietal, e o coração sofre dilatação, com alteração da sua geometria, adquirindo formato globoide e sofre alterações na sua contratilidade e relaxamento com aumento do volume sistólico e diastólico final (REMME, 2003) e nos vasos leva a aumento da resistência vascular periférica (PERIN, 2007; ABBOTT, 2008; OYAMA; LEVY, 2009).

Em contrapartida, são também ativados outros mecanismos compensatórios, mas com efeitos anti-hipertensivos, como a produção de peptídeos natriuréticos para compensar o efeito da aldosterona (KITTLESON, 1998; OYAMA, 2009). Os peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e os peptídeos natriurético tipo B (BNP) são liberados na forma pró-hormonal, mas rapidamente são quebrados, liberando o produto terminal N inativado (NT-proANP e NT-proBNP), assumindo a forma de estado final ativado terminal-C (C-ANP e C-BNP). A fração ativa desses peptídeos se liga ao receptor de peptídeo natriurético que está localizado no coração, rim, músculo liso dos vasos, cérebro e glândula adrenal. Como resultado, ocorre vasodilatação, aumento do fluxo glomerular, aumento da taxa de filtração glomerular, baixa captação de sódio, com natriurese e diurese (OYAMA, 2009).

Estudos já detectaram aumento da atividade plasmática de renina e elevada concentração de aldosterona em Cavalier King Charles Spaniel com DVDCM assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos (PEDERSON et al., 1995) e em cães com DVDCM avançada com ou sem ICC (SMITH et al., 2010). Outros estudos reportaram níveis baixos de angiotensina II e aldosterona em Cavalier King Charles Spaniel com DVDCM 1 a 6 meses antes e no início da insuficiência cardíaca esquerda, marcada por edema pulmonar. Acredita-se que os mecanismos de retenção de sódio e água poderiam não ser devidos à ativação do SRAA e que ocorra supressão do SRAA pelos ANP em cães com doença em fase inicial (SISSON et al., 1999). Estudos confirmaram que os ANP e os NT-proANP estão elevados em cães com regurgitação mitral antes de desenvolverem ICC (ERICKSSON et al., 2014). O NT-proBNP mostrou que nos estágios mais avançados da doença, com ICC este peptídeo é mais

liberado, e associados a outros fatores indicam prognóstico ruim da DVDCM (FOX et al, 2015).

2.1.3.2 A Insuficiência Cardíaca Congestiva

Com a evolução do processo fisiopatológico, ocorre aumento da pressão atrial esquerda, pelo aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e aumento da pressão nas veias pulmonares que resultam em aumento da pressão hidrostática capilar, culminando no edema pulmonar e/ou hipertensão arterial pulmonar (SCHLANT; SONNENBLICK, 1990, MANCINI, 1995, KLODELL, 2005).

A pressão arterial pulmonar (PAP) é o resultado de interações entre o fluxo sanguíneo pulmonar (débito cardíaco do ventrículo direito), impedância vascular pulmonar e da pressão pós-capilar (reflexo da pressão atrial esquerda). O aumento da PAP, ou seja, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode ser primária ou ocorrer secundária a múltiplas anormalidades dos sistemas pulmonares ou cardiovasculares (SIMONNEAU et al, 2004). Os estudos ecocardiográficos em cães consideram que a hipertensão pulmonar é verdadeira quando a pressão sistólica na artéria pulmonar sistólica for maior que 30 mmHg (BACH et al, 2006).

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é comum em seres humanos com disfunção ventricular esquerda crônica, ocorrendo em cerca de 75% dos pacientes com insuficiência do coração esquerdo (BUTLER et al, 1999, CHIO et al, 2001), sendo prejudicial à qualidade de vida, à tolerância ao exercício e à sobrevivência (DISALVO et al, 1995, BUTLER et al, 1999). Quando a HAP é acompanhada por disfunção do ventrículo direito, o prognóstico é pior (CHIO et al, 2001). Enquanto a verdadeira incidência de HAP em cães com insuficiência cardíaca do lado esquerdo crônica é desconhecida, alguns estudos da prevalência da HAP em cães com DVDCM observou que 14% dos animais apresentavam hipertensão pulmonar e a prevalência aumentou de acordo com o volume regurgitante da valva mitral (SERRES et al, 2006).

A pressão arterial pulmonar pode estar elevada por mudanças na vasculatura pulmonar, que ocorrem em consequência da vasoconstrição crônica (MANCINI, 1995). Estas alterações levam a redução na adesão vascular e aumento da resistência vascular periférica. O desenvolvimento de alterações na vasculatura pulmonar pode estar relacionada com a cronicidade da insuficiência cardíaca (RAY et al, 2008).

Tanto a ICC esquerda (ICCE) quanto a ICC direita (ICCD) podem levar à morte ou à eutanásia desses animais, em decorrência do quadro clínico desfavorável e não *responsivo à* terapêutica, em estágios mais avançados da doença. Por causa das potenciais consequências deletérias e alta prevalência de DVDCM, o diagnóstico preciso e o acompanhamento da progressão ao longo do tempo são essenciais para o clínico prever o risco de descompensação, orientando, então, o prognóstico e adaptações no tratamento (MOISE; FOX, 1999; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

2.1.4 Classificação da doença valvar degenerativa crônica de mitral

A insuficiência cardíaca congestiva possui um sistema de classificação para melhor avaliação, e foi proposta em 1992 pelo *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC). Este comitê foi criado para estabelecer normas e procedimentos para o diagnóstico e o tratamento das cardiopatias que acometem os animais. Assim o *American College of Veterinary Internal Medicine*, criou um modelo de classificação da DVDCM baseado na presença de ICC (ACVIM, 2009).

Segundo o consenso do ACVIM, os estágios da ICC na DVDCM podem ser classificados em: 1) estágio A, que compreende pacientes com alto risco de desenvolverem a afecção, porém, não apresentam sopro à ausculta cardíaca; 2) estágio B1, pacientes que apresentam sopro à ausculta cardíaca, mas não desenvolveram sinais clínicos de ICC e não apresentam remodelamento cardíaco aos exames radiográfico e/ou ecocardiográfico; 3) estágio

B2, pacientes que apresentam sopro à ausculta cardíaca, mas não desenvolveram sinais clínicos de ICC, entretanto, apresentam remodelamento cardíaco aos exames radiográfico e/ou ecocardiográfico; 4) estágio C, que abrange pacientes com sinais clínicos de ICC e necessitam ser submetidos à terapia e 5) estágio D, animais em estágio terminal da afecção, com sinais clínicos de ICC refratários à terapia convencional (ATKINS et al., 2009).

2.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da DVDCM é baseado no exame clínico, achados de radiografia de tórax, eletrocardiograma e o exame que confirma a doença, o ecodopplercardiograma (ATKINS et al., 2009).

2.1.5.1 Histórico e Anamnese

A DVDCM é uma doença de curso crônico e que apresenta um quadro clínico variável, pois alguns pacientes podem permanecer assintomáticos, enquanto outros desenvolvem sinais clínicos que podem culminar em óbito (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010).

A tosse é o sinal clínico mais frequentemente relatado pelos tutores de cães com DVDCM (CHETBOUL et al., 2009; MUZZI et al., 2009). Uma das causas da tosse é mecânica devido ao aumento progressivo do átrio esquerdo que sofre projeção dorsal, comprimindo o brônquio principal esquerdo, levando o animal a apresentar tosse áspera e seca, semelhante a engasgos. Já a outra causa é secundária ao edema pulmonar, e a tosse se apresenta suave ou áspera, produtiva, seguida por expectoração espumosa rósea com predomínio noturno, mas podendo ser desencadeada em qualquer atividade física (KVART; HÄGGSTRÖM, 2004; HÄGGSTRÖM; PEDERSEN; KVART, 2004; ABBOTT, 2008).

Os episódios de tosse, normalmente estão associados a presença de dispneia e taquipneia, inquietação e inapetência (HÄGGSTRÖM; PEDERSEN; KVART, 2004; MUZZI et al., 2009). O controle da frequência respiratória se mostra importante, principalmente em casa, com o animal em repouso, pois mais de 30 respirações por minuto (rpm) poderá indicar presença de edema pulmonar, antes mesmo da tosse (KITTLESON, 1998).

Em casos mais avançados da DVDCM, os animais apresentam outros sinais que indiquem ICCE como cianose, fraqueza muscular, letargia, perda de peso, intolerância ao exercício e síncope (SISSON et al., 1999; KNIGHT; SLEEPER, 2006; CHETBOUL et al., 2009; HÄGGSTRÖM, 2010). A síncope pode ser secundária a arritmias, crise de tosse grave e hipertensão pulmonar (HÄGGSTRÖM et al., 1997; KNIGHT; SLEEPER, 2006; SERRES et al., 2006; ABBOTT, 2008; MUZZI et al., 2009; HÄGGSTRÖM, 2010). O agravamento do quadro congestivo pode gerar hipertensão pulmonar secundária, com consequente ICCD e quadros de efusão pleural, efusão abdominal ou edema de membros (KNIGHT; SLEEPER, 2006).

2.1.5.2 Exame físico

O achado de exame físico mais frequente e característico em animais portadores de DVDCM é o sopro (SISSON et al., 1999). O sopro é a alteração clínica mais precoce, sendo facilmente auscultado no ápice cardíaco esquerdo, no quinto espaço intercostal, podendo irradiar para a direita, dorsalmente, cranialmente e/ou caudalmente dependendo da intensidade do mesmo (SISSON et al., 1999; MUZZI et al., 2009). No entanto, as características do sopro podem ser diferentes, dependendo das fases da doença, variando de murmúrios discretos a bem evidentes. (HÄGGSTRÖM; KVART; HANSSON, 1995; PEDERSEN et al., 1999; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; LJUNGVALL et al., 2014).

A classificação do sopro e da sua intensidade são importantes, pois tendem a aumentar com a evolução da doença (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; LJUNGVALL et al., 2014). Em um estudo realizado em cães de raças pequenas com DVDCM, os animais foram

classificados de acordo com a intensidade do sopro, em: sopro leve, moderado, alto e com a presença de frémito, e concluíram que a intensidade do sopro ajuda a prever o estágio da doença. Observaram que nenhum cão com sopro leve tinha ICC e, na maioria das vezes, encontrava-se num estágio inicial da doença, sem remodelamento cardíaco. Já os cães que apresentavam frémito raramente apresentavam doença subclínica e tinham grande probabilidade de desenvolver ICC e HAP (LJUNGVALL et al., 2014).

Embora a presença de sopro sistólico apical seja fortemente sugestiva da presença de DVDCM, a confirmação do diagnóstico deve ser por meio do exame ecodopplercardiográfico para excluir a presença de outras doenças cardiovasculares (ATKINS et al., 2009).

Na ausculta pulmonar, os ruídos podem estar normais ou revelar crepitações difusas, comum nos estágios congestivos descompensados da doença, por edema pulmonar (KITTLESON, 1998; MUZZI et al., 2009).

O pulso femoral está geralmente normal. Porém, em estágios mais avançados com regurgitação de mitral grave e/ou edema pulmonar, que já apresente diminuição do débito cardíaco, o pulso pode se apresentar fraco e/ou hipercínético (ABBOTT, 2008). Assim como, nessas condições podemos encontrar o tempo de perfusão capilar (TPC) aumentado e as mucosas ocular e oral pálidas (KITTLESON, 1998).

A medição da pressão arterial, que também faz parte do exame físico, deve ser realizada para identificar cães que apresentem hipotensão pela baixa do débito cardíaco, por evolução da doença cardíaca, pelo uso de fármacos que diminuam a pressão arterial ou até mesmo pela presença de arritmias (HÄGGSTRÖM, 2010).

Na auscultação também é possível detectar se a valva tricúspide está comprometida pelo processo de degeneração, auscultando-se o sopro neste foco valvar. Entretanto, este achado também pode ser condizente por insuficiência tricuspídea em função da HAP como complicação da DVDCM (KITTLESON, 1998; ABBOTT, 2008). Porém como o sopro mitral irradia para o lado direito, é difícil distinguir se o sopro auscultado no lado direito é primário ou irradiado (MUZZI et al., 2009). Assim, devem ser procurados sinais de HAP como cianose, pulso sistólico jugular, ou distensão jugular (KITTLESON, 1998; KELLIHAN; STEPIEN, 2012) e realizar a palpação abdominal pesquisando hepatomegalia ou efusão abdominal (CHETBOUL et al., 2009; KELLIHAN; STEPIEN, 2012). Apesar de menos frequente, não devemos esquecer o edema subcutâneo de membros e a efusão pleural (CHETBOUL et al., 2009).

2.1.5.3 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) ambulatorial é o exame mais sensível para o diagnóstico de arritmias, além de sugerir sobrecarga e/ou aumento das câmaras cardíacas (ABBOTT, 2008). Porém este exame é considerado inespecífico para a DVDCM, pois não permite o diagnóstico definitivo da mesma ou confirme a presença de insuficiência cardíaca (MUZZI et al., 2009; HÄGGSTRÖM, 2010). Na maioria das vezes, o ECG está normal em cães com DVDCM, mesmo quando outros exames complementares como radiografia de tórax e o ecodopplercardiograma já indiquem alterações graves (SISSON et al., 1999).

Na DVDCM, com a progressão da regurgitação de mitral e consequentemente a dilatação do AE mais evidente, poderá ocorrer o aparecimento de arritmias, principalmente as de origem atrial e juncional (TILLEY, 1992). Com isso, as arritmias mais frequentes na DVDCM são complexo atrial prematuro (CAP) e taquicardia supraventricular (TILLEY, 1992; CROSARA et al., 2010). A fibrilhação e o *flutter* atrial também podem ser encontradas (TILLEY, 1992), porém estas não são comumente observadas, 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) e a parada sinusal (TILLEY, 1992).

O Holter, que é a eletrocardiografia contínua, de no mínimo 24 horas, é considerado um exame superior na identificação das arritmias, quando comparado ao ECG ambulatorial e permite acompanhar as alterações na variação da frequência cardíaca presente em cães portadores de DVDCM (CROSARA et al., 2010).

2.1.5.4 Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax é um exame complementar importante no diagnóstico da DVDCM (KITTLESON, 1998; ABBOTT, 2008), sendo crucial no diagnóstico de quadros congestivos (SISSON et al., 1999). Neste exame, pode-se observar o aumento da silhueta cardíaca (ABBOTT, 2008), e o aumento do AE costuma ser a alteração radiográfica mais evidente (SISSON et al., 1999).

Para detecção de edema pulmonar, costuma-se encontrar as veias pulmonares dilatadas, que irão aparecer mais radiodensas e largas que as respectivas artérias. Além disso, a passagem de fluídos dos capilares pulmonares para o interstício pulmonar (SISSON et al., 1999), caracteriza-se ao exame radiográfico, pelo aparecimento de radiopacidade difusa em região peri-hilar, ou seja, formação de padrão intersticial e alveolar (ABBOTT, 2008).

Na projeção latero-lateral direita, quando o AE se encontra dilatado, o coração encontra-se em posição mais vertical, empurrando a traqueia dorsalmente. Com o agravar da dilatação atrial ocorre compressão do brônquio principal esquerdo. A traqueia adota uma posição paralela à coluna vertebral (SISSON et al., 1999; ABBOTT, 2008). Já na projeção dorsoventral, a dilatação atrial esquerda é caracterizada por uma protuberância do bordo cranial esquerdo (entre as 2h e as 3h, comparando com um relógio analógico) (SISSON et al., 1999).

O VE dilatado também é visualizado na projeção dorso ventral, deixando o bordo esquerdo do coração mais convexo e, à medida que a doença agrava, a protuberância cranial pode ficar escondida (SISSON et al., 1999).

A cardiomegalia pode ser confirmada e acompanhada pelo método *vertebral heart size* (VHS) na projeção latero-lateral direita, que compara o tamanho do coração, medido em dois eixos, com o comprimento das vértebras torácicas. As medidas do eixo longo e do eixo curto são transpostas para a coluna vertebral e interpretadas como número de vértebras, a iniciar no bordo cranial da vértebra torácica número quatro. Os valores são somados para darem o resultado do VHS, sendo o valor entre 8,5-10,6 vértebras, o limite superior de um coração normal para 98% dos cães sem sinais de cardiopatia de acordo com o peso (BUCHANAN; BÜCHELER, 1995; MOSTAFA; BERRY, 2017). Em algumas raças, como no dachshund, beagle, greyhound, whippet, boxer, labrador retriever, Cavalier King Charles spaniel, pug, lulu da pomerânia, bulldog, e Boston terrier, já tem valores específicos de VHS para cada raça (MOSTAFA; BERRY, 2017).

2.1.5.5 Ecodopplercardiograma

A ecocardiografia transtorácica é o exame complementar não invasivo mais importante para o diagnóstico de DVDCM. É considerado um método de diagnóstico precoce da lesão da valva mitral, da evolução e da gravidade da regurgitação de mitral, para avaliar o remodelamento cardíaco, a função do miocárdio, a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e a pressão arterial pulmonar (SERRES et al., 2008; BONAGURA; SCHOBBER, 2009). No entanto, devido à sobrecarga de volume e alterações hemodinâmicas complexas associadas a progressão da doença, a detecção da disfunção miocárdica ainda se apresenta desafiadora (BONAGURA; SCHOBBER, 2009; ROSENHEK; MAURER, 2010).

É ainda possível a avaliação do estágio de evolução da DVDCM e sua repercussão hemodinâmica, classificando-a em leve, moderada e grave, com base nas características do fluxo regurgitante e do tamanho do AE. O espessamento das cúspides septal e parietal também tem boa correlação com o grau da regurgitação mitral, sendo um método útil na classificação

da insuficiência cardíaca (MUZZI et al., 2009; MISBACH et al., 2011).

- Avaliação pelo modo bidimensional e modo-M

A avaliação ecocardiográfica bidimensional (2D) e modo-M, permite observar as alterações ecocardiográficas que caracterizam a DVDCM. No modo 2D podem ser observados nódulos pequenos e sutis na ponta do folheto da valva mitral e com a progressão da doença essas deformações nodulares tornam-se mais espessas e irregulares. Pode-se observar espessamento das cordas tendíneas, até ruptura das mesmas, que muitas vezes está associado ao prolapso do folheto a está relacionado (BOON, 2011; CHETBOUL; TISSIER, 2012; LJUNGVALL et al., 2014; SARGENT et al., 2014). As deformações nodulares normalmente são maiores no folheto septal e tornam-se mais irregulares durante a progressão da doença valvular (KVART; HÄGGSTRÖM, 2005; BOON, 2011).

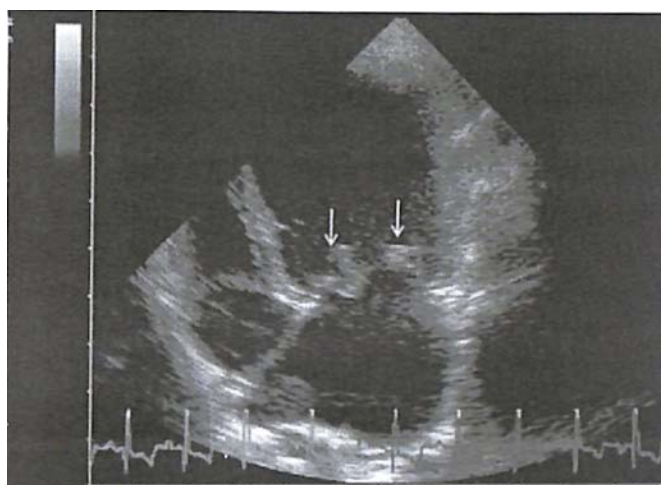


Figura 2- Janela paraesternal caudal esquerda, corte apical quatro câmaras de um cão com doença valvar degenerativa crônica de mitral. As setas indicam os folhetos da válvula mitral irregulares e espessos (Fonte: Borgarelli; HÄGGSTRÖM, 2010).

As cordoalhas tendíneas são os principais componentes do aparelho valvar atrioventricular, pois determinam a posição e a tensão sobre as cúspides no final da sístole, contribuindo para o fechamento sistólico correto da valva mitral (O’GARA et al., 2008). Portanto, a ruptura dessas cordas representa uma lesão grave associada à DVDCM, geralmente responsáveis por grave regurgitação mitral (CHETBOUL; TISSIER, 2012).

A ruptura da corda tendínea, por vezes, pode ser observada na via de saída do ventrículo esquerdo nos planos paraesternais direito e esquerdo (BOON, 2011). Como consequência da ruptura da cordoalha, a valva mitral apresenta movimento anormal, podendo ser visualizada no interior do AE, no momento da sístole ventricular, caracterizando o prolapso da valva mitral. O diagnóstico de prolapso é feito quando uma ou ambas as cúspides fazem uma curvatura para o AE (KITTLESON, 1998; SISSON et al., 1999), pelo corte quatro câmaras longitudinal pela janela paraesternal direita (BOON, 2011).

Devido à regurgitação mitral, ocorre dilatação atrial para acomodar o volume regurgitante, e assim deixa de haver a relação de 1:1 entre o AE e a aorta (relação AE/Ao) (HÄGGSTRÖM; PEDERSEN; KVART, 2004; CHETBOUL; TISSIER, 2012). Portanto, o átrio esquerdo é uma estrutura importante a ser avaliada, pois o seu tamanho reflete a gravidade da doença (BORGARELLI et al., 2008; SCHOBBER et al., 2010; BORGARELLI et al., 2012).

O método mais comum para realizar a mensuração do átrio esquerdo é feito por imagens em modo M, comparando o tamanho do AE ao diâmetro da raiz da aorta (THOMAS et al., 1993; BOON, 2011), esta análise é feita pela janela paraesternal esquerda, no corte longitudinal

da via de saída do ventrículo esquerdo (Figura 3) (BOON, 2011). Esta relação pode ser também avaliada pela janela paraesternal direita (NAKAMURA et al., 2014). Pelo eixo curto o diâmetro da aorta deve ser medido trançando-se linha ao longo da comissura valvar, entre as cúspides não coronária e coronária esquerda da valva aórtica, em imagem desta valva com as cúspides fechadas. O diâmetro do AE é medido por meio da extensão da mesma linha desde a parede aórtica até à parede do AE do lado oposto (figura 4) (KITTLESON, 1998, BOON, 2011).

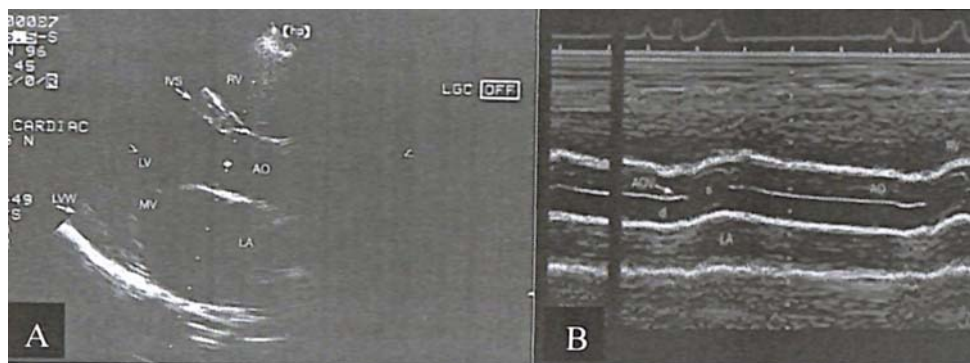


Figura 3- A) O cursor do modo M na base do coração mostra o ventrículo direito na parte superior da imagem, seguido da aorta e do átrio esquerdo. B) A válvula aórtica tem uma forma de caixa e é vista entre as duas paredes paralelas da aorta (seta). RV = ventrículo direito, AO = aorta, AOV = válvulas aórticas, LA = átrio esquerdo, d = diástole, s = sístole (Fonte: Boon, 2011).

Estudo envolvendo 558 cães com DVDCM, mostrou que a relação AE/Ao >1,7, foi à única variável significativa associada ao tempo de sobrevida desses animais, sugerindo que o prognóstico é pior com o aumento grave do átrio esquerdo (BORGARELLI et al., 2008; BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010).

A fração de ejeção (Fej) e a fração de encurtamento (FE) são os índices mais utilizados para avaliar a função sistólica do miocárdio no cão pelo ecocardiografia convencional (BONAGURA; SCHOBBER, 2009). A Fej representa o percentual do volume de sangue ejetado do ventrículo esquerdo durante a sístole, sendo então, definida pela porcentagem de mudança do volume do VE entre a diástole e a sístole

$$Fej = [(VDFVE - VSFVE) / VDFVE] \times 100,$$

onde VDFVE e VSFVE são os volumes diastólicos e sistólicos final do ventrículo esquerdo, respectivamente. Com isso, um valor baixo de Fej é consistente com uma função sistólica diminuída (SERRES et al., 2008; BOON, 2011).

A FE, corresponde à avaliação pelo modo-M da função sistólica do miocárdio, é definida pela porcentagem de alteração no diâmetro do VE nas fases sistólica e diastólica, sendo:

$$FE = [(DIVED - DIVEs) / DIVED] \times 100,$$

onde DIVED e DIVEs são os diâmetros interno do ventrículo esquerdo na diástole e sístole, respectivamente. E nessa avaliação, um volume baixo de FE é consistente com a diminuição da contratilidade miocárdica (BONAGURA; SCHOBBER, 2009; BOON, 2011).

O método Simpson, obtido pelo modo bidimensional, é uma escolha. Além de fornecer valores como Fej, é também indicado para o cálculo volumétrico do VE, tendo valores mais fidedignos (GRAZIOSI, 1998; SERRES et al., 2008; BOON, 2011). Esse método permite o cálculo do volume total de um ventrículo baseado na soma de diversas “fatias” ou volumes menores desse ventrículo. E por esse mesmo princípio, esse método também permite o cálculo da massa ventricular (GRAZIOSI, 1998; BOON, 2011).

Com o agravamento da regurgitação mitral associado ao aumento da pré-carga ocorrerá remodelamento do ventrículo esquerdo e consequente hiperfunção (BONAGURA; SCHOBBER,

2009), pois o volume sistólico final é menor do que deveria quando relacionado ao volume diastólico final encontrado, caso a função contrátil estivesse normal. Neste momento os animais frequentemente apresentam FE maior que 50%, na ausência de disfunção miocárdica (BOON, 2011).

Com o tempo, o ventrículo não consegue mais compensar a sobrecarga volumétrica, acarretando na disfunção ventricular esquerda, com aumento do volume sistólico final (BOON, 2011). Como a Fej e FE são influenciadas por condições de enchimento da câmara, regurgitações significativas provocam aumento da pré-carga e redução na pós-carga e, consequentemente, a FE e Fej podem se mostrar elevadas a normais, mesmo com disfunção sistólica em curso (HÄGGSTRÖM; PEDERSEN; KVART, 2004; BONAGURA; SCHOBBER, 2009; BOON, 2011; CHETBOUL; TISSIER, 2012).

Sendo assim, outros parâmetros tornam-se necessários para avaliação da função sistólica do VE em cães com DVDCM. O diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico final e o volume diastólico final indexado pela área de superfície corporal (IVDF), são outras variáveis ecocardiográficas convencionais, que podem ser utilizadas para identificar a disfunção sistólica do miocárdio em cães com DVDCM. (SERRES et al., 2008; BONAGURA; SCHOBBER, 2009). O índice sistólico ou diastólico é calculado dividindo o volume sistólico/diastólico final pela área de superfície corporal (BOON, 2011; CHETBOUL; TISSIER, 2012). Enquanto que a Fej depende da pré e pós-carga e da contratilidade, o índice sistólico e as dimensões sistólicas não. Deste modo, se a contratilidade não estiver afetada, o miocárdio vai encurtar o que for necessário para manter as dimensões sistólicas normais, independentemente do quão dilatado o ventrículo está. Os cães normais têm índice diastólico menor que 30 ml/m² e valores maiores que 52 ml/m², indicam insuficiência leve do miocárdio; maiores que 73 ml/m², insuficiência moderada; e maiores que 100 ml/m², insuficiência grave (KITTELESN, 1998).

Os valores elevados de FE e Fej são geralmente associados a movimentos exagerados do septo interventricular (SIV) e da parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) em cães com DVDCM, devido a regurgitação de mitral e sobrecarga de volume. Isto ocorre pelas diferenças de volume entre o ventrículo esquerdo e direito e por isso o SIV é mais afetado que a PLVE (BOON, 2011). Assim, o SIV pode apresentar uma maior disfunção sistólica do que a PLVE em cães com DVDCM, refletindo em mudanças da geometria do VE, com desvio do SIV para a direita, associado ou não com a disfunção regional da PLVE (BONAGURA; SCHOBBER, 2009; BOON, 2011).

Para garantir melhor análise de cada segmento do miocárdio, tem sido estudado o uso da ecocardiografia bidimensional *speckle-tracking* que, de uma forma rápida e não invasiva permite a avaliação regional do movimento do miocárdio, sendo independente do ângulo de imagem. Assim pode ser possível avaliar a função compensatória do miocárdio, bem como o início da sua insuficiência, uma vez que estas deformações são diferentes em cada estágio da DVDCM (SUZUKI et al., 2013).

- Avaliação pelo Doppler contínuo

O modo doppler contínuo, é utilizado para a avaliação da velocidade da regurgitação mitral, pois esta é caracterizada por fluxos de alta velocidade e cães com regurgitação grave possuem velocidade de pico medida no doppler contínuo, de 5 a 6 m/s, o que corresponde a um gradiente de pressão de aproximadamente 100 mmHg, segundo a equação de Bernoulli em cães normotensos (CHETBOUL; TISSIER, 2012). Esta velocidade é dependente da diferença de pressão entre o VE e o AE (SISSON et al., 1999).

- Avaliação pelo Doppler colorido

O modo doppler colorido, presente no ecocardiograma, permite avaliar a direção, velocidade e a forma do fluxo sanguíneo (ABBOT, 2008). Regurgitações discretas podem ser observadas em animais sem alterações anatômicas ou funcionais do coração (BOON, 2011). O fluxo regurgitante na DVDCM é caracterizado por jato excêntrico, com alta velocidade e turbulentos no interior do átrio esquerdo (SISSON; KVART; DARKE, 1999; BOON, 2011).

A insuficiência mitral pode ser avaliada medindo o tamanho do fluxo regurgitante dentro do átrio, sendo este método o mais utilizado para estimar a gravidade da regurgitação (CHETBOUL; TISSIER, 2012; SARGENT et al., 2014). Se o fluxo regurgitante ocupa menos de 25% do átrio, a insuficiência é leve; 25% a 50% representa insuficiência moderada e mais de 50% é considerado insuficiência grave (BOON, 2011). Porém, a avaliação do fluxo regurgitante varia facilmente com diversos fatores como: pressão arterial sistêmica, pressão do AE, frequência cardíaca, débito cardíaco e fatores técnicos do aparelho e do examinador, além do efeito coanda (BOON, 2011; CHETBOUL; TISSIER, 2012; SARGENT et al., 2014).

A área de isovelocidade proximal, conhecida como PISA (*Proximal Isovelocity Surface Area*), é a área de aceleração e convergência do fluxo para a valva mitral à medida que o fluxo de regurgitação se aproxima do orifício (BOON, 2011). O PISA indica que o fluxo acelera quando se aproxima do orifício pequeno e forma hemisférios concêntricos. Desta forma, quanto maior o volume regurgitante, maior este hemisfério proximal (KITTLESON, 1998; SISSON et al., 1999). Esta medida depende da análise da área do orifício regurgitante, bem como a fração e o volume regurgitante, quando usado em conjunto com a velocidade do fluxo regurgitante (SARGENT et al., 2014). Os cães com 75% de fração regurgitante apresentam regurgitação mitral grave, uma fração entre 45% e 75% corresponde a uma moderada regurgitação e uma fração menor de 45% representa regurgitação mitral leve (KITTLESON, 1998). Este método não pode ser aplicado quando os fluxos regurgitantes são excêntricos (SARGENT et al., 2014).

- Avaliação pelo Doppler pulsado e tecidual

Por meio do Doppler pulsado, vários índices de avaliação transmitral podem ser usados para a avaliação da função diastólica, bem como as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, sendo avaliados o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), ocorrido entre o fechamento da valva aórtica e abertura da valva mitral; 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 (TDE) e aceleração da onda E e a relação E/A (TIDHOLM et al., 2009; SCHOBBER et al., 2010; CHETBOUL; TISSIER, 2012). A regurgitação de mitral grave está associada ao aumento na velocidade de enchimento diastólico, como o aumento do fluxo diastólico transmitral (TIDHOLM et al., 2009).

Os estudos sugerem forte valor preditivo de variáveis ecocardiográficas de fluxo da função diastólica em cães diagnosticados com DVDCM com desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Foram relatadas relações entre a velocidade transmitral da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). Uma diminuição do TRIV está associada ao aumento das pressões de enchimento do VE (CHETBOUL; TISSIER, 2012; BOON, 2011). Foi demonstrado que uma relação E/TRIV maior que 2,5 e um TRIV inferior a 45 ms em cães com regurgitação mitral crônica moderada a severa tem forte correlação com o desenvolvimento da ICC (SCHOBBER et al., 2010). Assim como a velocidade da onda E do fluxo transmitral acima de 100 m/s e relação onda E/A mitral maior que 2 possui forte correlação com o desenvolvimento de ICC (TIDHOLM et al., 2009; SCHOBBER et al., 2010).

A onda E pode sofrer algumas influencias que indiquem falso negativo de alterações, sendo assim, foi proposto a relação E/E' para melhor avaliar a pressão de enchimento do VE. Sendo E' definida como a velocidade do movimento do anel mitral, avaliado pelo doppler tecidual (TIDHOLM et al., 2009; CHETBOUL; TISSIER, 2012). Um valor diminuído de E'

está associado a disfunção diastólica. Assim uma relação E/E' maior que 9 sugere uma probabilidade de 95% da pressão no AE estar maior que 20 mmHg em cães com regurgitação mitral aguda. Uma relação maior que 12, juntamente com uma alta velocidade da onda E está associada a presença de ICC (OYAMA et al, 2004).

2.2 Hipertensão Arterial Pulmonar

A circulação pulmonar é um circuito de baixa pressão, com pouco ou nenhum tônus vascular em repouso. Comumente, ocorre a queda progressiva da pressão ao longo da pequena circulação, principalmente devido a ampla complacência capilar pulmonar. A pressão da artéria pulmonar (PAP) é o resultado de interações entre o fluxo sanguíneo pulmonar (débito cardíaco do ventrículo direito), impedância vascular pulmonar e da pressão pós-capilar (reflexo da pressão atrial esquerda) (SIMONNEAU et al, 2004). O aumento da PAP pode ocorrer de forma passiva, pelo aumento da pressão hidrostática retrógrada, pelo aumento do débito cardíaco pelos pulmões ou devido ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) secundária a alterações na própria circulação pulmonar (CHEMLA et al, 2002).

A hipertensão pulmonar (HP) em humanos é considerada uma síndrome clínica onde a PAP sistólica e média excede 30 mm Hg e 25 mmHg, respectivamente, em repouso, sob cateterização hemodinâmica, e 35 mm Hg e 30 mmHg, respectivamente, no exercício (PFEIFFER, 2014). Na medicina veterinária a HP é identificada por meio da ecodopplercardiografia, que estima a pressão arterial pulmonar sistólica, baseada na velocidade do pico sistólico da regurgitação tricúspide, e é considerada HP quando maior que 30 mmHg (KELLUN, STEPIEN, 2007; KELLIHAN, STEPIEN, 2012).

A classificação desta síndrome na medicina humana era apenas, como primária ou secundária, conforme ausência ou presença de um agente causal ou fatores de risco. Porém, a partir do III Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar em Veneza 2003, uma nova classificação passou a ser utilizada (GALIÈ et al, 2004; SIMONNEAU et al, 2004; HARRINGTON et al, 2009). Esta nova classificação está descrita na Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação clínica da Hipertensão Pulmonar (HP) segundo III Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar em Veneza, 2003 (Adaptado de Galiè et al 2004).

1. Hipertensão arterial pulmonar
1.1. Idiopática
1.2. Familiar
1.3. Associada a: doenças do tecido conectivo, cardiopatias congênitas, hipertensão portal, vírus HIV, drogas e outras.
1.4. HP com significativo envolvimento venoso ou capilar.
1.5. HP persistente do recém-nascido.
2. HP associada à doença cardíaca esquerda: doença cardíaca atrial ou ventricular ou valvulopatias.
3. HP associada à doença pulmonar ou hipóxia: doença obstrutiva ou intersticial, distúrbios da respiração no sono, altitude, hipoventilação alveolar, anormalidades do desenvolvimento.
4. HP por doença trombotica ou embólica crônica.
5. Miscelânea: sarcoidose, histiocitose X, compressão de vasos por gânglios ou tumores.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é comum em humanos com disfunção ventricular esquerda crônica, ocorrendo em cerca de 75% dos pacientes com insuficiência do coração esquerdo (BUTLER et al, 1999, GHIO et al, 2001) e sendo prejudicial à qualidade de vida, à tolerância ao exercício e à sobrevivência (DISALVO et al, 1995, BUTLER et al, 1999).

Quando a HAP é acompanhada por disfunção do ventrículo direito, o prognóstico é pior (GHIO et al, 2001).

Em cães a DVDCM é a causa mais comum de insuficiência cardíaca esquerda, sendo o principal agente da síndrome de HAP nesta espécie (KELLUM; STEPIEN 2007; SERRES et al., 2007). Porém a verdadeira prevalência de HAP em cães com DVDCM é ainda pouco estudada, variando em alguns estudos de 14% (SERRES et al, 2006) a 31% (BORGARELLI et al., 2004), e estas prevalências apresentaram-se maiores, quanto maior era a fração regurgitante identificada na valva mitral (SERRES et al, 2006).

Com a evolução da DVDCM, ocorre aumento da pressão atrial esquerda em função do aumento gradativo da fração regurgitante associado ao aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Diante da sobrecarga volumétrica atrial ocorre, de forma retrógrada, o aumento da pressão nas veias pulmonares, resultando em maior resistência à drenagem venosa pulmonar. Estabelece-se então, o aumento da pressão hidrostática capilar, que culmina no edema pulmonar e posteriormente na HAP (SCHLANT; SONNENBLICK, 1990, MANCINI, 1995, KLODELL, 2005; KELLIHAN; STEPIEN, 2012).

2.2.1 Fisiopatologia da hipertensão pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar tem patofisiologia multifatorial que envolve várias vias bioquímicas e tipos de celulares. O aumento da RVP está relacionado a diferentes mecanismos, incluindo vasoconstrição, remodelamento obstrutivo da parede do vaso pulmonar, inflamação e trombose (GALIÈ et al, 2015). Acredita-se que a vasoconstrição pulmonar seja um componente precoce do processo hipertensivo pulmonar ajudando a agravar e mantê-lo, fechando um círculo vicioso (WOOD, 1958).

A vasoconstrição excessiva tem sido relacionada à função anormal do músculo liso ou a expressão dos canais de potássio neste músculo e à disfunção endotelial, levando à produção crônica prejudicada de agentes vasodilatadores e antiproliferativos como o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina. Soma-se neste processo, a superexpressão de substâncias vasoconstritoras e proliferativas, como tromboxano A2 e endotelina-1 (HOSSOUM et al, 2009; MORREL et al, 2009).

As alterações de produção e liberação das substâncias acima citadas elevam o tônus vascular e promovem o remodelamento vascular por distúrbios proliferativos e obstrutivos envolvendo as células endoteliais e de músculo liso, bem como fibroblastos e periócitos. Outros tipos celulares (células inflamatórias e plaquetas) e mediadores (citocinas, quimiocinas e serotonina) desempenham também importante papel na HAP. Além disso, na camada adventícia vascular ocorre o aumento da produção da matriz extracelular, por meio do aumento de seus constituintes, como colágeno, elastina e fibronectina. Os fatores de crescimento, tais como: fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento transformador b e proteínas morfogênicas do osso, também participam do processo de remodelamento vascular (HOSSOUM et al, 2009; MORREL et al, 2009; GALIÈ et al, 2015). Anormalidades pró-trombóticas foram demonstradas em pacientes com HAP e os trombos estão presentes tanto nas pequenas artérias pulmonares distais como nas artérias pulmonares elásticas proximais (HOSSOUM et al, 2009; MORREL et al, 2009).

Na ICCE, o aumento da pressão hidrostática ocorre de forma passiva e retrograda, sendo o mecanismo responsável pelo aumento da PAP, definida como elevação da pressão pós-capilar, e nestes casos, a RVP não sofre alterações. Porém em casos de insuficiência cardíaca congestiva esquerda mais avançada, a elevação da PAP é maior do que a pressão capilar pulmonar, levando ao aumento na RVP, indicando a existência de hipertensão pulmonar pós-capilar e pré-capilar associadas. A elevação da RVP deve-se ainda, ao aumento do tônus vasomotor arterial e/ou ao remodelamento estrutural obstrutivo dos vasos como resistência ao aumento da pressão arterial (DELGADO et al, 2005). Além disso, quando ocorre o edema

pulmonar, adiciona-se aos mecanismos envolvidos na HAP a vasoconstrição pela hipóxia, e está associada ao remodelamento crônico vascular dos vasos pulmonares levam a obstrução vascular crônica, deflagrando novamente todos os mecanismos citados (KELLIHAN; STEPIEN, 2012; GALIÈ et al, 2015).

Esses mecanismos são responsáveis pelo início e progressão de alterações obstrutivas que consequentemente cursam com o aumento do RVP levando à sobrecarga ventricular direita e, eventualmente, à falência ventricular direita e à morte (GALIÈ et al, 2015).

2.2.2 Diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar

2.2.2.1 Exame clínico

Os cães com suspeita de hipertensão pulmonar secundária a ICC costumam ser de meia idade a idosos de raças pequenas, pois são características comum da DVDCM (PYLE, ABBOTT, MACLEAN, 2004; KELLUM, STEPIEN, 2007). A suspeita de HP em humanos, assim como na veterinária, deve ocorrer em qualquer caso de dispneia com ou sem sinais evidentes de doença cardíaca ou pulmonares subjacentes (GALIÈ et al, 2004).

Estes cães apresentam como queixa principal pelos seus tutores: tosse crônica, dispneia, letargia, síncope, intolerância ao exercício e podem chegar com distensão abdominal (GALIÈ et al, 2004; PYLE, ABBOTT, MACLEAN, 2004; KELLUM, STEPIEN, 2007).

Os achados do exame físico associados a HP em cães são variáveis e podem refletir a PAP elevada, a condição da doença subjacente ou a combinação dos dois. Mucosas cianóticas, distensão da veia jugular, hepatomegalia à palpação abdominal e teste de piparote positivo em caso de efusão abdominal, são achados que podem ser encontrados. As extremidades do animal podem se apresentar frias e com edema periférico. As alterações comumente encontradas à ausculta cardíaca são sopro sistólico em foco mitral e/ou tricúspide e hiperfonese ou desdobramento da segunda bulha. Na ausculta respiratória podemos observar crepitações pelos campos pulmonares, aumento dos ruídos pulmonares ou até mesmo silêncio na ausculta sugerindo efusão pleural (PYLE, ABBOTT, MACLEAN, 2004; SCHOBBER, BAADE, 2006; KELLUM, STEPIEN, 2007).

2.2.2.2 Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco é considerado o exame padrão-ouro para o diagnóstico de HP. Na medicina veterinária é um procedimento que requer anestesia geral, com custos elevados, com riscos associados, principalmente em pacientes clinicamente comprometidos, o que impede frequentemente a realização do procedimento (SOYDAN et al, 2015). Porém quando disponível, fornece múltiplos parâmetros da hemodinâmica, que auxiliam no diagnóstico e na classificação da etiologia da HP (KELLIHAN; STEPIEN, 2010).

A introdução do cateter de Swan-Ganz no átrio e ventrículo direito e na artéria pulmonar principal fornece informações hemodinâmicas quanto a presença e ao grau de HP, assim como informações sobre a função do coração direito, que podem indicar insuficiência ventricular sistólica e/ou diastólica. As PAP sistólica, diastólica e média podem ser medidas diretamente e a pressão arterial capilar pulmonar pode ser medida para detectar aumento da pressão venosa pulmonar (DIAS, 1991).

A média da PAP e a pressão arterial capilar pulmonar (PACP) podem ser utilizadas para calcular o índice da resistência vascular pulmonar (iRVP), auxiliando assim na diferenciação da hipertensão arterial pulmonar pré-capilar da hipertensão pulmonar pós-capilar (CHEMLA et al, 2002). Sendo calculado de acordo com a equação abaixo:

$$iRVP = [PAPm - PACP] \times 80/CI,$$

Onde PAPm indica pressão média da artéria pulmonar; PACP indica a pressão arterial capilar pulmonar; CI, índice cardíaco.

Na presença da HAP pré-capilar encontra-se a PAP aumentada, sem aumento da pressão atrial esquerda, sendo comum nas doenças vasculares pulmonares. Na avaliação pelo cateterismo nessas condições a PAPm e o iRVP estarão aumentados e a PACP normal. Na doença cardíaca esquerda, com a presença de hipertensão venosa pulmonar ou pós-cáпилar, encontra-se a PAP aumentada, com elevação da pressão atrial esquerda. Nos resultados do cateterismo encontram-se a PAPm aumentada, PACP aumentada e a iRVP normal. Já nos casos de ICCE avançada com HAP pré-capilar reativa, quando existe a hipóxia atribuída ao edema pulmonar, a PAPm, PACP e iRVP estarão todos aumentados (JARDIN, DUBOURG, BOURDARIAS, et al, 1997).

2.2.2.3 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é um exame que auxilia no diagnóstico da HP. Na medicina, 90% dos pacientes com HAP possuem alterações na radiografia de tórax no momento do diagnóstico (GALIÈ et al, 2004). Os achados radiográficos sugestivos de HP são a dilatação da artéria pulmonar principal que contrasta com a redução dos vasos periféricos e a presença de infiltrados pulmonares. Os aumentos atrial e ventricular direitos podem ser visto e progride em casos mais avançados (GALIÈ et al, 2004; KELLIHAN; STEPIEN, 2010).

Esse exame, permite o diagnóstico ou exclusão de doença pulmonar moderada a grave ou hipertensão venosa pulmonar devido a alterações cardíacas esquerdas. No entanto, uma radiografia de tórax normal não exclui hipertensão pulmonar pós-capilar leve, incluindo doença do coração esquerdo (GALIÈ et al, 2004).

2.2.2.4 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) pode fornecer alterações sugestivas de HP, porém os achados são frequentemente normais em pacientes com esta síndrome, não sendo considerado um bom exame na triagem para detectar HAP (GALIÈ et al, 2004). Quando há presença de evidências sugestivas de HP estas incluem desvio de eixo para a direita, aumento atrial direito e aumento ventricular direito (GALIÈ et al, 2004; KELLIHAN; STEPIEN, 2010). Os achados eletrocardiográficos também podem representar alterações que ocorreram secundariamente ao processo de doença subjacente, como arritmias supraventriculares ou ventriculares associadas a doença cardíaca esquerda, até mesmo bradiarritmias e bloqueio atrioventricular associado ao aumento do tônus parassimpático observado nas doenças pulmonares (KELLIHAN; STEPIEN, 2010).

2.2.2.5 Ecodopplercardiograma

O ecodopplercardiograma (ECO) na medicina humana é uma ferramenta de triagem para o diagnóstico da HP e na veterinária frequentemente é o único exame empregado para confirmar ou excluir a HP (SOYDAN et al, 2015), sendo considerado, o método mais comum e não invasivo para o diagnóstico desta síndrome (KELLIHAN; STEPIEN, 2012). A contribuição do ECO em humanos para o diagnóstico da HAP tem sido amplamente debatida. Há diversos parâmetros que veem sendo investigados, porém ainda falta consenso quanto a utilidade global deste exame na HAP (PRIESTA et al, 2015).

Para análise da imagem ecocardiográfica, existem várias modalidades que podem contribuir para o diagnóstico de HP, incluindo o modo bidimensional, modo M, Doppler espectral, Doppler colorido e Doppler tecidual. Embora o exame ecodopplercardiográfico possa ser considerado um teste de rotina na clínica veterinária, a avaliação ecocardiográfica completa em termos de quantificação de HP e análise funcional do ventrículo direito em cães com HP ainda não é rotina (KELLIHAN; STEPIEN, 2012).

2.2.2.5.1 Pressão sistólica na artéria pulmonar (PAPs)

Para estimar a PAPs pelo exame ecodopplercardiográfico é preciso que haja regurgitação de tricúspide (RT). A análise do jato da RT na ausência de obstrução da via de saída do ventrículo direito (VSVD), permite estimar de forma não invasiva a pressão arterial pulmonar sistólica, pois o gradiente pressórico através da valva pulmonar será aproximadamente semelhante ao gradiente pressórico de regurgitação através da valva tricúspide durante a sístole (STEPIEN, 2009; KELLIHAN; STEPIEN, 2010; RUDSKI et al., 2010; PRIESTA et al., 2015).

O gradiente pressórico transvalvar tricuspídeo de regurgitação, entre o ventrículo direito e átrio direito (mmHg), é estimado pelo Doppler contínuo, usando o pico de velocidade da RT na sístole (m/s), por meio da equação de Bernoulli modificada:

$$\text{gradiente de pressão} = 4 \times (\text{pico de velocidade do fluxo})^2$$

que somado à pressão no átrio direito, corresponde à pressão sistólica no ventrículo direito, que é a mesma da artéria pulmonar (STEPIEN, 2009; KELLIHAN; STEPIEN, 2010; RUDSKI et al., 2010; PRIESTA et al., 2015). Esta análise é obtida pela janela paraesternal esquerda, no corte apical 4 câmaras favorecendo a análise do átrio e do ventrículo direito, na qual a RT é melhor visualizada pelo Doppler colorido e proporciona melhor alinhamento do Doppler contínuo no local do jato regurgitante (RUDSKI et al., 2010; PRIESTA et al., 2015). Sendo assim, ocorre a captação da velocidade e do gradiente de pressão deste jato regurgitante no momento da sístole, e embora não sejam exatamente iguais, pois deve ser considerada a pressão intra-atrial no cálculo, irão estimar a pressão arterial pulmonar sistólica, sendo usados para classificar a hipertensão pulmonar (Figura 4) (JOHNSON; BOON; ORTON, 1999; SCHOBBER; BAADE, 2006; KELLUM; STEPIEN, 2007). A classificação da HP pelo exame ecodopplercardiográfico está apresentada no quadro 2.

Quadro 2 - Classificação da Hipertensão pulmonar de acordo com a velocidade do pico sistólico do jato regurgitante e a pressão pulmonar sistólica estimada (fonte: Kellum; Stepien, 2007).

Classificação da Hipertensão pulmonar	Velocidade do pico sistólico do jato regurgitante (m/s)	Gradiente de pressão da Regurgitação tricúspide (mmHg)
Leve	2,8 a 3,5	>31,4 a ≤ 50
Moderada	3,5 a 4,3	>50 a ≤ 75
Grave	>4,3	>75

A avaliação do gradiente de pressão transvalvar tricuspídeo para o diagnóstico e quantificação da PAPs é comum na medicina veterinária, mas com algumas ressalvas. Na medicina humana, há evidências conflitantes quanto à correlação da pressão arterial pulmonar estimada pelo gradiente transvalvar obtido pelo ecodopplercardiograma para o método invasivo obtido pelo cateterismo cardíaco direito (FISHER et al, 2009; RICH et al, 2011). Os estudos que descrevem a HP em pessoas e cães, adicionam a pressão atrial direita (PAD) estimada aos picos de gradientes de pressão sistólica estimados para descrever com mais precisão a PAPS estimada (KELLIHAN; STEPIEN, 2010). A PAD varia de 5 a 20 mmHg, e a avaliação dessa faixa irá ocorrer de acordo com o tamanho do átrio direito e na presença de congestão (KITTLESON, 1998), como descrito no quadro 3.

Quadro 3 - Achados clínicos e/ou ecodopplercardiográficos para estimar a pressão atrial direita (Fonte: Kienle; Kittleson, 1998).

Achados clínicos e/ou ecodopplercardiográficos	Pressão atrial direita estimada
Átrio direito em tamanho normal	5 mmHg
Aumento atrial direito	10 mmHg
Congestão (efusão abdominal ou pleural)	15 – 20 mmHg

Alguns pesquisadores, acreditam que a adição de PAD estimada possa resultar em superestimação da gravidade da HP em pacientes humanos (FISHER et al, 2009) e cães (KELLIHAN; STEPIEN, 2012). Por este motivo na medicina humana é utilizado a avaliação do diâmetro da veia cava caudal, no eixo longitudinal, pois a mesma apresenta redução do calibre no momento da inspiração, que na presença da HP encontra-se comprometida, por este motivo é o parâmetro mais confiável para estimar a PAD (RUDSKI et al., 2010), sendo classificado de acordo com a quadro 4.

Quadro 4- Avaliação do diâmetro da veia cava caudal para estimar a pressão atrial direita (Fonte: Rudski et al, 2010).

Diâmetro da veia cava caudal	Pressão estimada do átrio direito
Colapso total da veia cava caudal	0 - 5 mmHg
Colapso maior 50%	5 - 10 mmHg
Colapso menor 50%	15 mmHg
Colapso ausente	20 mmHg

Porém para que ocorra a análise da veia cava caudal o paciente é orientado a inspirar e segurar a respiração para que não ocorra influência da pressão intratorácica (RUDSKI et al., 2010), o que não seria possível na medicina veterinária (SOYDAN et al., 2015).

Os dados em humanos indicam que a medição errada da velocidade do jato da RT (relacionada à baixa intensidade do sinal ou alinhamento errado do jato) leva à subestimação da PAP. A dificuldade de obtenção de uma medida adequada do pico sistólico da RT é comum em pacientes com apresentação clínica de HP e pode ser atribuída à má adesão do paciente ao procedimento ecocardiográfico, à má qualidade de imagem secundária à doença pulmonar, dispnéia ou ao mal alinhamento do jato com o cursor do Doppler (FISHER et al, 2009; SOYDAN et al., 2015).

A velocidade de pico do jato de RT também é afetada pela função ventricular direita. Em casos de insuficiência miocárdica ventricular direita, os PAPs avaliados por ecocardiografia podem refletir inadequadamente a gravidade da doença vascular pulmonar devido à incapacidade do miocárdio do ventrículo direito para gerar altas pressões (STEPIEN, 2009; SOYDAN et al., 2015). Sendo assim, alguns pacientes com HP podem não ter a RT identificável e com isso outros achados como a velocidade de pico da insuficiência pulmonar devem ser utilizados para identificar PAP elevada. Cada uma destas limitações pode ser clinicamente importante, mas a estimativa do gradiente de pressão entre o ventrículo direito e o átrio direito através do jato da RT em cães com HP permanece o padrão ouro não invasivo para a estimativa da PAPs, quando os esforços são feitos para ajustar esses possíveis problemas (KELLIHAN; STEPIEN, 2012).

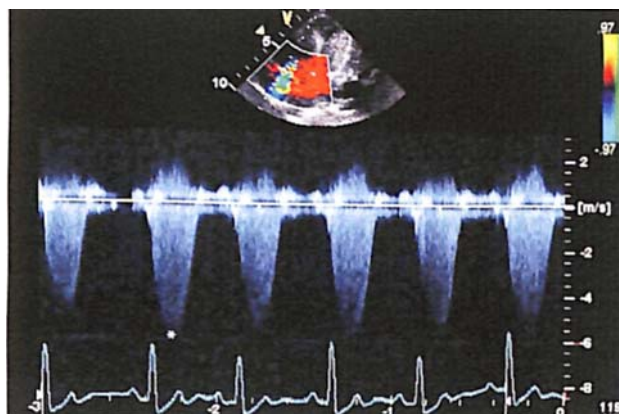


Figura 4- Imagem ecocardiográfica doppler de um cão com hipertensão pulmonar grave e DVDCM1. Traçado espectral de Doppler de regurgitação tricúspide. Velocidade de regurgitação sistólica máxima de aproximadamente 5,7 m / s, indicando um pico de gradiente de regurgitação sistólica de aproximadamente 130 mmHg. As velocidades foram registradas a partir do corte apical a 4 câmaras obtido pela janela paraesternal esquerda (Fonte: Kelliham; Stepien, 2012).

2.2.2.5.2 Pressão Arterial Pulmonar Diastólica e Média (PAPd) e (PAPm)

Quando não há presença da RT para estimar a HP sistólica, mas houver a insuficiência da valva pulmonar, pode-se estimar a pressão arterial pulmonar diastólica (PAPd) e média (PAPm) pelo gradiente de pressão entre a artéria pulmonar e o ventrículo direito no momento do refluxo na diástole ventricular. Semelhante a medição da RT, a velocidade da insuficiência pulmonar é usada para calcular o gradiente de pressão usando a equação de Bernoulli modificada (KELLUM; STEPIEN, 2007; RUDSKI et al, 2010; KELLIHAN; STEPIEN, 2012; PRIESTA et al., 2015). A análise da insuficiência valvar pulmonar, é obtida pelo doppler contínuo e a diferença na avaliação da PAPm para a PAPd, é que a primeira é realizada no pico da velocidade do jato regurgitante pulmonar no início da diástole, e a segunda na fase final deste jato, no final da diástole (figura 5) (KELLIHAN; STEPIEN, 2012). Na medicina humana, é somado ao valor a pressão do ventrículo direito estimada para descrever com maior precisão a PAPd (RUDSKI et al, 2010). Os valores descritos na veterinária que sugerem HP são quando a velocidade da insuficiência pulmonar $\geq 2,2$ m/s ou um gradiente de ≥ 19 mmHg (KELLUM; STEPIEN, 2007).

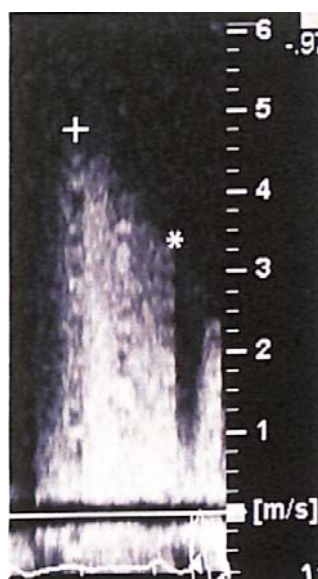


Figura 5- Fluxo da insuficiência da artéria pulmonar, captado pelo Doppler contínuo de um cão com hipertensão pulmonar grave. + Denota a velocidade máxima de regurgitação pulmonar

(4,7 m / s) no início da diástole, que quando convertida no gradiente de pressão (88,4 mmHg), representa a pressão média estimada da artéria pulmonar. *Indica a velocidade máxima de regurgitação pulmonar (3,4 m / s) no final da diástole, que quando convertida no gradiente de pressão (45 mmHg) representa a pressão estimada da artéria pulmonar diastólica (Fonte: Kelliham; Stepien, 2012).

2.2.2.5.3 Padrão de fluxo sistólico da artéria pulmonar

A avaliação do padrão do fluxo sistólico da artéria pulmonar (AP) é empregada em humanos e cães para estimar a gravidade da HP (KELLUM; STEPIEN, 2007; SERRES et al., 2007; KELLIHAN; STEPIEN, 2010). O fluxo sistólico da AP é obtido por meio do Doppler pulsado, com o volume de amostra posicionado imediatamente após a valva pulmonar, no interior da artéria pulmonar. Sendo este fluxo classificado em 3 categorias (Figura 6) (KELLIHAN; STEPIEN, 2010):

- Tipo I: Considerado normal, fluxo simétrico; velocidade do pico ocorrendo próximo ao meio do envelope; tempo de aceleração e desaceleração relativamente iguais.
- Tipo II: Associado a HP leve e moderado; é caracterizado por uma velocidade máxima ocorrendo anteriormente na sístole com uma fase de desaceleração mais longa
- Tipo III: Associado a HP grave; o padrão é semelhante ao Tipo II, mas há um “entalhe” na fase de desaceleração, que ocorre pela presença de um fluxo reverso durante a sístole.

Embora os padrões de fluxo de AP identificáveis possam auxiliar no diagnóstico de HP, muitas vezes é difícil obter sinais “limpos” em pacientes clínicos com dispneia. Sendo assim, a avaliação dos padrões de fluxo da AP não fornece uma estimativa precisa da PAP e está repleta de muitas imprecisões técnicas, tornando-a útil apenas como informação aditiva nos casos em que a RT não está presente ou quando a velocidade do jato da RT não pode ser medida com precisão (KELLIHAN; STEPIEN, 2012).

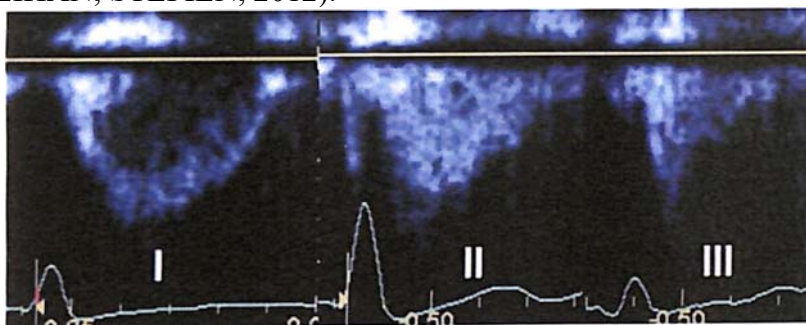


Figura 6- Perfis de fluxo de velocidade sistólica da artéria pulmonar: tipo I (perfil tipo dome), tipo II (aceleração rápida) e tipo III (entalhe sistólico médio a tardio no perfil do fluxo) (Fonte: Kelliham; Stepien, 2012).

2.3 Avaliação do Ventrículo Direito

2.3.1 Anatomia

A anatomia do ventrículo direito é complexa, sendo considerada ponto chave em sua avaliação. É a câmara cardíaca mais anteriormente situada, localizada imediatamente atrás do esterno, sendo delimitada pelo anel da valva tricúspide e o anel da valva pulmonar. Em contraste com a forma elipsoide do ventrículo esquerdo (VE), o VD é de forma mais triangular na vista lateral e forma de meia lua pela vista transversal. A forma também pode ser influenciada pelo septo que é côncavo em direção ao VE na sístole e na diástole, resultando em uma relação cruzada entre a saída de ambos os ventrículos (FOALE et al, 1986).

Anatomicamente, o VD pode ser dividido em três partes: via de entrada, ápice e infundíbulo (Figura 7) (HO; NIHOYANNOPOULOS, 2006; HORTON; MEECE; HILL,

2009). Morfologicamente, o VD se distingue do VE por ter trabécula mais grosseira, banda moderadora e falta de continuidade fibrosa entre suas valvas de entrada e saída (SHEEHAN; REDINGTON, 2008; HORTON; MEECE; HILL, 2009). No VD, a valva pulmonar se apoia em um infundíbulo muscular independente e a crista supraventricular se encaixa entre ela e a valva tricúspide para ajudar a contração da parede livre em direção ao septo interventricular, o que contrasta com o VE onde as valvas aórtica e mitral estão em continuidade fibrosa (SHEEHAN; REDINGTON, 2008).

O VD normalmente opera a uma pressão menor do que o VE, e por isso tem parede mais fina. Seu contorno septal é recuado pelo VE, produzindo uma forma difícil de modelar geometricamente (SHEEHAN; REDINGTON, 2008). Apesar da massa muscular e da geometria da câmara marcadamente diferentes, ambos os ventrículos estão unidos entre si por feixes musculares espirais envolvendo ambos de forma complexa e entrelaçada, formando uma unidade funcional única (DELL' ITALIA, 2012).

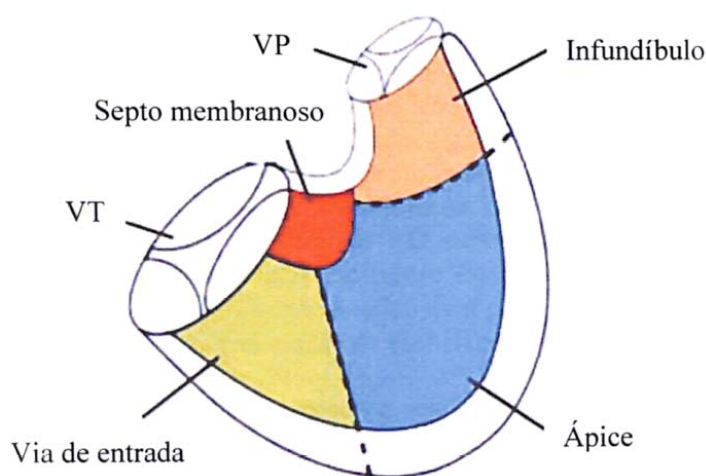


Figura 7- Diagrama do ventrículo direito demonstrando seus 3 principais componentes da câmara; Via de entrada, infundíbulo (via de saída) e ápice. Imagem adaptada e modificada de Haddad et al. Função ventricular direita em doenças cardiovasculares, parte I: anatomia, fisiologia, envelhecimento e avaliação funcional do ventrículo direito.

No VE as fibras do miocárdio subendocárdico e subepicárdico são helicoidais, enquanto a camada intermediária contém fibras circunferenciais constritoras que proporcionam a força motriz principal ao VE, reduzindo o diâmetro ventricular. Uma vez que as fibras do miocárdio apenas encurtam em 15%, no entanto, uma contribuição essencial para a ejeção do VE é o encurtamento do ventrículo através da contração de suas fibras oblíquas. Outro importante componente da ejeção do VE é a torção que é a rotação do ápice do VE em relação à base (SHEEHAN; REDINGTON, 2008).

O VD também possui fibras helicoidais e sofre torção. No entanto, não possui camada intermediária e deve depender mais fortemente do encurtamento longitudinal do que o VE (SANCHEZ-QUINTANA; ANDERSON; HO, 1996). O septo interventricular é geralmente considerado parte do VE, mas contém fibras longitudinais pertencentes ao VD. De fato, ambos não podem ser analisados como entidades separadas, embora geralmente sejam. Existem fibras que correm entre elas em camadas superficiais e mais profundas, e os dois ventrículos interagem funcionalmente. O VD se contrai de forma sequencial como uma onda peristáltica direcionada, que vai da via de entrada, onde as fibras são principalmente orientadas obliquamente com um grande raio de curvatura; ao infundíbulo, cujas fibras são circunferenciais com um pequeno raio de curvatura (SHEEHAN; REDINGTON, 2008).

2.3.2 Fisiologia

A principal função do VD é receber o sangue venoso sistêmico e bombeá-lo para as artérias pulmonares. Em circunstâncias normais, o VD bombeia em média o mesmo volume efetivo de sangue que o VE (HADDAD et al, 2008). O enchimento do VD começa antes e termina depois que o enchimento do VE, sendo influenciado por muitos fatores como: volume intravascular, relaxamento ventricular, complacência ventricular, frequência cardíaca, características ativas e passivas do átrio, enchimento ventricular esquerdo e pressão intra-pericárdica. Sabe-se que a complacência do VD é maior e que em geral, o pericárdico promove maior compressão a esta câmara por ter a parede mais fina, ser mais complacente e de baixa pressão (HADDAD et al, 2008).

A contração do VD é sequencial, começando com a contração do miocárdio da via de entrada e das trabéculas, terminando com a contração do infundíbulo (DELL'ITALIA, 2012). A contração do VD ocorre por 3 mecanismos separados: 1) movimento interno da parede livre, que produz um efeito de fole; 2) contração das fibras longitudinais, que encurta o eixo longo e projeta o anel tricúspideo em direção ao ápice; e 3) tração na parede livre nos pontos de ligação secundários à contração do VE. Em contraste com o VE, os movimentos de torção e rotação não contribuem significativamente para a contração do VD. Além disso, devido à maior relação superfície-volume do VD, é necessário um movimento interno menor para expulsar o mesmo volume de sangue (HADDAD et al, 2008). A contração isovolumétrica do VD possui um tempo mais curto porque a pressão sistólica do VD supera rapidamente a baixa pressão diastólica da artéria pulmonar. Um estudo cuidadoso dos traçados hemodinâmicos e da dinâmica do fluxo também revela que o fluxo sistólico final pode continuar na presença de um gradiente de pressão ventricular-arterial negativo (HADDAD et al, 2008; DELL'ITALIA, 2012).

Em condições normais, o VD é acoplado a um sistema vascular pulmonar de baixa impedância, altamente distensível. Em comparação com a circulação sistêmica, a circulação pulmonar tem uma resistência vascular muito menor e maior distensibilidade da artéria pulmonar (DELL'ITALIA, 2012). As pressões do lado direito são significativamente menores do que as pressões do lado esquerdo quando comparadas (HADDAD et al, 2008), e quando ocorrem mudanças abruptas da relação pressão-volume, haverá disfunção deste miocárdio. Entretanto, quando o aumento da relação pressão-volume é progressivo, aumenta-se a impedância vascular de forma gradativa e as características do VD tornam-se análogas a do VE (SHEEHAN; REDINGTON, 2008).

Sendo assim, a função sistólica e diastólica do VD é um reflexo da contratilidade, pós-carga e pré-carga e também é influenciado pelo ritmo cardíaco, sincronia de contração ventricular, relação de interferência de força do VD e interdependência ventricular (HADDAD et al., 2008; SHEEHAN; REDINGTON, 2008; BOURJI; HASSOUNA, 2015).

A pré-carga representa a carga imposta sobre o miocárdio no final da diástole e é proporcional ao seu estiramento máximo. A contratilidade miocárdica refere-se à capacidade do miocárdio de se contrair. Embora, a pós-carga seja frequentemente interpretada como estresse na parede ventricular (conforme descrito pela lei de Laplace), pode ser definida como fatores externos que se opõem ao encurtamento das fibras musculares, que são de importância crucial para o desempenho do miocárdio (DUPONT; TANG, 2013; BOURJI; HASSOUNA, 2015).

Uma vez que a pós-carga ou a pré-carga são alteradas, e para preservar a função cardíaca adequada, o VD está inicialmente sujeito a mecanismos auto reguladores intrínsecos, que incluem auto regulação heterométrica (com base no mecanismo Frank-Starling), uma resposta imediata às mudanças na pré-carga e auto regulação homeométrica (com base no efeito Anrep), que é o aumento da contração miocárdica em resposta ao aumento da pós-carga, a fim de produzir um aumento compensatório do volume sistólico. A relação de contractilidade e pós-

carga ventricular está na base do conceito de acoplamento ventrículo-arterial, originalmente proposto para caracterizar a relação hemodinâmica entre o VE e o sistema arterial sistêmico, que pode ser estendido para o coração direito e o leito vascular pulmonar (BOURJI; HASSOUNA, 2015).

Após os mecanismos adaptativos funcionais acima mencionados, o VD começa um remodelamento estrutural mais durável. O VD responde ao aumento do estresse na parede por causa da sobrecarga de pressão acumulando massa muscular através da adição de sarcômeros em paralelo aos dos cardiomiócitos, resultando em um remodelamento adaptativo com hipertrofia concêntrica ventricular. Embora o remodelamento adaptativo seja caracterizado por hipertrofia concêntrica (maior relação massa/volume) com função sistólica e diastólica preservada, no remodelamento sem adaptação há mais hipertrofia excêntrica com função sistólica e diastólica alteradas, permanecendo a transição da hipertrofia adaptativa para a sem adaptação um enigma (BOURJI; HASSOUNA, 2015).

2.3.2.1 Interdependência ventricular

A interdependência ventricular considera que o tamanho, a forma e a conformidade de um ventrículo podem afetar o tamanho, a forma e a relação pressão-volume do outro ventrículo por meio das interações mecânicas diretas (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998; HADDAD et al., 2008). Funcionalmente, os ventrículos podem ser vistos como duas bombas hidráulicas em série, uma é acoplada a uma vasculatura pulmonar altamente complacente e a outra acoplada a uma circulação sistêmica menos complacente. Embora sejam, câmaras completamente diferentes, a relação anatômica íntima entre o VD e o VE, estabelece interação contínua entre os dois ventrículos, pois possuem feixes musculares entrelaçados, septo interventricular comum e o mesmo saco pericárdico. Esses arranjos anatômicos e funcionais permitem uma interação direta e em série quando ocorrem alterações hemodinâmicas agudas ou crônicas (DELL'ITALIA, 2012).

Foi realizado um estudo onde foi promovida a constrição parcial da artéria pulmonar na diástole, na sístole subsequente, não apenas a pressão sistólica do VD diminui, mas a pressão sistólica do VE diminui discretamente também e o mesmo ocorre caso fosse constrição da artéria aorta o VD iria ter diminuição da pressão sistólica. Esses estudos mostraram que aumentar a pressão ou o volume em um ventrículo leva a um aumento da pressão diastólica e sistólica no outro ventrículo, confirmando a interdependência ventricular (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998).

A interdependência ventricular desempenha um papel essencial na fisiopatologia da disfunção sistólica ou diastólica do VD. Na função ventricular sistólica o septo interventricular desempenha importante papel, diferente do que acontece na interdependência ventricular diastólica que o pericárdio é determinante. Estudos experimentais em cães mostraram que aproximadamente 20% a 40% da pressão sistólica e o volume do fluxo de saída do VD resultam da contração do VE (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998; HADDAD et al., 2008).

Nos estados agudos de sobrecarga de pressão, a dilatação do VD desloca o septo interventricular para a esquerda, altera a geometria do VE e aumenta a limitação ao pericárdio (HADDAD et al., 2008). Como consequência, ocorre diminuição da distensibilidade do VE, o que potencialmente leva a uma diminuição da pré-carga, com discreto aumento da pressão diastólica final desta câmara ou possivelmente diminuição do débito cardíaco. A dilatação aguda do VD também mostrou levar a uma diminuição da elastância do VE (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998).

2.3.2.2 Sobrecarga de pressão versus sobrecarga de volume do ventrículo direito

A sobrecarga de volume e pressão do ventrículo direito fornece um excelente exemplo de interdependência diastólica e sistólica ventricular (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998).

A sobrecarga de volume ocorre quando há comunicação interatrial ou interventricular, insuficiência da valva tricúspide ou insuficiência da valva pulmonar e drenagem venosa pulmonar anormal (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998; GRAPSA; DAWSON; NIHOYANNOPOULOS, 2011; MARKLEY et al., 2016). Diante destas doenças ocorre o aumento no volume diastólico e sistólico final do ventrículo direito mantendo a fração de ejeção do VD normal. Porém o volume diastólico final do VE diminui mantendo a pressão diastólica final (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998; GRAPSA; DAWSON; NIHOYANNOPOULOS, 2011). Assim, com sobrecarga de volume do VD há evidências de disfunção ventricular esquerda, embora a falha do VE provavelmente não ocorra até que a insuficiência ventricular direita seja evidente (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998). Quando o volume ventricular direito é alto, o VE adquire a forma de D na diástole como resultado da interdependência interventricular que pode ser visualizada pela ecocardiografia (GRAPSA; DAWSON; NIHOYANNOPOULOS, 2011; MARKLEY et al., 2016).

A sobrecarga de pressão do VD ocorre devido à obstrução da via de saída do VD, constrição pulmonar ou embolia pulmonar, resultando em hipertensão pulmonar primária ou secundária (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998; MARKLEY et al., 2016). Os volumes diastólico e sistólico final também aumentam. Na sobrecarga de pressão abrupta ocorre uma relação inversa entre fração de ejeção do ventrículo direito e a pós-carga (pressão arterial pulmonar ou resistência vascular pulmonar) (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998; GRAPSA; DAWSON; NIHOYANNOPOULOS, 2011). Possivelmente, com a maior contração da artéria pulmonar a disfunção ventricular direita ocorre e com isso a pressão sistólica do ventrículo direito aumenta até um que ela começa a cair, e assim, um declínio progressivo da função é iniciado. Isso coincide com grandes diminuições no débito cardíaco e pressão sistêmica (SANTAMORE; DELL'ITALIA, 1998). Com isso, ocorre aumento na tensão na parede do ventrículo direito, seguido de dilatação e disfunção dessa câmara cardíaca (GERGES; SKORO-SAJER; LANG, 2014).

A sobrecarga de pressão do VD distorce a geometria sistólica e diastólica do VE devido à dependência interventricular. A sobrecarga de pressão crônica do VD causa distorção da forma geométrica e da fisiologia do VE, resultando em grau significativo de disfunção diastólica do VE. O efeito sobre o VE é a redução da fração de ejeção, volume ejetado, volume diastólico e sistólico final, bem como o prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (GRAPSA; DAWSON; NIHOYANNOPOULOS, 2011). Já no VD as alterações que ocorrem pela adaptação, causam disfunção desta câmara, sendo o fator prognóstico mais importante na sobrevida em humano (BOURJI; HASSOUN, 2015).

Como consequência do aumento crônico da pressão arterial pulmonar, o ventrículo direito sofre um processo de remodelamento para manter o fluxo de sangue, processo esse caracterizada hipertrofia da parede e dilatação da cavidade (GERGES; SKORO-SAJER; LANG, 2014), com a manutenção da função sistólica, porém com piora significativa da função diastólica (GAYNOR et al., 2005).

2.3.3 Avaliação Ecocardiográfica do Ventrículo Direito

Durante muito tempo, o ventrículo direito foi considerado de pouca relevância e negligenciado. Está câmara cardíaca recuperou a atenção apenas nas últimas décadas após o reconhecimento do seu papel importante em várias condições fisiológicas e patológicas (JURCUT et al, 2010; BOURJI; KHADDAM, 2015). A função do VD mostrou ser fator limitante no risco de complicações em pacientes afetados por doenças cardiovasculares como: doenças congênitas, doenças valvulares e na insuficiência cardíaca (BOURJI; KHADDAM,

2015; VISSER et al, 2015a). Existem várias medidas ecocardiográficas bidimensionais e análises ao estudo do Doppler descritas para a avaliação das dimensões e função do VD, porém nenhuma demonstrou superioridade sobre o cateterismo cardíaco ou a ressonância magnética cardíaca (RMC) (BADANO et al, 2010; BOURJI; KHADDAM, 2015; VISSER et al, 2015a).

Em humanos, a RMC é atualmente a ferramenta não-invasiva mais confiável para este propósito, principalmente devido à sua resolução espacial única e capacidade de imagem tridimensional (3D). No entanto, esta modalidade de imagem é inaplicável em alguns pacientes na rotina, como em casos de claustrofobia, dispositivos metálicos implantados e pessoas que ficam estressadas ao ter que suspender a respiração por um tempo. Além disso, seu uso na rotina é limitado pelo custo, tempo longo de análise e disponibilidade limitada (BADANO et al, 2010; BOURJI; KHADDAM, 2015). Na medicina veterinária o uso da RMC é pouco frequente e a maior limitação é a necessidade do uso da anestesia geral, além do alto custo para a realização do procedimento (BAUMWART; MEURS; RAMAN, 2009; LEE et al, 2016).

Sendo assim, a ecocardiografia é a modalidade de escolha na prática clínica, pois é um exame não invasivo, de fácil acesso, barato e que não requer anestesia (VISSER et al, 2015). O *Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults* da *American Society of Echocardiography* recomenda que a avaliação da função sistólica do VD deva fazer parte do exame de ecocardiografia padrão (RUDSKI et al, 2010). Os principais desafios para a avaliação do VD pelo ECO convencional decorrem da localização desta câmara, da geometria assimétrica complexa, contorno interno trabeculado com má definição endocárdica, entrada e saída que só podem ser visualizadas de forma adequada separadas e dependência de carga e menor precisão dos parâmetros de ECO convencionais em comparação com medidas invasivas (BADANO et al, 2010; MARKLEY et al., 2016).

Qualquer mudança de remodelamento do VD pode ser o primeiro sinal de disfunção desta câmara, que possa estar sofrendo sobrecarga de pressão e/ou volume (HADDAD et al., 2008; RUDSKI et al, 2010). Para avaliação abrangente do VD, deve-se incluir estudo de volume, forma e arquitetura interna, avaliação de hipertrofia e massa, caracterização do tecido e avaliação para possíveis neoplasias (HADDAD et al., 2008).

Por meio da modalidade 2D do ecocardiograma, a partir do corte apical quatro câmaras no final da diástole, pode-se avaliar o VD de forma subjetiva em relação ao tamanho do VE. Qualitativamente o VD deve ser menor que o VE e geralmente não mais que dois terços do tamanho desta câmara. No corte apical quatro câmaras, o VE é considerado a câmara que forma o ápice do coração, e a medida que o VD sofre dilatação ele pode deslocar o VE e ocupar o ápice. Porém, embora isso sugira que o VD esteja dilatado, este achado nunca foi avaliado quantitativamente (RUDSKI et al, 2010).

Outra alteração que pode ser visualizada quando o VD está remodelado, é a perda da forma de “lua crescente” do VD associada a retificação do septo interventricular. Esta alteração faz com que o VE adquira forma da letra “D”, resultando em enchimento do VE comprometido com diminuição do débito cardíaco. O padrão de movimento exibido pelo septo na sístole e na diástole pode ajudar a distinguir a sobrecarga de volume da sobrecarga de pressão. Em condições caracterizadas por sobrecarga de volume, o achatamento do septo é visto somente na diástole e o septo recupera a sua forma na sístole, já na sobrecarga de pressão o septo se moverá na direção do VE na sístole no primeiro momento e conforme a condição vai se agravando mantém a forma alterada em todo o ciclo cardíaco (JURCUT et al, 2010).

Para se ter acesso ao VD na avaliação qualitativa ou quantitativa, as principais limitações pela ecodopplercardiografia transtorácica é a falta de referência de pontos fixos para garantir a boa avaliação desta câmara, fazendo com que a avaliação da imagem do VD por meio de vários planos de corte, gere interpretações equivocadas sobre sua dimensão. Sendo assim, é fundamental ajustar a avaliação pelo corte apical quatro câmaras para adquirir uma visão adequada do VD (figura 8) (HADDAD et al., 2008; RUDSKI et al, 2010).

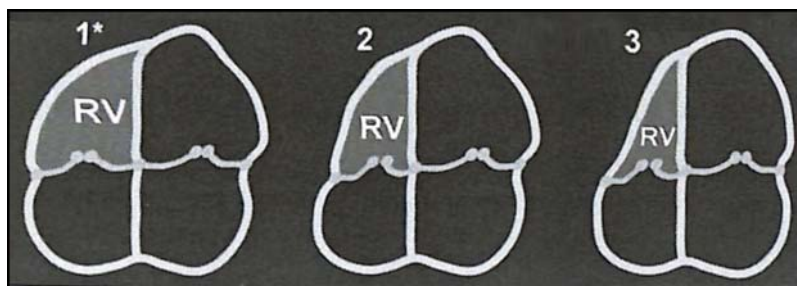


Figura 8- Diagrama mostrando a visão do corte apical 4 câmaras recomendada com foco no ventrículo direito (RV) (1*) e a sensibilidade do tamanho do ventrículo direito com a variação angular (2,3), apesar do tamanho e aparência do ventrículo esquerdo (LV) (Fonte: Rudski et al, 2010).

Atualmente, já foram desenvolvidos diversos métodos ecocardiográficos para avaliar a função sistólica do VD, no entanto, alguns deles são recomendados para uso na prática clínica, enquanto outros ainda são considerados ferramentas de pesquisa ou ainda não foram recomendados por não se ter medidas consideradas padrão (RUDSKI et al, 2010). Como cada método possui limitações, há três métodos ecocardiográficos para avaliação quantitativa da função sistólica do VD que são considerados padrão: a variação fracional da área ou *fractional area change* (FAC), excursão sistólica do plano anular tricuspídeo ou *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) e velocidade de excursão sistólica do miocárdio (Sm) do anel tricuspídeo mensurada pelo Doppler tecidual pulsado (ALSOOS; KHADDAM, 2015).

2.3.3.1 Variação fracional da área ou *fractional area change* (FAC)

A variação fracional da área é uma medida que fornece uma estimativa da função sistólica do VD, refletindo os componentes longitudinal e radial da contração desta câmara (PORTNOY; RUDSKI, 2015; LANG et al, 2015; ALSOOS; KHADDAM, 2015). É considerado um método bastante simples de obtenção, sendo bem correlacionado com os dados da fração de ejeção obtida pela RMC (BADANO et al, 2010; RUDSKI et al, 2010; PORTNOY; RUDSKI, 2015; ALSOOS; KHADDAM, 2015; KOSSAIFY, 2015). A área do VD é medida no final da diástole e no final da sístole por meio do rastreamento das bordas endocárdicas sob as trabéculas e músculos papilares, do anel valvar ao longo da parede livre até o ápice, e depois de volta ao anel, ao longo do septo interventricular (Figura 9) (RUDSKI et al, 2010; ALSOOS; KHADDAM, 2015; LANG et al, 2015). A porcentagem do FAC é definida de acordo com a equação abaixo:

$$\text{FAC VD (\%)} = [(\text{área diastólica final} - \text{área sistólica final}) / \text{área diastólica final}] \times 100$$

O FAC mostrou ser um preditor independente da insuficiência cardíaca, morte súbita, acidente vascular cerebral e / ou mortalidade em estudos de pacientes humanos após embolia pulmonar e infarto do miocárdio (RUDSKI et al, 2010; PORTNOY; RUDSKI, 2015). Porém tem como limitação negligenciar a contribuição da VSVD para a função sistólica geral do VD, o que é relevante em doenças cardíacas congênitas, onde a VSVD pode estar mais envolvida (PORTNOY; RUDSKI, 2015), além de depender da boa qualidade de imagem, tempo de análise prolongada e baixa reprodutibilidade inter-observador (ALSOOS; KHADDAM, 2015).

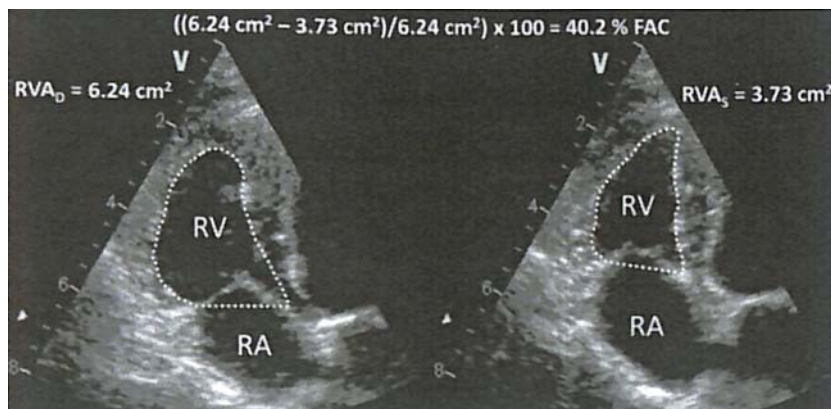


Figura 9- Representação da medida da alteração da variação fracionai da área (FAC) do ventrículo direito (RV) a partir de uma imagem ecocardiográfica bidimensional. As medições da área do ventrículo direito foram obtidas através do rastreamento da borda endocárdica no VD (linhas pontilhadas) no final da diástole e no final da sístole. O FAC é calculado usando a fórmula: $FAC = ((ADFVD - ASFVD) / ADFVD) \times 100$. RA, átrio direito; RV, ventrículo direito (Fonte: Visser et al, 2015a).

Na medicina veterinária, há um estudo realizado por Visser e colaboradores (2015b) em 80 cães saudáveis divididos em um grupo de 40 cães com peso abaixo de 15 kg e outro grupo de cães acima de 15 kg. Este estudo observou que é uma medida de fácil obtenção e reprodução e variou pouco de acordo com o peso corporal dos animais. No entanto, apresentou limitação no momento que mostrou correlação positiva com a frequência cardíaca, o que tem importância clínica na insuficiência cardíaca pela ativação simpática que leva ao aumento da frequência cardíaca.

2.3.3.2 Excursão sistólica do plano anular tricuspídeo ou *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE)

A excursão sistólica do plano anular tricuspídeo foi validada pela primeira vez por Kaul e colaboradores em 1984 e obteve uma correlação positiva com a fração de ejeção obtida pela angiografia por radionucleotídeos, que é considerado um dos métodos padrão ouro bem como a RMC. Este método representa a função longitudinal do VD, pois, a parede livre do VD consiste predominantemente em fibras miocárdicas longitudinais e oblíquas (JURCUT et al, 2010; ALOIA et al, 2016). Para ser obtido, deve ser realizado na projeção apical quatro câmaras usando o modo M na excursão máxima do anel tricuspídeo no final da diástole até o fim da sístole (Figura 10) (RUDSKI et al, 2010; ALSOOS; KHADDAM, 2015; ALOIA et al, 2016).

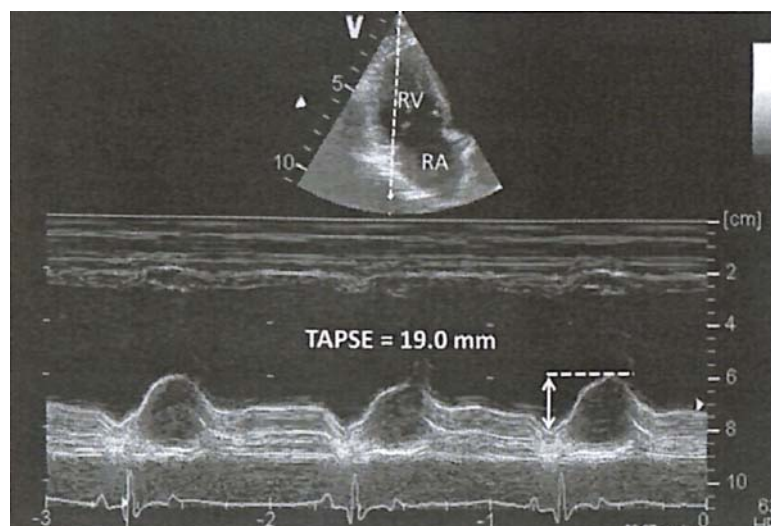


Figura 10- Representação da medida da excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE). Esta medida quantifica o deslocamento longitudinal máximo do anel da valva tricúspide lateral em direção ao ápice do ventrículo direito (RV) durante a sístole usando o modo M. Observe que o cursor (linha pontilhada branca) está alinhado o máximo possível em paralelo à maioria da parede livre RV. RA, átrio direito; RV, ventrículo direito. (Fonte: Visser et al, 2015a).

As vantagens deste método são a sua simplicidade de obtenção, o fato de ser menos dependente de boa qualidade de imagem, não ter a necessidade de uma boa definição da borda endocárdica e possuir boa confiabilidade intra e inter-observador. Além disso, não necessita de equipamentos sofisticados e nem de análises de imagem prolongadas (GHIO et al, 2013; ALSOOS; KHADDAM, 2015; ALOIA et al, 2016).

No entanto, TAPSE ignora a VSVD e a contribuição do septo interventricular para a ejeção do VD (JURCUT et al, 2010), o que pode ser importante para manter a função geral do mesmo, especialmente quando o componente longitudinal diminui. As anormalidades miocárdicas do VD regionais também são negligenciadas quando se usa TAPSE como uma única medida (GHIO et al, 2013; ALOIA et al, 2016). Como é medido a partir de um ponto de referência externo ao miocárdio (folheto lateral tricuspídeo) também leva em consideração o movimento geral do coração e não apenas a excursão longitudinal da base do VD (RUDSKI et al, 2010; ALSOOS; KHADDAM, 2015).

Além disso, sua dependência de carga precisa ser considerada em caso de regurgitação tricúspide significativa, pois quando há remodelamento do VD na HP, a excursão ativa da base do VD pode refletir de forma incorreta a função contrátil total do VD (GHIO et al, 2013). Não apenas o VD, mas também o desempenho sistólico do VE, podem influenciar o valor da TAPSE devido à interdependência ventricular (JURCUT et al, 2010; ALSOOS; KHADDAM, 2015). A diminuição da TAPSE tem sido associada à diminuição da função sistólica do VD e aumentou risco de morte em pacientes humanos com insuficiência cardíaca, regurgitação valvar mitral (KJAERGAARD et al, 2009) ou HP (GHIO et al, 2013).

Na medicina veterinária a TAPSE foi estudada em cães saudáveis (VISSER et al, 2015a; VISSER et al, 2015b) e cães com doença cardíaca (PARIOUT et al, 2012; TIDHOLM et al, 2015). Foram realizados trabalhos padronizando valores de referência na espécie canina e ratificaram que é uma medida simples, reprodutível e com boa confiabilidade intra e inter-observador, assim como em humanos (PARIAUT et al., 2012; VISSER et al., 2015). Esta variável foi útil para monitorar variações na função do VD de cães saudáveis tratados com atenolol ou pimobendan (VISSER et al, 2015a). Foi observado também, que seu valor diminuiu em cães com HP de diferentes etiologias quando comparado a cães saudáveis (PARIOUT et al, 2012) e em Boxers com cardiomiopatia arritmogênica do VD, e foi associado a menor

sobrevida. (KAYE et al, 2015). Além disso, O TAPSE não foi significativamente associado com a HP em cães com DVDCM mesmo com o aumento do gradiente de pressão da RT (TIDHOLM et al, 2015; POSER et al, 2017). Ainda não está claro se a função do ventrículo direito não é reduzida ou se a função reduzida do VD é mascarada pela contração do VE por meio da interdependência ventricular (POSER et al, 2017).

2.3.3.3 Velocidade de excursão sistólica do miocárdio (Sm) do anel tricuspídeo mensurada pelo Doppler tecidual pulsado

O Doppler tecidual pulsado (TDI) é útil para a avaliação da função sistólica e diastólica do VD (KOSSAIFY, 2015). A velocidade de excursão sistólica do miocárdio (Sm) é obtida usando a visão apical quatro câmaras e o volume de amostra colocado na lateral do anel tricuspídeo ou no nível segmentar basal da parede livre do VD, usando o TDI pulsado e considerando a velocidade sistólica mais alta obtida do espectro analisado (Figura 11) (RUDSKI et al., 2010; KOSSAIFY, 2015). Deve-se ter cuidado para obter um feixe de ultrassom paralelo à direção do movimento anular tricuspídeo (ALSOOS; KHADDAM, 2015).

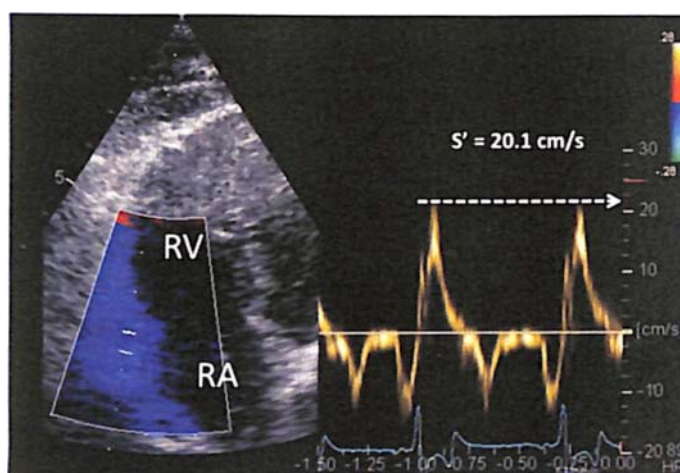


Figura 11- Representação da medição da velocidade do movimento do miocárdio longitudinal sistólico pelo Doppler tecidual (TDI) no anel tricúspide lateral (Sm). RA, átrio direito; RV, ventrículo direito.

A onda Sm é um dos métodos mais confiáveis e reproduzíveis para avaliação da função sistólica do VD, e correlaciona-se positivamente com a fração de ejeção do VD calculado pela RMC e outros parâmetros de função global desta câmara (KOSSAIFY, 2015; ALSOOS; KHADDAM, 2015; LANG et al., 2015). Está disponível na maioria dos aparelhos de ultrassom modernos, sem necessitar de software adicional e possui valor prognóstico na ICC e em pacientes com tromboembolismo pulmonar (RUDSKI et al., 2010; RODRIGUES et al, 2013; ALSOOS; KHADDAM, 2015). Porém tem como limitações ser dependente do ângulo e não representa integralmente a função global do VD. Esta técnica assume que um único segmento representa a função global do VD, o que não é possível em casos de infarto ou tromboembolismo pulmonar (RUDSKI et al., 2010; ALSOOS; KHADDAM, 2015; KOSSAIFY, 2015).

Em cães, esta medida, também foi avaliada como de fácil obtenção e reprodução e com baixa variabilidade inter e intra-observador e mostrou ter moderada correlação positiva com o peso corpóreo dos cães (VISSER et al, 2015b).

3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente projeto foi licenciado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/IV/UFRRJ), sob o número de licença 021/2015 (Anexo A). Participaram do estudo somente os animais cujos tutores concordaram com os procedimentos propostos para a realização do projeto e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.1 Plano de trabalho

O presente estudo foi conduzido dentro das seguintes etapas:

Etapa 1: Triagem dos cães

- Período: 12 meses
- Seleção dos cães atendidos na rotina clínica do Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias, do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no município de Seropédica-RJ, segundo os critérios de inclusão;
- Inclusão do animal no estudo.
- Inclusão de cães da raça beagle, para formação do grupo controle oriundos do biotério do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV).

Etapa 2: Avaliação Clínica Cardiorrespiratória

- Período: 12 meses
- Mensuração da Pressão Arterial Sistólica (PAS);
- Avaliação Clínica Cardiorrespiratória, composta por histórico/anamnese e exame físico direcionado ao sistema cardiovascular e respiratório;

Etapa 3: Diagnóstico da Doença Valvar Degenerativa Crônica de Mitral: Exame Ecodopplercardiográfico

- Período: 12 meses
- Realização do Exame Ecodopplercardiográfico como padrão ouro para diagnóstico da doença valvar degenerativa crônica de mitral;
- Registro das mensurações ecodopplercardiográficas para posterior análise;
- Avaliação do ritmo cardíaco e registro das mensurações eletrocardiográficas para posterior análise;
- Realização do exame radiográfico do tórax;

Etapa 4: Avaliação das alterações ventriculares direita em cães com Doença valvar degenerativa crônica de mitral: Exame Ecodopplercardiográfico

- Período: 12 meses
- Realização do exame ecodopplercardiográfico com avaliação do coração direito
- Diagnóstico da função sistólica ventricular direita pela variação fracional da área (FAC), excursão sistólica do plano anular tricúspideo (TAPSE), velocidade de excursão sistólica do miocárdio (Sm) do anel tricúspide mensurada pelo Doppler tecidual pulsado;
- Detecção da hipertensão pulmonar sistólica na presença da insuficiência valvar tricúspide;

Etapa 5: Exclusão de comorbidades que alterem a função cardíaca secundariamente ou que evoluem com hipertensão pulmonar

- Período: 12 meses
- Os animais diagnosticados pelo exame ecodopplercardiográfico com doença valvar degenerativa crônica de mitral:
 - ◆ foram submetidos à coleta de sangue por venopunção da veia jugular, ou cefálica ou femoral para realização da pesquisa de antígenos de *Dirofilaria immitis* (ELISA¹) e pesquisa de microfilárias (Knott modificado);
 - ◆ foram submetidos à avaliação radiográfica do tórax para exclusão de doenças respiratórias crônicas e neoplasias;
 - ◆ foram submetidos à avaliação eletrocardiográfica para exclusão de arritmias supraventriculares e ventriculares.

3.2 Local de trabalho

Os exames clínicos, exames de imagem (ecodopplercardiograma, eletrocardiograma e radiografia de tórax) e laboratoriais (pesquisa de microfilárias e antígenos de *D. immitis*) dos pacientes portadores de DVDCM foram realizados no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HVPA-UFRRJ). O exame ecodopplercardiográfico dos animais que formaram o grupo controle foi realizado no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV).

3.3 Animais

Foram incluídos no estudo 31 cães portadores de doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio B2 e C independentemente de sexo, estilo de vida, idade e estado reprodutivo, que ainda não tivessem sido submetidos a qualquer tratamento para a doença em questão, oriundos da rotina clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Para composição do grupo controle foram incluídos oito cães, da raça beagle, com idade média $2,65 \pm 1,65$ anos oriundos do biotério do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV).

3.4 Exame Clínico

Inicialmente antes de entrar no consultório o animal era pesado. Foi utilizada a mesma balança em todos os animais e a mesma era calibrada antes de cada etapa da pesagem de cada animal. Os cães foram submetidos ao exame clínico completo com ênfase no sistema cardiorrespiratório. Primeiramente era realizada a ambientação do animal ao consultório, e para tal, o mesmo permanecia por no mínimo 20 minutos em sala climatizada, junto ao tutor e na presença do profissional responsável pelo exame.

Durante o período de ambientação, o tutor era questionado quanto ao histórico prévio do animal: 1) estado reprodutivo (inteiro ou castrado); 2) estilo de vida (livre, semi-confinado ou confinado); 3) hábitos alimentares; 4) ingestão de água; 5) produção de urina; 6) aspecto das fezes; 7) presença de contactantes; 8) atividade física (ativo ou sedentário); 9) histórico de morbidades anteriores e 10) histórico de doenças familiares. Ainda na anamnese, era então questionada a presença de sintomatologia relacionada à doença cardiorrespiratória, como: tosse, espirros, ronco, dispneia ao repouso, episódios de cianose, síncope e convulsão, conforme no questionário elaborado para histórico e anamnese e exame clínico.

Após ambientação e o preenchimento do questionário, era realizada a mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS). Não era realizada qualquer manipulação do animal antes da mensuração da pressão arterial, minimizando, dessa forma, possíveis interferências nos

¹ Snap Test 4DX, Idexx Laboratories, Westbrook, Maine, EUA

valores encontrados. Foi realizada uma técnica não invasiva com o auxílio do aparelho de Doppler vascular² e um esfigmomanômetro³ e manguitos neonatais⁴, com o objetivo de determinar a PASS de cada animal. Foi realizada a tricotomia da região palmar, onde foi colocado o gel de condução, e o probe do Doppler. A altura do manguito, que foi posicionado na região do antebraço, correspondia à 40% da circunferência do membro do animal, medido entre a região do cotovelo e o carpo (figura 12). O valor da pressão arterial sistólica foi determinado da seguinte maneira: o manguito foi inflado até não se ouvir o som do pulso arterial pelo Doppler, então lentamente era desinflado enquanto observa-se no manômetro qual o valor onde pulso arterial voltava a ser audível. Foram realizadas 5 aferições consecutivas, o maior e menor valor encontrados foram descartados e a pressão arterial foi a média dos três valores restantes. A verificação da PASS foi sempre realizada pelo mesmo operador. Foi considerado hipertenso o animal que apresentou a PASS superior a 150 mmHg e hipotenso animais que apresentarem a PASS inferior a 90 mmHg como recomendado por Brown, et al., 2007.



Figura 12- Mensuração da pressão arterial sistêmica sistólica de canino por meio do método Doppler vascular, com o canino sendo contido por ser tutor.

Após a mensuração da pressão arterial era realizado o exame físico de cada animal (realizado sempre pelo mesmo operador), sendo verificados os parâmetros vitais: frequência cardíaca, frequência respiratória, estado de hidratação, tempo de preenchimento capilar e temperatura retal.

O exame físico foi realizado utilizando-se os meios de exploração clínica (inspeção, palpação, percussão e ausculta) sob os diferentes sistemas orgânicos, com ênfase no sistema cardiorrespiratório. Inicialmente, foi realizado o tempo de preenchimento capilar, inspeção de mucosas aparentes (ocular, oral e vulvar ou peniana), inspeção da dentição (presença de doença periodontal), reflexo de tosse e avaliada a presença de pulso jugular.

Na sequência foi realizado a ausculta cardíaca com auxílio de um estetoscópio, momento no qual era avaliado o ritmo cardíaco, qualidade das bulhas, presença de sopro nos diferentes focos: mitral; aórtico; pulmonar e tricuspídeo (TILLEY, 1992). Simultaneamente à ausculta cardíaca, era realizada a palpação do pulso femoral, para análise da frequência da pulso, ritmo e qualidade do pulso (celeridade, amplitude, plenitude e dureza).

Iniciava-se então, a ausculta pulmonar, que também era realizada por meio de um estetoscópio, avaliando-se o ruído pulmonar por meio da varredura de cada hemitórax (direito e esquerdo), divididos em 3 partes (dorsal, médio e ventral) e cada uma delas com 3 focos de ausculta, no sentido cranio-caudal. Após ausculta pulmonar, dava-se sequência à percussão torácica, por meio também da varredura em 9 pontos em cada hemitórax.

² MedMega – DV610PLX®, São Paulo, Brasil.

³ Heine-gamma, Herrschin, Alemanha.

⁴ Dixtal, São Paulo, Brasil.

Finalizando o exame físico era realizada a palpação abdominal e o teste de piparote para detecção da presença de líquido na cavidade.

Após o exame físico, para os cães de pequeno a médio porte que apresentaram sopro sistólico em foco mitral, independente da raça e sintomatologia foi estabelecida a suspeita clínica de DVDCM, e encaminhado para o exame ecodopplercardiográfico para confirmação diagnóstica.

3.5 Ecodopplercardiograma (ECO)

Os animais foram tricotomizados na região torácica próxima ao bordo esternal entre o 3° e 5° espaços intercostais de ambos os hemitórax. Foi usado gel condutor para realização do exame e o canino sempre era contido pelo proprietário e um auxiliar, em decúbito lateral esquerdo e direito, não sendo utilizados na realização dos exames fármacos sedativos (figura 13).



Figura 13- Canino em decúbito lateral esquerdo para realização do exame ecodopplercardiográfico, sendo contido por seu tutor e auxiliar.

O exame foi realizado por meio do auxílio do aparelho de ultrassom FUJIFILM SonoSite®⁵, modelo EDGE utilizando-se transdutores setoriais com frequência de 1 a 5 MHz e 4 a 8 MHz, provido de *software* para realização dos modos de imagem: bidimensional, modo-M, Doppler de fluxo (pulsado, colorido e contínuo) e Doppler tecidual pulsado.

Para avaliação ecodopplercardiográfica foram realizados os cortes pelas janelas acústicas: paraesternal cranial esquerda (3° ao 4° EICE), paraesternal caudal esquerda (5° ao 7° EICE), paraesternal direita (3° ao 6° EICD), conforme recomendações da *Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine* com modificações sugeridas por Boon (2011) quanto ao posicionamento, janelas e cortes, bem como à determinação de medidas e valores nos diferentes modos (bidimensional, modo-M, e Doppler pulsado, contínuo e colorido).

Como o critério de inclusão dos animais no estudo era a presença da degeneração da valva mitral com consequente insuficiência e aumento atrial esquerdo, era inicialmente obtida a análise qualitativa no modo bidimensional, na janela paraesternal cranial esquerda, pelo corte quatro câmaras, e assim eram observados se havia espessamento das cúspides, presença de nodulações e a movimentação da mesma. Em seguida, era realizado a análise quantitativa do AE, era feito o corte na via de saída do ventrículo esquerdo, onde era realizada a mensuração do átrio esquerdo (AE) e da aorta (Ao), e a relação átrio esquerdo:aorta (AE/Ao), pelo eixo longo, realizada pelo modo M havendo aumento do AE o animal era incluído no estudo.

⁵ FUJIFILM SonoSite, modelo EDGE, São Paulo, Brasil.

Na sequência, iniciavam-se os cortes pela janela paraesternal direita para análise quantitativa do AE e análise do VE pelo eixo curto. Primeiramente era mensurado o diâmetro da raiz da aorta e o AE pelo modo bidimensional e realizado assim a relação AE/Ao. Realizando o movimento de leque com o transdutor no tórax do animal, obtinha-se o corte transverso do VE na altura dos músculos papilares e com o auxílio do modo-M foram avaliados a parede livre, septo interventricular, volume da cavidade, diâmetro da cavidade, em sístole e diástole do VE, assim como a mensuração da frequência cardíaca. Por meio destas avaliações, foi possível pelo software do equipamento a avaliação a fração de ejeção (Fej) e encurtamento (FE).

Pela janela paraesternal cranial esquerda, pelo corte via de saída do ventrículo direito, foi realizada a avaliação do fluxo da artéria pulmonar, pelo Doppler pulsado, posicionando o volume da amostra no interior da artéria pulmonar, abaixo dos folhetos da valva pulmonar. Com o fluxo obtido, era avaliado a velocidade máxima do fluxo da AP (VPmax), assim como gradiente de pressão entre a AP e VD. Neste mesmo corte, foi realizada a avaliação por meio do Doppler colorido, para avaliação de possível insuficiência da valva pulmonar e se presente, era mensurada a velocidade de regurgitação da valva pulmonar pelo Doppler contínuo.

Na janela paraesternal caudal esquerda foram realizados os cortes apicais, começando pelo corte apical quatro câmaras, assim era avaliado de forma subjetiva o tamanho das cavidades, em seguida era realizada a avaliação da regurgitação mitral por meio do Doppler colorido, e caso a regurgitação ocupasse menos de 25%, menos de 50% ou mais 50% era avaliado em discreto, moderada e grave, respectivamente. Com o Doppler contínuo era avaliado neste mesmo momento, a velocidade da RM. Posteriormente, foi avaliado o fluxo transmitral por meio do Doppler pulsado e assim foram avaliadas as velocidades das ondas E, que representa o enchimento rápido do VE, e a onda A, que representa a contração atrial, a relação E/A e o tempo de desaceleração da onda E para avaliação da diástole. Para complementar esta avaliação, foi realizada por meio do TDI, a avaliação da velocidade de movimentação miocárdica na parede livre do VE na altura do anel mitral e assim foi obtido a onda Em e onda Am. A partir disto, foi confirmado o tipo de padrão diastólico e calculado a relação E/Em, que como já citado, é um parâmetro importante para avaliação da presença de congestão que não sofre muitas influências externas.

Ainda na mesma janela paraesternal caudal esquerda, porém pelo corte apical cinco câmaras, evidenciando a via de saída do ventrículo esquerdo, utilizando-se o Doppler pulsado foi mensurada a velocidade máxima do fluxo da aorta (VAomax), assim como gradiente de pressão entre o VE e a Ao. Neste mesmo corte, o Doppler pulsado foi posicionada entre a VSVE e a via de entrada do VE e assim era obtido o tempo de relaxamento isovolumétrico e assim, pode-se calcular a relação E/TRIV parâmetro que complementa a avaliação da função diastólica e auxilia na detecção de sinais congestivos.

Mantendo-se na mesma janela, mas deslocando o transdutor na direção cranial, e rotacionando, discretamente, no sentido anti-horário, para deslocar o feixe sonoro da artéria aorta em direção ao ventrículo direito, obtém-se o corte quatro câmaras modificado, evidenciando assim o ventrículo e átrio direito. Primeiramente, por meio do Doppler colorido foi avaliado a presença de regurgitação tricúspide e com o Doppler contínuo avaliou-se a velocidade da RT e o gradiente de pressão entre o VD e o AD, estimando-se assim a hipertensão arterial pulmonar somado a pressão do átrio direito.

Após as análises consideradas convencionais, foram realizados os métodos para avaliação quantitativa da função do VD, que são:

- Excursão sistólica do plano anular tricúspideo (*tricúspide anular plane systolic excursion* – TAPSE): após detectar a valva tricúspide no corte apical quatro câmaras modificado no modo bidimensional, foi posicionado o cursor do modo-M sobre o anel tricúspide e mensurado a sua distância de movimentação durante a sístole, em centímetros (cm) (figura 14A).

- Velocidade de excursão sistólica do miocárdio (Sm) do anel tricuspídeo: posicionando-se o volume de amostra do TDI na parede livre do VD, próximo à inserção do folheto parietal da valva tricúspide. O espectro de movimentação positivo que se formava logo após o início da contração ventricular foi considerada a onda Sm (figura 14B).
- A variação fracional da área (*fractional area change* – FAC): a partir do corte apical quatro câmaras modificado, pelo modo bidimensional, com o VD em maior evidência para análise, foi obtido fazendo o tracejado da borda endocárdica do VD, desde o anel valvar, ao longo da parede livre, passando pelo ápice e depois retornando ao anel valvar ao longo do repto interventricular no momento da diástole (figura 14C) e da sístole (figura 14D) e assim era obtido a área sistólica final e a áreas diastólica final do VD, após foi realizado manualmente o cálculo desta análise por meio da formula $FAC\ VD\ (\%) = [(ADFVD - ASFVD) / ADFD] \times 100$ e assim o cálculo foi obtido manualmente.

O exame ecodopplercardiográfico, seguindo a mesma metodologia, também foi realizado nos animais do grupo controle com o objetivo de se estabelecer parâmetros de normalidade para diferentes medidas e posterior comparação com os parâmetros obtidos nos animais portadores da DVDCM.

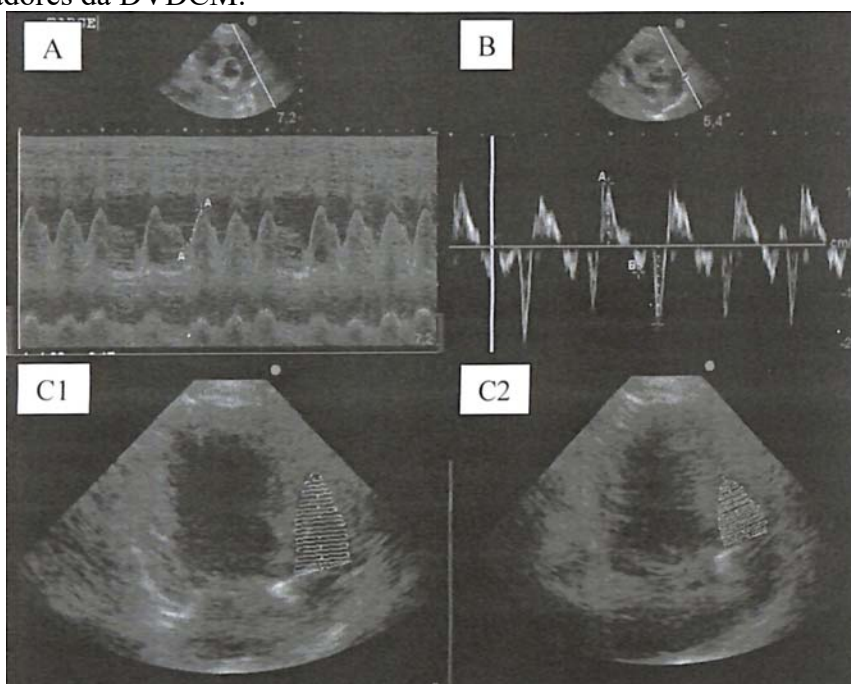


Figura 14- A) Medição da excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) usando o modo M no anel tricúspide lateral da no corte apical 4 câmaras. B) Mensuração da velocidade da onda Sm por meio do Doppler tecidual, colocando o volume da amostra no anel tricúspide lateral a partir do corte apical 4 câmaras. C) Medição representativa da alteração da variação fracional da área (FAC) do ventrículo direito (RV) a partir de uma imagem ecocardiográfica bidimensional. 1- As medições da área do RV foram obtidas através do rastreamento da borda endocárdica no VD (linhas pontilhadas) no final da diástole. 2- As medições da área do RV foram obtidas através do rastreamento da borda endocárdica no VD (linhas pontilhadas) no final da sístole.

3.6 Eletrocardiograma (ECG)

A avaliação do ritmo cardíaco era realizada por meio do exame de ECG. Para tal, o animal era posicionado em decúbito lateral direito, contido por seu tutor, e os eletrodos tipo

“jacaré” eram posicionados segundo Tilley (1992) adequadamente nos membros anteriores e posteriores (figura 15).



Figura 15- Canino em decúbito lateral direito para realização do exame de eletrocardiograma, com posicionamento dos eletrodos tipo “jacaré” posicionados segundo Tilley (1992) sendo contido por seu tutor e ajudante.

O exame era realizado por meio do aparelho de eletrocardiografia digital⁶, conectado a um computador para visualização do traçado eletrocardiográfico para posterior impressão do mesmo (figura 16). Foram realizadas as seis derivações padrão (DI, DII, DIII, AvR, AvL, AvF), por tempo maior que um minuto com velocidade de 50mm/s e calibração de 10mm/mV. Os traçados foram analisados em relação à frequência cardíaca e ritmo, eixo cardíaco médio e alteração nas amplitudes de ondas e duração de intervalos. Animais cujo o traçado eletrocardiográfico revelou distúrbios de ritmo, foram excluídos do estudo.

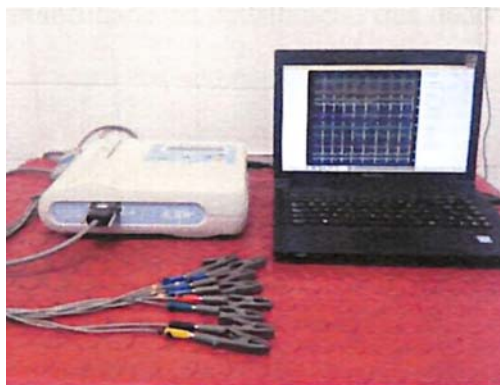


Figura 16- Aparelho de eletrocardiografia digital TEB®, conectado a um computador para visualização do traçado eletrocardiográfico

3.7 Radiografias torácicas

Somente os animais que apresentaram degeneração da valva mitral ao ecocardiograma, foram submetidos a avaliação radiográfica do tórax para a identificação de sinais de insuficiência cardíaca congestiva e descartar a presença de doenças respiratórias concomitantes. Não havendo alterações respiratórias associadas, eram observados possível aumento atrioventricular esquerdo, congestão das veias pulmonares e obtidas informações quanto à presença de deslocamento de brônquio principal esquerdo e brônquio do lobo acessório. Outros achados radiográficos, como a ocorrência de padrão pulmonar intersticial e alveolar em região

⁶ TEB ECG, modelo c10+, São Paulo, Brasil.

de hilo e lobo caudal sugerindo edema pulmonar, foram também utilizados para o estadiamento da DVDCM.

O exame radiográfico era realizado com o animal devidamente posicionado nos decúbitos lateral (esquerdo e direito) e dorso-ventral, por um médico veterinário radiologista e um auxiliar. As análises radiográficas foram realizadas sempre pelo mesmo operador.

3.8 Critérios de Exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão do estudo: 1) cães que apresentaram hipertensão arterial sistêmica na aferição da pressão arterial (acima de 150 mmHg); 2) cães cujo o exame ecodopplercardiográfico revelou presença de outra doença cardíaca primária diferente da DVDCM; 3) cães que apresentaram arritmia ao eletrocardiograma, exceto as consideradas fisiológicas para a espécie (arritmia sinal e marcapasso migratório) e 4) cães que foram confirmados portadores da infecção por *Dirofilaria immitis* e 5) cães que apresentaram sinais de alterações respiratórias crônicas ou neoplasias na radiografia torácica; 6) animais que sugeriram alterações clínicas compatíveis com hipotireoidismo, hiperadrenocorticismismo e doença renal crônica foram também excluídos do projeto.

3.9 Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O procedimento estatístico empregado para comparação entre os grupos, em variáveis quantitativas, caso os dados fossem paramétricos foi a *one-way* ANOVA com pós-teste de Tukey e na presença variáveis quantitativas não paramétricas foi utilizado procedimento estatístico de Kruskal Wallis. Para comparação entre variáveis qualitativas e também para comparação da distribuição entre os estágios, foi aplicado o teste de Qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates. O índice de significância adotado em todas as análises foi $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do programa do programa BioEstat, versão 5.3® (Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá). Todos os dados estão descritos como média \pm DP (desvio padrão da média) e a variabilidade da distribuição dos dados por meio do coeficiente de variação (CV %).

4 RESULTADOS

No período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016, foram incluídos no estudo 31 cães diagnosticados com DVDCM no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias, do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HVPA-UFRRJ).

Estes animais foram estadiados quanto à evolução da DVDCM de acordo com as diretrizes do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM, 2009), sendo distribuídos em:

- Estágio B2: 22 cães apresentaram alteração morfológica valvar ao exame ecodopplercardiográfico, com sinais de remodelamento cardíaco (aumento atrial e/ou ventricular esquerdo).
- Estágio C: nove cães apresentaram alteração morfológica valvar ao exame ecodopplercardiográfico, com sinais de remodelamento cardíaco (aumento atrial e/ou ventricular esquerdo) e sinais congestivos ao exame radiográfico do tórax e ao exame ecodopplercardiográfico.

Os animais estadiados como B2 se apresentaram significativamente em maior número que no estágio C ($p=0,001$)

A distribuição demográfica dos animais portadores de DVDCM incluídos no estudo, está demonstrada na tabela 1. Em relação a idade, a média geral foi de $11,26 \pm 2,43$ (CV= 21,63%). No estágio B2, foi obtido maior concentração de animais na faixa de 10 \pm 15 anos, com diferença significativa entre esta e a faixa de 7 \pm 10 anos e entre esta e a faixa de ≥ 15 anos ($p<0,0001$). No estágio C os animais se distribuíram de forma semelhante entre as faixas de 7 \pm 10 e de 10 \pm 15 anos, sendo notada diferença entre estas e a faixa etária > 15 anos ($p=0,0233$ e $0,0085$, respectivamente). Quando realizada a comparação entre as faixas etárias de cada grupo houve diferença significativa entre os estágios B2 e C na faixa etária de 10 \pm 15 anos ($p=0,0007$) e a na faixa > 15 anos ($p=0,0143$). Quando todos os animais do estudo foram comparados independentemente do estágio da doença, foi percebido que a faixa etária onde existiu a maior concentração de animais foi a de 10 \pm 15 anos (7 \pm 10 vs 10 \pm 15, $p=0,0004$; 10 \pm 15 vs > 15 anos, $p<0,0001$).

Em relação ao gênero, o estágio B2 apresentou maior número de fêmeas ($p=0,0026$), enquanto no estágio C a distribuição foi semelhante. Quando foi comparado os gêneros entre os estágios B2 e C, as fêmeas se destacaram ($p=0,0007$). Esta maior frequência de fêmeas se refletiu também sobre o total de animais do estudo ($p=0,0052$).

Tabela 1- Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar degenerativa crônica de mitral no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016.

CATEGORIAS DEMOGRÁFICAS	ESTÁGIO B2	ESTÁGIO C	TOTAL
Idade			
7 † 10 anos	3 ^a	4 ^a	7 ^a
10 † 15 anos	16 ^{b†}	5 ^{a†}	21 ^b
≥ 15 anos	3 ^{a†}	0 ^{b†}	3 ^a
Total	22	9	31
Sexo			
Fêmea	16 ^{a†}	5 [†]	21 ^a
Macho	6 ^b	4	10 ^b
Total	22	9	31
Raças			
Beagle	1 ^a	0 ^a	1 ^a
Dachshund	3 ^{ab}	1 ^{ab}	4 ^{ab}
Pinsher	2 ^{ac}	2 ^{ab}	4 ^{ab}
Poodle	8 ^{b†}	2 ^{ab†}	10 ^{bc}
Shitzu	1 ^a	0 ^a	1 ^a
Sem raça definida	7 ^{bc}	4 ^b	11 ^c
Total	22	9	31

Letras diferentes ao longo das colunas ("a", "b", "c") correspondem à diferença estatística ao nível de 5%.

Ao analisar a distribuição das raças dos animais acometidos pela doença, no estágio B2, os cães raça poodle e os cães sem raça definida foram os mais frequentes, sendo encontrada diferença significativa na comparação entre a raça beagle e poodle ($p=0,0089$), beagle e sem raça definida ($p=0,019$), pinsher e poodle ($p=0,0309$), poodle e shitzu ($p=0,0089$) e shitzu e sem raça definida ($p=0,019$), as demais comparações tiveram distribuição semelhantes. No estágio C, os cães sem raça definida foram os mais frequentes, sendo encontrada apenas diferença entre as raças beagle e shitzu com os cães sem raça definida ($p=0,0233$). Quando as raças foram comparadas entre os estágios da doença apenas foi apresentado diferença nos animais da raça poodle ($p=0,0073$). Quando as raças foram comparadas independente do estágio da doença que se encontravam, foi apresentado diferença significativa dos cães da raça beagle e shitzu em relação aos poodles ($p=0,0028$) e em relação aos sem raça definida ($p=0,0013$). Houve também diferença significativa na comparação da distribuição das raças daschund e pinsher com animais sem raça definida ($p=0,0379$).

O peso médio dos cães entre os dois grupos foi de $8,58 \pm 5,03$ (CV=58,53%), com comportamento semelhante entre os grupos ($p=0,7114$).

Quando analisados os achados de histórico/anamnese de todos os animais incluídos no estudo, a tosse estava presente no relato dos tutores em 83,9% (26/31) dos animais, podendo ser considerada o achado mais frequente nos animais do estudo ($p=0,0003$), enquanto o cansaço fácil, a dispneia em repouso e a cianose estava presente de forma igual em 38,7% (12/31). Considerando estes achados por estágio da doença, no estágio B2, 70,8% (17/22) apresentaram tosse, 20,8% (5/22) apresentavam cansaço fácil e 13,7% (3/22) apresentavam dispneia em repouso e cianose. Neste grupo a tosse foi o principal sinal encontrado em relação aos outros analisados (tosse vs cansaço, $p=0,0003$; tosse vs dispneia ou cianose, $p<0,0001$), enquanto o cansaço fácil, a dispneia ao repouso e a cianose, se apresentaram em menores frequências e se comportando de forma semelhante. Já no estágio C, todos os animais apresentaram dispneia em repouso, tosse e cianose, e apenas 2 animais não apresentaram cansaço fácil segundo o relato do tutor, ou seja, os sinais da ICC estiveram presentes de forma semelhante.

Em relação aos achados do exame físico, para comparação dos parâmetros analisados foi incluído o grupo controle (GC), e sendo assim, a frequência cardíaca se comportou de forma semelhante entre os estágios da DVDCM, entretanto ambos os estágios apresentaram maiores frequências quando comparados ao controle (GC vs B2 e GC vs C, $p<0,05$). Foi observado redução gradativa na pressão arterial sistêmica sistólica comparando na sequência o GC com o estágio B2 e estes com o C, mas este comportamento não foi comprovado pela estatística. Na avaliação da frequência respiratória, o estágio B2 apresentou valor médio menor que o GC e que o estágio C ($p<0,05$), enquanto estes últimos apresentaram médias semelhantes (tabela 2).

Tabela 2- Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação da frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial sistêmica sistólica dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar degenerativa crônica de mitral e do grupo controle no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016.

Dados do Exame Físico	Grupo Controle X \pm DP (CV%)	Estágio B2 X \pm DP (CV%)	Estágio C X \pm DP (CV%)
FC	106 \pm 17,4 (16,39) ^b	129,3 \pm 19,3(14,90) ^a	141,1 \pm 27,0 (19,11) ^a
FR	36 \pm 8,0 (22,22) ^a	22,73 \pm 7,13(31,38) ^b	35,3 \pm 6,2 (17,45) ^a
PASS	130,5 \pm 13,6 (10,42)	128,2 \pm 17,4(13,60)	125,6 \pm 19,4 (15,48)

FC= frequência cardíaca; bpm= batimentos cardíacos por minuto; FR= frequência respiratória; mrm= movimentos respiratórios por minuto; PASS=pressão arterial sistêmica sistólica; mmHg= milímetro de mercúrio; X=média; DP=desvio padrão; CV%=coeficiente de variação.

Como o critério de inclusão os animais não poderiam ter arritmia para não comprometer a análise do ventrículo, sendo assim, apenas foram observadas alterações de sobrecarga. As alterações foram apenas observadas em 3 animais do estágio C, sendo que um apresentou sobrecarga atrial e ventricular esquerda, outro apresentou sobrecarga ventricular esquerda e o último apresentou sobrecarga atrial direita e esquerda.

A análise ecocardiográfica envolveu a avaliação de variáveis medidas no ventrículo e átrio esquerdo, assim como avaliação de indicadores de função sistólica e diastólica do VE. Em relação ao VD foram também avaliados índices de função sistólica. A média, desvio padrão e coeficiente de variação dos parâmetros do ventrículo esquerdo estão apresentados nas tabelas 3 e 4, e as médias foram comparadas entre o grupo controle e os estágios B2 e C da DVDCM. Em relação as medidas de AE e VE e função sistólica do VE, foram obtidos os seguintes resultados:

- O AE apresentou média maior no estágio C em relação ao GC ($p<0,05$) e em relação ao estágio B2 ($p<0,05$).
- A medida da aorta apresentou média maior no GC em relação ao estágio B2 ($p<0,05$). Entre os estágios B2 e C, a medida da aorta se comportou de forma semelhante.
- A relação AE/Ao do GC apresentou média menor que o estágio B2 ($p<0,05$), e este menor que o estágio C ($p<0,05$).
- A velocidade da IM e o gradiente de pressão entre o AE/VE foram semelhantes entre os estágios d DVDCM (B2 e C).
- O gradiente de pressão do fluxo aórtico apresentou média maior no grupo controle em relação ao estágio B2 ($p<0,01$) e em relação ao estágio C ($p<0,01$). Entre os estágios da DVDCM as médias se comportaram de forma semelhante.
- As médias de PLVE e SIV em ambos os momentos do ciclo cardíaco (sístole e diástole), foram semelhantes entre todos os grupos.
- O DIVEd apresentou média menor no estágio B2 em relação ao GC ($p<0,05$) e em relação ao estágio C ($p<0,01$).
- O DIVEs apresentou média menor no estágio B2 em relação ao GC ($p<0,01$) e em relação ao estágio C ($p<0,01$).
- O VSFVE, apresentou média menor no estágio B2 em relação ao GC ($p<0,01$) e em relação ao estágio C ($p<0,01$).
- O VDFVE apresentou média menor no estágio B2 em relação ao estágio C ($p<0,05$). O GC se comportou de forma semelhante aos dois estágios (B2 e C)
- A fração de encurtamento e a fração de ejeção, apresentaram médias maiores no estágio B2 em relação ao GC ($p<0,01$). No estágio C, estas médias se apresentaram semelhantes tanto ao estágio B2 quanto ao GC.

Tabela 3- Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação dos parâmetros ecodopplercardiográficos do ventrículo esquerdo avaliadas em cães acometidos com DVDCM em diferentes estágios (B2 e C), segundo Atkins et al. (2009) e do grupo controle. (continua)

Medidas Eco VE	Grupo Controle X \pm DP (CV%)	Estágio B2 X \pm DP (CV%)	Estágio C X \pm DP (CV%)
AE (cm)	1,98 \pm 0,25 (12,65) ^a	2,02 \pm 0,40 (19,87) ^a	2,73 \pm 0,54 (19,83) ^b
Ao (cm)	1,75 \pm 0,21 (11,80) ^a	1,36 \pm 0,27 (19,69) ^b	1,39 \pm 0,28 (19,87) ^b
AE:Ao	1,14 \pm 0,14 (12,18) ^a	1,49 \pm 0,16 (10,87) ^b	1,96 \pm 0,16 (8,17) ^b
IM	ausente	480,40 \pm 130,86 (27,24)	559,50 \pm 56,4 (10,08)

“Tabela 3. Continuação”

GrP AE/VE	ausente	97,94 ± 50,13 (51,18)	126,40 ± 25,64 (20,29)
VAomax	118,30 ± 17,84 (15,08)	107,53 ± 15,28 (14,21)	101,07 ± 9,75 (9,65)
GrPAo	5,08 ± 2,64 (51,96) ^a	4,73 ± 1,34 (28,34) ^b	4,12 ± 0,78 (18,91) ^b
SIVd (mm)	7,4 ± 0,15 (20,98)	6,54 ± 1,36 (20,83)	6,93 ± 2,07 (29,85)
SIVs (mm)	10,0 ± 0,20 (20,51)	10,71 ± 1,58 (14,76)	12,98 ± 3,33 (25,67)
PLVEd (mm)	7,1 ± 0,13 (18,07)	6,40 ± 1,20 (18,70)	7,37 ± 1,57 (21,39)
PLVEs (mm)	11,1 ± 0,16 (14,46)	10,82 ± 1,72 (15,91)	11,4 ± 1,96 (17,21)
DIVEd (mm)	32,6 ± 0,34 (10,59) ^a	26,17 ± 4,89 (18,69) ^b	37,33 ± 7,26 (19,45) ^a
DIVEs (mm)	19,3 ± 0,27 (13,89) ^a	13,39 ± 2,90 (21,70) ^b	19,87 ± 5,03 (25,31) ^a
VSFVE	11,92 ± 4,18 (35,06) ^a	4,90 ± 2,72 (55,42) ^b	13,82 ± 8,21 (59,40) ^a
VDFVE	42,88 ± 11,34 (26,45) ^{ab}	30,97 ± 22,98 (74,19) ^a	57,88 ± 31,36 (54,19) ^b
FE (%)	40,82 ± 4,36 (10,68) ^a	48,78 ± 6,51 (13,35) ^b	47,14 ± 5,66 (12,01) ^{ab}
Fej (%)	72,62 ± 5,26 (7,25) ^a	81,36 ± 6,20 (7,62) ^b	78,78 ± 6,06 (7,69) ^{ab}

AE: diâmetro do átrio esquerdo; Ao: diâmetro da aorta; AE/Ao: relação átrio esquerdo/ aorta); IM: velocidade da insuficiência mitral; GrP AENE: gradiente de pressão entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo; VAomax: velocidade máxima do pico do fluxo aórtico; GrPAo: gradiente de pressão válvula aórtica; SIVd: espessura do septo interventricular na diástole; SIVs: espessura do septo interventricular na sístole; PLVEd: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; PLVEs: espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole; DIVEd: diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole, DIVEs: diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo. FE: fração de encurtamento; Fej: fração de ejeção; X=média; DP=desvio padrão; CV%=coeficiente de variação. Nota: Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística significativa (p<0,05).

Em relação a função diastólica do VE, foram obtidos os seguintes resultados:

- A onda E do fluxo transmitral apresentou média maior no estágio C em relação ao GC (p<0,01) e em relação ao estágio B2 (p<0,01).
- A onda A do fluxo transmitral apresentou média maior no estágio C em relação ao GC (p<0,05). No estágio B2 a onda A se comportou de forma semelhante tanto ao GC, quanto ao estágio C.
- A relação E/A transmitral apresentou média maior no estágio C em relação ao estágio B2 (p<0,01).
- As médias do tempo de desaceleração da onda E foram semelhantes entre o estágio B2 e C. Esta análise não foi realizada no GC.

- A onda E do movimento do miocárdio apresentou média maior no GC em relação ao estágio B2 ($p<0,05$) e em relação ao estágio C ($p<0,05$).
- As médias da onda A do movimento do miocárdio foram semelhantes entre todos os grupos.
- A relação E/Em apresentou média maior no estágio C quando comparada ao
- Estágio B2 ($p<0,05$) e quando comparada ao GC ($p<0,01$). Da mesma forma, o estágio B2 apresentou relação E/Em maior que o GC ($p<0,01$).
- As médias do tempo de relaxamento isovolumétrico foram semelhantes entre os estágios da DVDCM (B2 e C). Esta análise não foi realizada no GC.
- A relação E/TRIV apresentou média maior no estágio C em relação ao estágio B2 ($p<0,05$). Esta relação não pode ser realizada no GC.

Tabela 4- Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação dos parâmetros ecodopplercardiográficos da função diastólica do ventrículo esquerdo avaliadas em cães acometidos com DVDCM em diferentes estágios (B2 e C), segundo Atkins et al. (2009) e do grupo controle.

Medidas Eco VE	Grupo Controle X \pm DP (CV%)	Estágio B2 X \pm DP (CV%)	Estágio C X \pm DP (CV%)
Onda E (cm/s)	78,84 \pm 18,18 (23,06) ^a	88,38 \pm 25,02 (28,31) ^a	135,94 \pm 29,97 (22,05) ^b
Onda A (cm/s)	58,82 \pm 17,91 (30,45) ^a	81,75 \pm 27,14 (33,20) ^{ab}	87,99 \pm 20,31 (23,09) ^b
Relação E/A	1,37 \pm 0,16 (12,04) ^{ab}	1,14 \pm 0,36 (31,50) ^a	1,63 \pm 0,56 (34,47) ^b
TDE	ausente	89,76 \pm 33,06 (36,84)	100,55 \pm 22,14 (22,02)
Onda Em (cm/s)	17,78 \pm 3,26 (18,37) ^a	10,11 \pm 3,40 (33,63) ^b	11,26 \pm 3,77 (33,53) ^b
Ondas Am (cm/s)	12,19 \pm 3,06 (25,11)	11,43 \pm 3,66 (32,04)	9,86 \pm 3,88 (39,38)
Relação E/Em	4,51 \pm 1,07 (23,83) ^a	9,30 \pm 2,30 (32,05) ^b	13,01 \pm 4,16 (31,99) ^c
TRIV (ms)	ausente	46,25 \pm 12,96 (28,05)	37,56 \pm 6,13 (16,31)
Relação E/TRIV	ausente	2,00 \pm 1,28 (64,01) ^a	3,73 \pm 1,08 (29,0) ^b

Onda E: velocidade da onda E de enchimento rápido do ventrículo esquerdo (em m/s); onda A: velocidade da onda A de contração atrial (em m/s); relação E/A: relação onda E/ onda A do fluxo transmitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E; Onda Em: onda Em de movimentação da parede lateral do ventrículo esquerdo; Onda Am: onda Am de movimentação da parede lateral do ventrículo esquerdo E/Em: relação entre a onda E do fluxo transmitral e onda Em de movimentação da parede lateral do ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E/TRIV: relação entre a onda E do fluxo transmitral e o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo; X=média; DP=desvio padrão; CV%=coeficiente de variação. Nota: Letras diferentes na mesma linha representam diferença estatística significativa ($p<0,05$).

Após a análise do ventrículo esquerdo, foi realizada a comparação das médias das variáveis do ventrículo direito entre o grupo controle e os estágios B2 e C da DVDCM, todos apresentados na tabela 5.

Tabela 5- Média, Desvio Padrão e Coeficiente de variação dos parâmetros ecodopplercardiográficos do ventrículo direito avaliadas em cães acometidos com DVDCM em diferentes estágios (B2 e C) segundo Atkins et al. (2009) e do grupo controle.

Medidas ECO VD	Grupo Controle X ± DP (CV%)	Estágio B2 X ± DP (CV%)	Estágio C X ± DP (CV%)
VPmáx (m/s)	127 ± 19,35 (15,24) ^a	90,84 ± 15,32 (16,87) ^b	88,13 ± 5,38 (6,11) ^b
GrPP	6,06 ± 3,00 (49,49) ^a	3,39 ± 1,11 (32,95) ^b	3,12 ± 0,38 (12,21) ^b
IT (m/s)	ausente	208,41 ± 76,38 (36,75)	260,62 ± 141,39 (54,25)
GrP ADFVD (mmHg)	ausente	18,96 ± 11,58 (61,09)	34,93 ± 33,35 (95,47)
PAPS	ausente	23,96 ± 11,58 (48,34) ^a	42,44 ± 33,27 (85,47) ^b
TAPSE (mm)	11,87 ± 3,22 (27,16)	13,11 ± 2,77 (21,13)	14,77 ± 2,60 (17,59)
Sm (m/s)	18,5 ± 3,76 (20,31)	15,01 ± 4,30 (28,65)	15,84 ± 5,43 (34,28)
ADFVD (mm)	3,37 ± 0,96 (28,72)	3,57 ± 1,78 (49,88)	4,22 ± 3,11 (73,82)
ASFVD (mm)	1,49 ± 0,46 (30,85)	2,30 ± 1,12 (53,29)	2,85 ± 2,61 (92,00)
FAC (%)	54,75 ± 14,57 (26,52) ^a	41,91 ± 8,62 (20,58) ^b	36,90 ± 9,75 (26,44) ¹⁾

VPmax: velocidade máxima do fluxo sistólico na artéria pulmonar (em m/s); GrPP: gradiente de pressão da válvula pulmonar; IT: velocidade da insuficiência de tricúspide; GrP ADND: gradiente de pressão entre o átrio direito e o ventrículo direito; PAPS: pressão sistólica do ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do anel valvar tricúspide ou *tricuspid annular plane systolic excursion*; onda Sm: velocidade de movimentação sistólica da região basal da parede posterior do ventrículo direito (em m/s); ADFVD: área diastólica final do ventrículo direito; ASFVD: área sistólica final do ventrículo direito; FAC: variação fracional de área ou *fractional area change* (em %); X=média; DP=desvio padrão; CV%=coeficiente de variação.

Na análise da velocidade máxima do fluxo da artéria pulmonar, foi observado que o GC apresentou média maior que o estágio B2 ($p<0,01$) e que o estágio C ($p<0,01$) da DVDCM, como apresentado na figura 17:

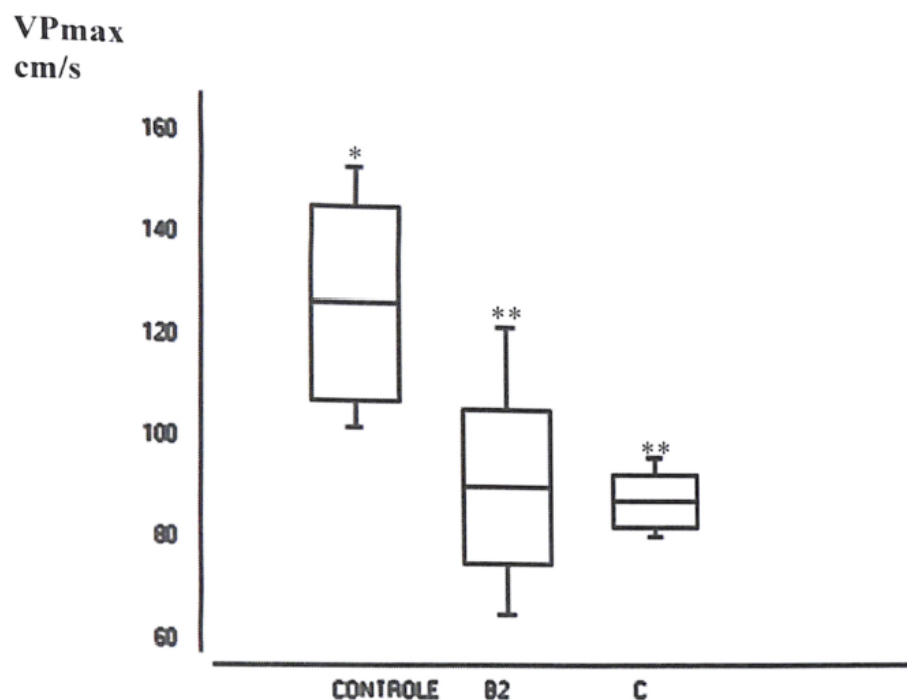


Figura 17- Comparação entre as médias da velocidade máxima do fluxo da artéria pulmonar entre o grupo controle, estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009).

Na avaliação do gradiente de pressão da artéria pulmonar, também foi observado que o GC apresentou média maior que o estágio B2 ($p < 0,01$) e que o estágio C ($p < 0,01$), como apresentado na figura 18:

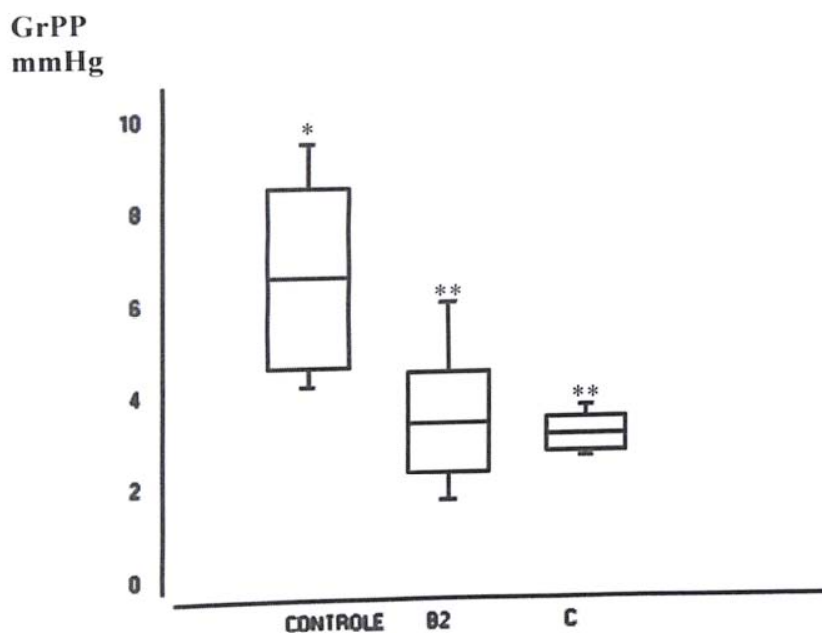


Figura 18- Comparação entre as médias do gradiente de pressão da artéria pulmonar entre o grupo controle, estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009).

Na presença de insuficiência valvar tricúspide, foi avaliado a velocidade da regurgitação tricuspídea e o gradiente de pressão entre o AD/VD (19 animais do estágio B2 e 8 animais do

estágio C) e ambos tiveram distribuição semelhante entre as médias, sem diferença entre os estágios da DVDCM (estágio B2 e C). Porém, na avaliação da pressão arterial sistólica pulmonar estimada foi observado média maior entre o estágio C e o estágio B2 da DVDCM ($p=0,05$), observado na figura 19:

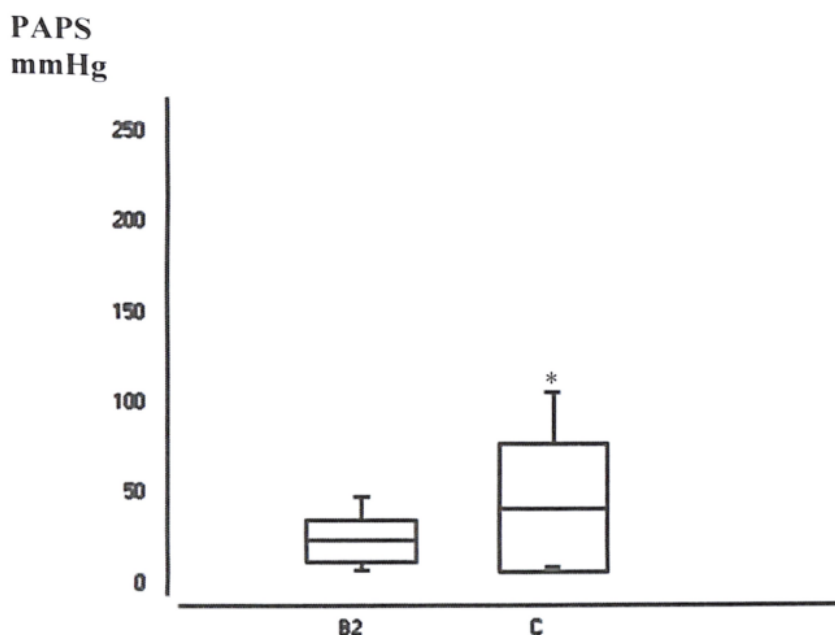


Figura 19- Comparação entre as médias da pressão arterial sistólica pulmonar estimada entre o estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009).

Como foi proposto pelo estudo foram avaliados parâmetros que indiquem a função ventricular direita, o TAPSE apresentou médias semelhantes entre o GC e os estágios da DVDCM, assim como a ADFVD, a ASFVD e a onda S do movimento do miocárdio na sístole.

Na avaliação do FAC, foi observado média maior no GC em relação ao estágio B2 ($p<0,01$) e em relação ao estágio C ($p<0,01$), como apresentado na figura 20:

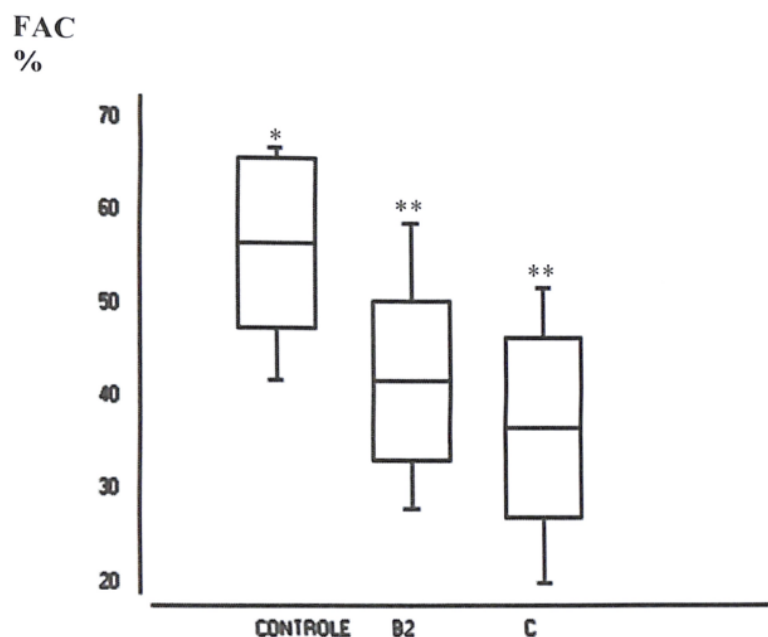


Figura 20- Comparação entre as médias da variação fracionai da área do ventrículo direito do grupo controle, estágio B2 e estágio C da DVDCM segundo (Atkins et al. 2009).

Com o objetivo de avaliar a influência dos parâmetros analisados no ventrículo esquerdo sobre os parâmetros analisadas do ventrículo direito foi realizada a correlação linear entre estes nos estágios B2 e C da DVDCM, e por último, do somatório dos animais independente do estágio da doença.

Iniciando a correlação entre os parâmetros do ventrículo direito com os parâmetros do ventrículo esquerdo nos animais do estágio B2 da DVDCM, foram obtidos os seguintes resultados:

- Correlação linear positiva moderada entre a PAPs e a velocidade da IM ($r=0,6717$; $p=0,0016$) (figura 21).
- Correlação linear positiva moderada entre a PAPs e o gradiente de pressão entre o AENE ($r=0,5438$; $p=0,0161$).
- Correlação linear positiva moderada entre a onda Sm do ventrículo direito com a onda Em do ventrículo esquerdo ($r=0,6168$; $p=0,0049$).
- Correlação linear positiva moderada entre e a onda Sm do ventrículo direito e a onda Am do ventrículo esquerdo ($r=0,5776$; $p=0,0096$).
- Demais variáveis do ventrículo direito não obtiveram correlação linear significativa com as outras variáveis do ventrículo esquerdo.

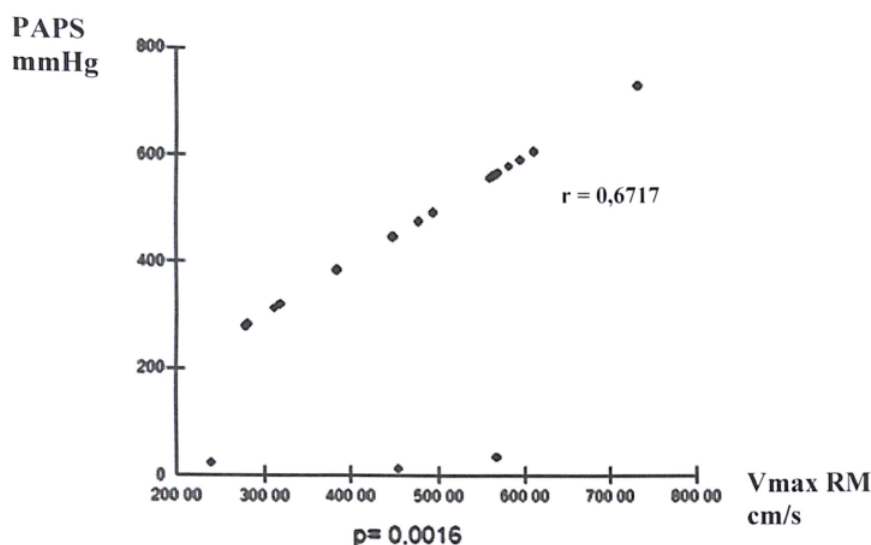


Figura 21- Diagrama de dispersão da correlação linear moderada da pressão arterial pulmonar sistólica estimada e a velocidade da regurgitação mitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio B2.

Na correlação entre os parâmetros do ventrículo direito com os parâmetros do ventrículo esquerdo nos animais do estágio C da DVDCM, foram obtidos os seguintes resultados:

- em relação ao FAC:

- Correlação linear negativa forte com onda E do fluxo transmitral ($r=-0,7521$; $p=0,0313$) (figura 22).
- Correlação linear negativa forte com a relação E/A ($r=-0,7949$; $p=0,0184$) (figura 23).
- Com as demais variáveis do VE o FAC não demonstrou correlação linear significativa.

- em relação à velocidade da IT, gradiente de pressão entre ADND e PAPs:

- Correlação linear positiva forte entre a velocidade de IT e a relação E/A ($r=0,724$; $p=0,0422$).
- Correlação linear positiva forte entre o gradiente de pressão entre o ADND com a relação E/A ($r=0,7518$; $p=0,0314$).
- Correlação linear positiva forte entre a PAPs e a relação E/A ($r=0,7623$; $p=0,0278$) (figura 24).
- Demais variáveis do ventrículo esquerdo não demonstraram correlação linear significativa com a velocidade da IT, o gradiente de pressão ADND e a PAPs.

- em relação ao TAPSE:

- Correlação linear negativa forte com a velocidade da IM ($r=-0,803$; $p=0,0164$) (figura 25).
- Correlação linear negativa forte com o gradiente de pressão entre o AENE ($r=0,7892$; $p=0,0198$).
- Com demais variáveis do ventrículo esquerdo o TAPSE não demonstrou correlação linear significativa.

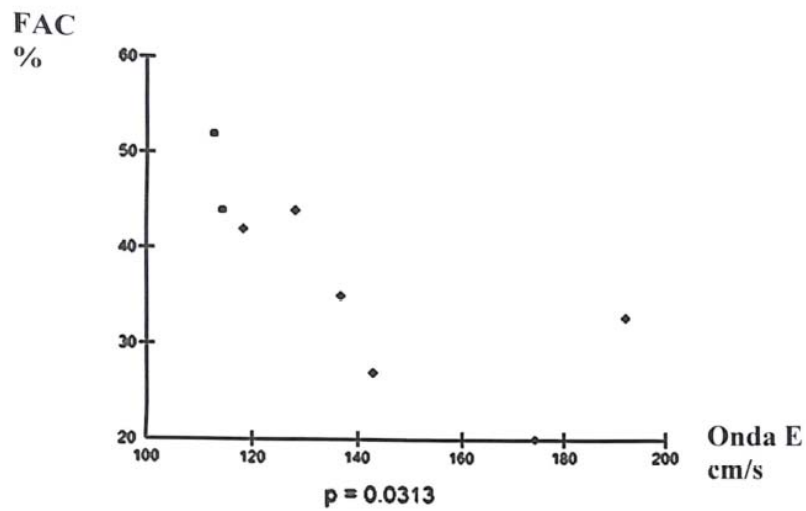


Figura 22- Diagrama de dispersão da correlação linear negativa forte do FAC e a velocidade da onda E do fluxo transmitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.

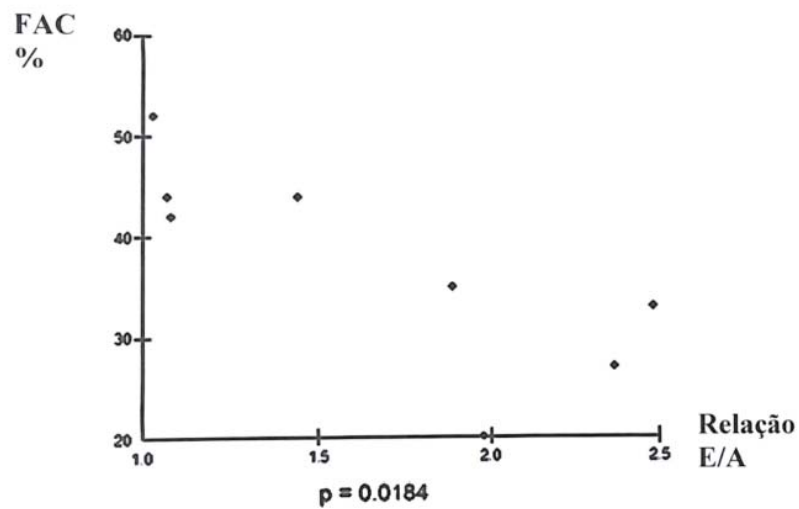


Figura 23- Diagrama de dispersão da correlação linear negativa forte do FAC e a relação E/A do fluxo transmitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.

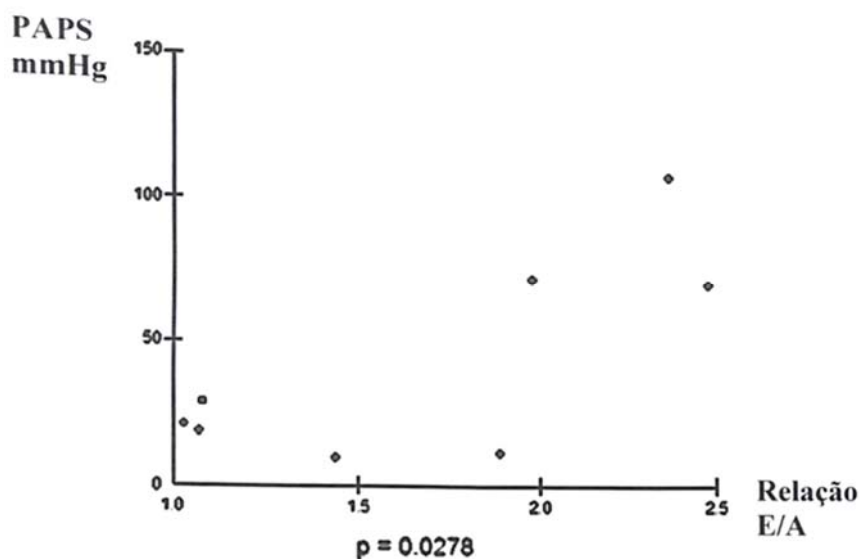


Figura 24- Diagrama de dispersão da correlação linear positiva forte da pressão arterial pulmonar sistólica estimada e a relação E/A do fluxo transmitral do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.

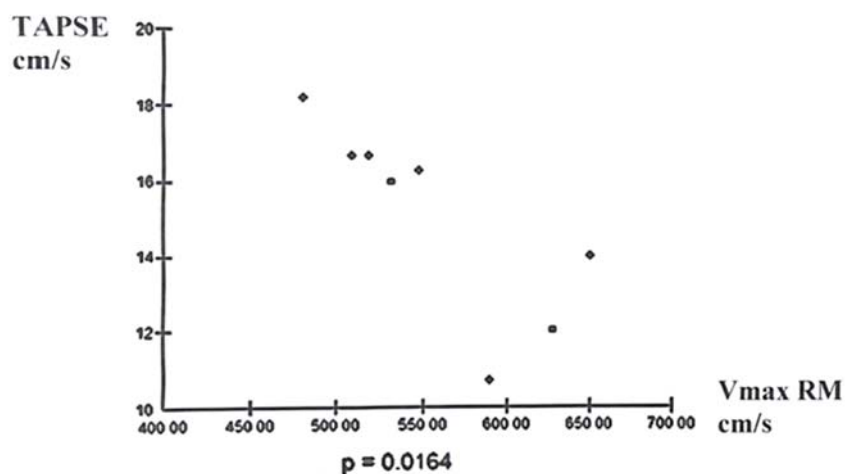


Figura 25- Diagrama de dispersão da correlação linear forte do TAPSE e a velocidade da insuficiência mitral em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral em estágio C.

Após a correlação dentro de cada estágio da DVDCM, os animais foram somados e os parâmetros do ventrículo direito de todos os animais do estudo foram correlacionados com os respectivos parâmetros do ventrículo esquerdo, obtendo os seguintes resultados:

- em relação à ADFVD e a ASFVD:

- Correlação linear positiva fraca entre ADFVD e o VDFVE ($r=0,4755$; $p=0,0068$). Demais variáveis do ventrículo esquerdo não apresentaram correlação linear com ADFVD.
- Correlação linear positiva moderada entre a ASFVD e o VDFVE ($r=0,5294$; $p=0,0022$).
- Correlação linear positiva fraca entre a ASFVD com a relação E/A ($r=0,3695$; $p=0,0407$).

- Com demais variáveis do VE não foi obtido correlação linear com a ADFVD e a ASFVD.

- em relação ao FAC:

- Correlação linear negativa fraca com o VDFVE ($r=-0,3968$; $p=0,0404$), sendo este parâmetro do VE o único que apresentou correlação linear significativa com o FAC.

- em relação à velocidade da IT:

- Correlação linear positiva moderada com o VDFVE ($r=0,5209$; $p=0,0053$).
- Correlação linear positiva moderada com a onda E do fluxo transmitral ($r=0,5358$; $p=0,0039$).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/A ($r=0,5096$; $p=0,0066$) (figura 26).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/Em ($r=0,4502$; $p=0,0184$).
- Demais variáveis do ventrículo esquerdo não apresentaram correlação linear significativa com a velocidade da IT.

- em relação ao gradiente de pressão entre o ADND:

- Correlação linear positiva moderada com o VDFVE ($r=0,5517$; $p=0,0028$).
- Correlação linear positiva moderada com a onda E do fluxo transmitral ($r=0,5481$; $p=0,0031$).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/A ($r=0,5792$; $p=0,0015$).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/TRIV ($r=0,4173$; $p=0,0379$).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/Em ($r=0,5257$; $p=0,0048$).

- em relação à PAPs estimada:

- Correlação linear positiva moderada com o VDFVE ($r=0,5728$; $p=0,0018$).
- Correlação linear positiva moderada com a onda E do fluxo transmitral, ($r=0,5721$; $p=0,0018$).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/A ($r=0,5996$; $p=0,0009$) (figura 27).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/TRIV ($r=0,4469$; $p=0,025$).
- Correlação linear positiva moderada com a relação E/Em ($r=0,5222$; $p=0,0052$).

A onda S do movimento miocárdico na sístole do ventrículo direito apresentou correlação positiva moderada com a onda E do movimento miocárdico do ventrículo esquerdo na diástole ($r=0,5496$; $p=0,003$).

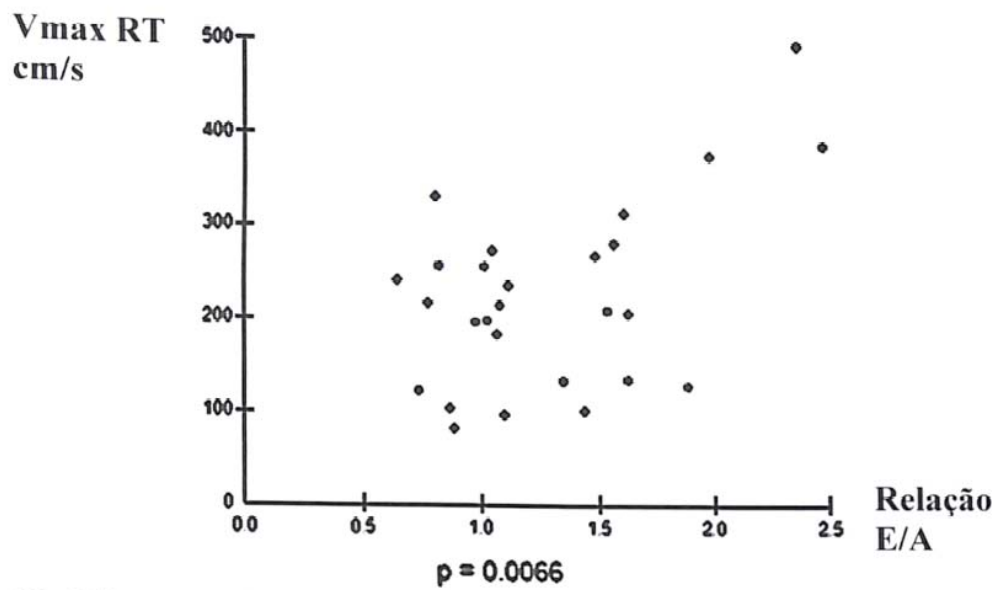


Figura 26- Diagrama de dispersão da correlação da velocidade da insuficiência valvar tricúspide e a relação E/A do ventrículo esquerdo em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral.

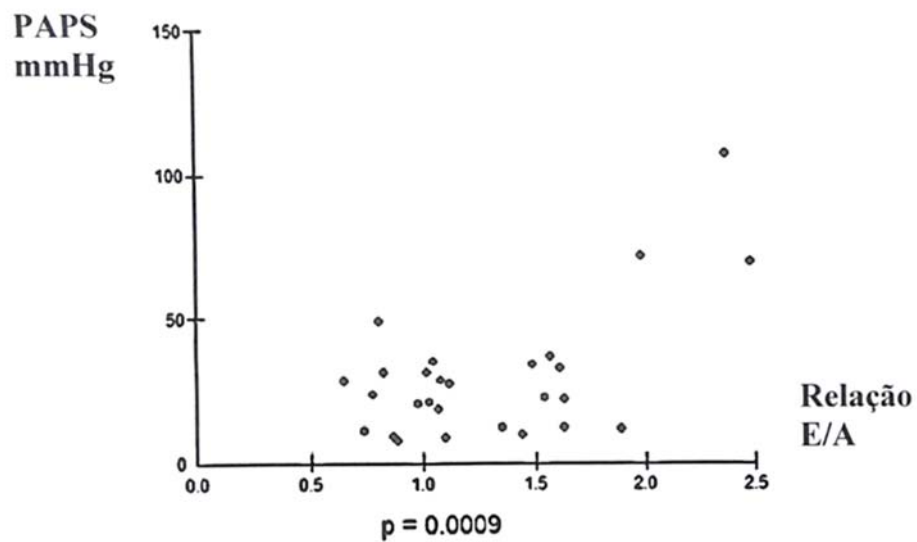


Figura 27- Diagrama de dispersão da correlação da pressão arterial sistólica pulmonar estimada e a relação E/A do fluxo transmitral em cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral.

5 DISCUSSÃO

Foram avaliados 31 cães com doença valvar degenerativa crônica de mitral no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias, do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Perante a rotina de atendimentos do referido setor, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016, na qual 115 animais foram diagnosticados com DVDCM, o total de animais incluídos no estudo é reflexo dos critérios de inclusão, pois muitos animais apresentavam doenças concomitantes ou já estavam em tratamento, o que poderia influenciar nas análises realizadas. Existiram ainda, animais que apresentavam a doença porém sem repercussão hemodinâmica (estágio B1).

Foi observado maior prevalência de animais em estágio B2 (22/31), e este achado pode ser justificado pelos animais serem encaminhados para o serviço de cardiologia para avaliação pré-operatória, e assim, estágios precoces da DVDCM, sem alterações clínicas ainda perceptíveis pelos tutores, como o B2, são diagnosticados causalmente com maior frequência. Já os pacientes em estágio C, se apresentaram em menor número (9/31), o que era esperado, uma vez que a maioria dos cães triados em estágio C já se encontravam em tratamento e por isso não foram incluídos no estudo. Acredita-se que muitos animais em estágio C já se encontravam em tratamento, por consequência de estudos prévios que recomendam o tratamento para estágios mais precoces da doença, como B2 (ATKINS et al, 2009). Além disso, por se tratarem de animais idosos, a presença de comorbidades acabou por enquadrá-los nos critérios de exclusão.

Os animais foram divididos em três faixas etárias: 7-10 anos, 10-15 anos e > 15 anos, pois de acordo com proposto por Epstein et al. (2005), os cães passam a se tornar idosos quando completam de 75-80% do seu tempo estimado de vida. Como a amostra estudada foi de cães de pequeno porte cujo o tempo médio de vida é de 13 a 14 anos, estes entram na faixa de idosos a partir dos 11 anos de vida, em média. Os animais do estudo apresentaram maior concentração na faixa de 10-15 anos, sendo este resultado também repetido no estágio B2. Este achado vai de encontro com os dados de literatura já publicado sobre a doença, que costuma ter início após os 6 anos de vida (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; PARKER; KILROY-GLYNN, 2012), porém cães entre 8 a 11 anos são mais acometidos (FOX, 2012, AUPPERLE; DISATIAN, 2012; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014). A ausência de animais com idade maior ou igual a 15 anos no estágio C, ressalta que animais com quadros congestivos, tendem a desenvolver consequências sistêmicas que reduzem a sua expectativa de vida (EPSTEIN et al, 2005).

Quando analisados a frequência da doença de acordo com o gênero, foi observado que as fêmeas foram mais acometidas que machos, principalmente no estágio B2, apesar dos machos serem frequentemente relatados com maior predisposição ao desenvolvimento da DVDCM do que fêmeas (ATKINS et al, 2009; BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; AUPPERLE; DISATIAN, 2012; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014). A maior frequência de fêmeas neste estudo pode ser atribuída a grande procura do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário para realização de avaliações pré-operatórias para mastectômicas. Sendo assim, a DVDCM é diagnosticada casualmente sem apresentação clínica, em animais em estágio B2. Apesar da literatura relatar maior prevalência em machos que em fêmeas, a amostra reduzida dos animais em estágio C não permitiu que o estudo evidenciasse esta maior ocorrência do gênero (BORGARELLI et al, 2008; TIDHOLM et al, 2015).

Em relação as raças, o poodle e os animais sem raça definida foram mais acometidos pela DVDCM. Apesar de ser uma doença com predisposição genética e consequentemente mais esperada em raças puras, a miscigenação indiscriminada por parte dos tutores, vem transformando os cães sem raça definida, reconhecidos popularmente no passado como animais

“mais resistentes”, em animais suscetíveis às doenças de origem genética. Deve-se considerar que a raça poodle no Brasil tem ampla distribuição (BELERENIAN; MUCHA; CAMACHO, 2003), diferente de outros países, fato que talvez a deixe fora da lista de raças mais acometidas em alguns estudos (ATKINS et al, 2009). Já em relação aos SRD, sua alta ocorrência, pode ser atribuída ao perfil sócio econômico das comunidades ao entorno do Hospital Veterinário. As demais raças mantiveram o padrão esperado na doença, ou seja, ocorrência em raças de pequeno porte (ATKINS et al, 2009; WOLF et al., 2013; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014), e provavelmente a amostra reduzida não permitiu que nenhuma delas sobressaísse como mais acometida.

Quando avaliado o peso, observando o coeficiente de variação notou-se que a amostra apresentava diversidade em seus resultados. Este achado reflete o fato de terem sido incluídos animais de diferentes pesos (3 ± 20 kg), pois a amostra estudada foi composta de cães de pequeno a médio porte, sendo estes mais comumente acometidos pela DVDCM (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; MANGKLABRUCKS; SURACHETPONG, 2014). Parte desta alta variabilidade pode ser atribuída à inclusão dos cães sem raça definida.

Na avaliação dos sinais clínicos, dentre cianose, dispneia, cansaço fácil e tosse, esta última foi o principal achado clínico relatado pelos tutores independente do estágio da DVDCM (26/31). Destaca-se que a tosse dentre todos é considerada o sinal mais frequente (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; GARNCARZ et al, 2013), e nos casos onde a congestão está presente aparecem outros sinais comuns a ICC como cianose e dispneia (CHETBOUL et al., 2009). Segundo Ferasin et al (2013), a tosse não está apenas associada a insuficiência cardíaca congestiva em cães com DVDCM, e sim, as alterações observadas na radiografia em relação ao aumento do átrio esquerdo, o que reflete a presença deste achado nos animais de ambos os grupos do presente estudo.

Nos animais do estágio C, estiveram presentes todos os sinais clínicos esperados em animais com congestão por ICC, como: tosse, cansaço fácil, dispneia e cianose. Ressalta-se que dois animais em seu histórico não foram relatados com cansaço fácil, contudo este sinal apresenta caráter subjetivo podendo estar presente e, porém, não percebido a avaliação do tutor (FOX, 1993). A presença dos demais sinais, era esperado em animais deste estágio, contudo diferentes estudos referem que na presença de edema pulmonar, os quadros de dispneia e taquipneia são mais frequentes do que a presença da tosse (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; FERASIN et al 2013), fato este que vai em desconformidade com os achados do presente estudo. Acredita-se que isto possa estar relacionado ao “n” amostral ou que de fato o aumento atrial esquerdo nunca deixe de contribuir para a manifestação clínica com a tosse.

Na avaliação do exame físico, em relação a frequência cardíaca foi observado diferença significativa entre o controle e os animais acometidos com DVDCM. Este achado era esperado por conta da estimulação ao sistema nervoso simpático e ativação SRAA (OYAMA; LEVY, 2009; OYAMA, 2009), além da diminuição da estimulação parassimpática que reduz os efeitos inibitórios no nó sinusal (MORAIS, 2005). Observou-se também tendência da FC dos animais do estágio C em apresentar valores superiores quando comparados com o estágio B2, apesar de não ter sido comprovado estatisticamente. Acredita-se que este achado esteja relacionado ao fato de estágios mais avançados da doença desencadearem maior ativação dos mecanismos neuro-humorais que resultam em ativação simpática, representado no presente estudo por valores de FC mais elevados no estágio C quando comparados aos demais grupos (HÄGGSTRÖM et al, 1997).

Quando analisada a frequência respiratória em cães com DVDCM, foi notado em animais do estágio C, valores maiores do que os apresentados no grupo de estágio B2. Este resultado reflete o que é esperado em quadros congestivos, uma vez que o aumento deste parâmetro ocorre como tentativa de aumentar a oxigenação que é comprometida em quadros de edema pulmonar (GUYTON; LINDSEY, 1959; SCHÖBER et al, 2010).

Sabe-se que a frequência respiratória e o padrão respiratório são bem conhecidos na identificação de ICC e a FR está intimamente correlacionada com o edema pulmonar (GUYTON; LINDSEY, 1959). Na medicina veterinária em estudo conduzido por Schober et al (2010) a frequência respiratória se mostrou mais sensível a diversas variáveis ecodopplercardiográficas e obteve um valor de corte de 41 mm para a detecção de ICC com alta precisão (sensibilidade e especificidade entre 92 e 100%).

Apesar da diferença dos resultados apresentados entre os estágios B2 e C, quando a frequência respiratória dos animais destes estágios foi comparada ao grupo controle, um achado interessante e curioso foi observado. Animais do estágio B2 possuíam média da FR menor significativamente que o grupo controle e os animais do estágio C apresentavam média de comportamento semelhante ao GC. Uma possível justificativa para este curioso achado, onde animais hígidos apresentaram FR maior ou igual a animais doentes, está no fato de que o grupo controle foi composto por animais jovens (idade entre 2 a 5 anos), da raça beagle que mesmo com a devida aclimação poderiam apresentar como resposta a manipulação quadros de agitação que se refletiu em aumento da FR. Esta justificativa poderia suscitar o questionamento de porque esta agitação não haveria se refletido também na FC? A resposta pode ser encontrada ao se analisar a média da FC do próprio grupo controle na qual percebe-se que esta média está dentro do esperado quando comparada a estudo de FC com beagles em contenção física e não em repouso de fato (HANTON; RABEMAMPIANINA, 2006).

A pressão arterial não apresentou diferença significativa entre os estágios B2 e C, como também não foi diferente entre estes estágios e o grupo controle. Mais uma vez, obteve-se resultado esperado considerando que em animais com repercussão hemodinâmica por doença cardíaca, como a DVDCM (estágio B2) ou em animais já em evolução para ICC (estágio C) a ativação dos mecanismos compensatórios neuro-humorais diante da redução do débito cardíaco faça com que a pressão arterial se mantenha em valores dentro da normalidade (HÄGGSTRÖM et al, 1997). A hipotensão será encontrada apenas caso: 1) haja efeito de fármacos que possam reduzir a pressão arterial; 2) haja presença de arritmias; ou 3) o animal se encontre em evolução da doença cardíaca, não conseguindo manter o débito cardíaco (HÄGGSTRÖM, 2010). Estas situações não se enquadram no presente estudo, pois nenhum dos animais estavam sob efeito de medicações hipotensoras, nem apresentando arritmias, exceto as que são consideradas fisiológicas para a espécie e estavam com o primeiro diagnóstico da DVDCM, não havendo tempo de evolução suficiente para apresentar sinais de baixo débito cardíaco como em estágios mais avançados.

O eletrocardiograma foi utilizado no estudo como critério de exclusão, pois a presença de arritmias poderia influenciar na análise ecodopplercardiográfica. Embora tenha sido encontrado sobrecarga de câmaras em 3 animais do estudo em estágio C, este exame não é sensível para avaliar e confirmar aumentos atriais e ventriculares (TILLEY, 1992).

Como critério para inclusão no estudo os animais deveriam apresentar a degeneração da valva mitral associado ao aumento atrial esquerdo na presença ou ausência de congestão. Este critério teve como objetivo triar os animais que apresentavam repercussão hemodinâmica da DVDCM e assim, já poderiam de alguma forma, também apresentar repercussão na função do ventrículo direito.

Os maiores valores de AE observados em estágio C quando comparados a B2, está associado ao processo de evolução da DVDCM. O AE sofre sobrecarga volumétrica em função da insuficiência valvar associada a progressiva fibrose mitral, como também da ativação dos mecanismos neuro-humorais diante da queda do débito cardíaco (SARGENT et al, 2014). Quando comparados o GC e o estágio B2, foi percebido médias maiores no estágio B2, mas a diferença não foi comprovada estatisticamente, e neste caso particularmente pode estar associado a variabilidade do peso e porte dos animais do estágio B2, que faz com que as medidas de câmaras cardíacas sejam também variadas (BOON, 2011).

A relação AE/Ao se comportou de forma semelhante ao AE, ou seja, quanto mais avançado o estágio da doença maior a média, entretanto a diferença entre médias só foi comprovada entre o GC e os estágios da DVDCM (B2 e C). Esta relação é um índice utilizado para minimizar o erro determinado pela variação de peso e porte dos animais, reforçando o parâmetro de aumento do AE como indicador de evolução da DVDCM, parâmetro este já determinado com forte valor preditivo na ocorrência de ICC (SCHOBER et al, 2010) e na expectativa de vida do paciente (BORGARELLI et al, 2008).

As medidas de parede do VE (PLVE e SIV) em sístole e diástole, se comportaram de forma semelhante entre os grupos, o que seria esperado, pois dificilmente ocorre mudança em ambas a não ser em casos mais avançados de remodelamento do miocárdio (PONTES; LEÃES, 2004), além de também sofrer influência pelo peso e porte do animal (BOON, 2011).

Os diâmetros internos do VE em diástole e sístole, como também os volumes finais em diástole e sístole, não devem ser avaliados isoladamente pelo mesmo motivo de influência do peso e porte dos animais. Entretanto, os resultados apresentados não podem ser ignorados pelo comportamento tão bem enquadrados na evolução da doença. Como as frações de ejeção e encurtamento consistem exatamente da relação entre estes, a análise global destes parâmetros foi preferida.

No estágio B2, percebe-se que o ventrículo esquerdo apresenta médias de diâmetros internos e volumes menores quando comparadas ao grupo controle, sugerindo que mesmo sob influência da variabilidade do peso o estado hiperdinâmico compensatório característico desta fase da doença pode ser evidenciado. Este fato pode ser confirmado no momento em que se analisa as frações de encurtamento e ejeção, indicando que o miocárdio diante dos estímulos de compensação encontra-se em incremento de sua função sistólica (CHETBOUL; TISSIER, 2012).

Continuando a análise do estágio B2 para o C, o que pode parecer “retorno” à normalidade, em função dos valores semelhantes ao GC, na verdade deve ser interpretado como sobrecarga volumétrica do VE, característico desta fase (PONTES; LEÃES, 2004). Os resultados apresentam o VE com diâmetros e volumes maiores, sugerindo que a câmara está sendo exposta à congestão, entretanto, o grau de excessivo estiramento das fibras miocárdicas pelo aumento da pré-carga não está sendo traduzido em aumento da função sistólica, fazendo com que o volume e o diâmetro ao final da sístole também estejam aumentados.

Na função diastólica do VE, o maior pico da onda E observado no estágio C em comparação ao estágio B2 e ao grupo controle, traduz a maior velocidade do fluxo transmitral na fase de enchimento rápido na diástole ventricular neste estágio. A interpretação deste achado envolve causa multifatorial, como aumento da pressão atrial esquerda e consequente aumento da pré-carga, alteração do relaxamento e da pressão sistólica do VE, maior sucção ventricular, frequência cardíaca e função atrial (CHOONG, et al, 1988). Como já citado anteriormente, entende-se que a análise dos parâmetros dos animais em estágio C demonstre que esteja ocorrendo a evolução da doença, com exposição a sobrecarga volumétrica já influenciando na resposta sistólica sem, entretanto, caracterizar disfunção (OMMEN et al, 2000; SCHOBER et al, 2010; KIM; PARK, 2015; TOALDO et al, 2016). Contudo, a velocidade da onda E transmitral como parâmetro de aumento de pressão do AE é limitante, pois reflete apenas a diferença de pressão entre o AE e o VE, e a onda E sozinha não é informação suficiente para concluir que a pressão do AE esteja elevada (OMMEN et al, 2000).

A tendência de aumento do pico da velocidade da onda A observado do GC para o estágio B2 e deste para o estágio C, considerando ser a velocidade do fluxo determinada pela contração atrial, pode ser interpretada como o aumento da pressão intra-atrial gerando contração atrial mais potente desta câmara. Entretanto, apesar de maior no estágio C quando comparado ao B2, esta diferença não foi comprovada. Pode-se inferir que, apesar de pressões intra-atriais

maiores no estágio C, o AE possivelmente demonstra sinais de disfunção sistólica (KIM; PARK, 2015).

A relação E/A do fluxo transmitral próximo a um no estágio B2, teve na sua composição a influência principalmente do aumento da onda A, por motivos já discutidos anteriormente. Entretanto, não se pode descartar que neste estágio o aumento da pressão atrial, ocasionando maior diferença de pressão entre câmaras, poderia iniciar um aumento da onda E, mas este aumento não acontece por início de déficit de relaxamento ventricular (SCHOBER et al, 2010; KIM; PARK, 2015; TOALDO et al, 2016). No estágio C, o aumento da relação E/A que poderia ser interpretada como uma relação normal pode ser enquadrado em classificação descrita como "pseudonormal" (OMMEN et al, 2000; KIM; PARK, 2015). Na partição de seus componentes percebe-se que este aumento se deveu principalmente ao aumento da onda E, traduzindo maior diferença de pressão entre VE e AE pelo aumento da pressão intra-atrial, agora de fato muito aumentada. Neste momento, entende-se que esta congestão atrial não se reflete em contração mais efetiva desta câmara por provavelmente estar entrando em disfunção sistólica (WHALLEY et al, 2002).

O maior TDE no estágio C em relação ao B2 se manteve dentro dos valores de referência (BOON, 2011), e a diferença entre eles não foi comprovada. Altas diferenças pressóricas entre o AE e VE, determinadas pelo processo congestivo, influenciarão no aumento da onda E, entretanto, o tempo de desaceleração desta onda por mais alto que seja o seu pico estará dentro de valores normais por influência da gradativa perda da função sistólica, determinando volumes sistólicos finais cada vez maiores (OYAMA et al, 2004).

A menor onda Em no estágio B2 e C em relação ao GC, se traduz na disfunção diastólica, na qual o movimento do miocárdio diminui, seja pelo padrão de relaxamento alterado no estágio B2 ou pelo padrão "pseudonormal" no estágio C, ambos percebidos no fluxo transmitral (SCHOBER et al, 2010).

O aumento significativo apresentado na relação E/Em do GC para o estágio B2 e deste para o estágio C, confirma a evolução da disfunção diastólica. No estágio B2, percebe-se que o aumento da relação se deve principalmente a redução do movimento do miocárdio durante a fase de enchimento da diástole ventricular, ratificando a já discutida redução do relaxamento em função do estado hiperdinâmico. Quando analisada a relação E/Em no estágio C, percebe-se que o aumento da relação se deve ao expressivo aumento da onda E do fluxo transmitral, ratificando o já discutido estado congestivo, ou seja, o significativo aumento de pré-carga, sem, no entanto, repercutir em movimentação miocárdica na fase de enchimento. A combinação de uma onda E alta e uma onda Em diminuída, indica pressão diastólica elevada do VE e é expressa como uma relação E/Em aumentada (OYAMA et al, 2004).

O TRIV foi avaliado apenas nos animais que apresentavam a DVDCM, esta variável também é influenciada por diversos fatores, incluindo pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca e idade (MYRENG; OTTO, 1990). Esta variável sendo avaliada de forma isolada não apresentou diferença entre grupos, mas no estágio C mostrou tendência a diminuição. Quando relacionado com a onda E transmitral (E/TRIV) foi visto valor maior da relação nos animais em estágio C, em função da associação do aumento da onda E com redução do TRIV. Este achado pode ser explicado pela redução do tempo de relaxamento isovolumétrico em função da alta diferença de pressão entre o AE e o VE, caracterizando o estado congestivo (APPLETON; HATLE; POPP, 1988; SCHOBER et al, 2010).

A DVDCM por aumento da pressão pós-capilar pulmonar pode trazer repercussões hemodinâmicas no leito arterial pulmonar e consequentemente no ventrículo direito (DELGADO et al, 2005). Nenhum dos animais do estudo apresentou degeneração valvar tricuspídea, que caracterizasse associação da doença esquerda e direita, portanto os achados ecodopplercardiográficos do VD foram relacionados a repercussão da doença esquerda.

Na avaliação das variáveis ecodopplercardiográficas do ventrículo direito, a diminuição da velocidade máxima e do gradiente de pressão da artéria pulmonar nos estágios B2 e C em relação ao GC, sugerem que já exista resistência contra a dinâmica de ejeção do ventrículo direito para a artéria pulmonar pela elevação da pressão pós-capilar mesmo em estágios menos avançados da DVDCM, na ausência de hipertensão pulmonar efetiva (DELGADO et al, 2005; KELLIHAN; STEPIEN, 2012).

A maior PAPs estimada no estágio C em relação ao estágio 82, ocorreu, pois com a evolução do processo congestivo há aumento da pressão pós-capilar, que de forma progressiva desenvolve o remodelamento do leito capilar arterial pulmonar e na presença do edema pulmonar leva a aumento da resistência arterial pulmonar e aumento da pressão pré-capilar (DELL'ITALIA, 2012). O cálculo da PAPs estimada envolve a velocidade de IT adicionada, de forma indexada, à congestão presente no AD (BOON, 2011). Por este motivo, quando a velocidade da IT e o gradiente de pressão ADND foram avaliados isoladamente, o comportamento semelhante encontrado se deu pela falta do fator de congestão do AD.

Estes parâmetros de fluxo do VD (PAPs, IT, GrP ADND) foram correlacionados com os parâmetros analisados do VE e no estágio 82, e a tendência a forte correlação positiva encontrada entre a PAPs e a velocidade da regurgitação mitral e seu gradiente pressórico sugere que quanto maior a insuficiência valvar mitral, maior o remodelamento do AE e consequentemente, maior o aumento da pressão intra-atrial, que se traduz em aumento da pressão pós-capilar (TIDHOLM et al, 2015). O estágio 82, se caracteriza como uma fase sem a presença de edema pulmonar, entretanto em muitas situações a alta velocidade do jato regurgitante faz com que o refluxo atinja áreas altas do AE, na entrada das veias pulmonares, o que pode acarretar a manifestação de sinais congestivos, e com isso acredita-se que nessas condições já comece a sobrecarregar o ventrículo e o átrio direito precocemente (GORDON; SAUNDERS; WESSELOWSKI, 2017).

Já no estágio C, a correlação positiva forte entre PAPs, IT e GrP e a relação E/ A do fluxo transmitral, que é um indicador de disfunção diastólica por aumento de pré-carga, reforça o entendimento de que animais em quadro congestivo estabelecido já em evolução para edema pulmonar, desenvolvam a hipertensão pulmonar secundária ao aumento da pressão venosa pós-capilar e da resistência vascular pulmonar. Esta HAP secundária se reflete dentro do VD sob forma de refluxo tricuspídeo (SCHOBER et al, 2010).

Na correlação dos animais com DVDCM independente do estágio da doença, a correlação positiva moderada da velocidade de IT, do GrP AD/VD e da PAPs com o VDFVE sugere que quanto maior a sobrecarga volumétrica do VE, ou seja, a pressão de enchimento do VE, maior é a regurgitação tricuspídea e consequentemente maior é a PAPs estimada (MEYER; SPILIMBERGO, 2015). Além disso, a correlação moderada positiva destes mesmos parâmetros de VD correlacionados com os parâmetros de função diastólica do VE (velocidade da onda E, relação E/ A, relação E/TRIV e a relação E/Em) sugere que quanto maior a pressão em AE, com diminuição função sistólica desta câmara e progressão do edema pulmonar, associado à disfunção diastólica do VE, contribua para o aumento da regurgitação tricuspídea e consequentemente aumento da PAPs estimada (FAGGIANO et al, 2007).

A semelhança entre as médias do TAPSE entre os grupos provavelmente ocorreu, pois o TAPSE é um dos métodos de avaliação da função sistólica do VD que considera o movimento do anel valvar tricuspídeo em direção ao ápice desta câmara. Sendo assim, este método pode refletir apenas a função das fibras longitudinais do VD, não evidenciando a real situação da função sistólica (ALSOOS; KHADDAM, 2015).

Entretanto, quando este parâmetro (TAPSE) foi correlacionado no estágio C da DVDCM com a velocidade da IM e com o seu GrP, a correlação negativa forte encontrada reforça a hipótese deste trabalho, pois quando há uma maior insuficiência valvar mitral, com consequente aumento da pressão venosa pulmonar, levando a remodelamento dos vasos e

aumento da resistência vascular pulmonar, começa a ocorrer sobrecarga ventricular direita secundária e este achado indica que quanto mais é observado aumento da velocidade da regurgitação pela válvula mitral, menor é o TAPSE (ALOIA et al, 2016).

A semelhança entre as médias da onda Sm entre os grupos, também pode ser explicada por se tratar de um método que avalia de forma pontual o miocárdio, assumindo que um único segmento representa a função global do VD. Considerando, a ação da interdependência ventricular, a função sistólica mesmo que alterada pode estar normal neste parâmetro pela participação da função sistólica do VE (KOSSAIFY, 2015; ALSOOS; KHADDAM, 2015; LANG et al., 2015).

A correlação positiva moderada encontrada entre a onda Sm do VD com a onda Em e a onda Am do VE nos animais do estágio B2, pode ser explicada pois ambos representam o movimento do miocárdio, e quando ocorre a disfunção diastólica do VE com diminuição da onda Em e Am, reflete na função sistólica do VD diminuindo a onda Sm. Esta correlação já foi observada entre a onda Sm e a onda Em e Am do VD (SERRES et al, 2006; TOALDO et al, 2016), porém não entre a função diastólica do VE com a função sistólica do VD na DVDCM.

O padrão de correlação encontrado entre a onda Sm do VD e as ondas do doppler tecidual do VE não foi observado no estágio C, o que pode ser explicado pelo fato desta correlação não ser fortemente linear associado ao pequeno “n” amostral do estágio C. Já quando considerados todos os animais do estudo independente do estágio da DVDCM, volta a ser encontrado a correlação moderada apenas com a onda Em do VE, reforçando que o menor movimento do miocárdio do VE no momento do enchimento rápido está associado ao menor movimento sistólico do miocárdio do VD.

A semelhança entre as médias da ADFVD e ASFVD entre os grupos, não permitiu a visualização do aumento desta câmara. Porém, quando os dados foram aplicados na fórmula do FAC, o maior FAC no GC em relação aos estágios da DVDCM sugere que com a doença e sua progressão ocorra perda da função sistólica do VD. Este método de análise traz informação global da função sistólica do VD e nos animais em estágio C embora não tenha sido observado diferença estatística para o estágio B2 mostrou uma tendência a redução do FAC.

A correlação positiva embora fraca teve alta significância ($p=0,0068$) entre a ADFVD com o VDFVE, quando considerados todos os animais do estudo. Este achado sugere que o aumento da área do VD na diástole está associado ao aumento do volume do VE também na diástole e este evento pode ser explicado pelo aumento da pressão diastólica final do ventrículo direito em resposta à sobrecarga volumétrica do ventrículo esquerdo e a todo processo de aumento de pré-carga e congestivo já discutido na doença (OYAMA et al, 2004; MEYER; SPILIMBERGO, 2015; AMANO et al, 2017). A ASFVD também se correlacionou com o VDFVE, reforçando o entendimento de que diante da sobrecarga volumétrica do VE e do processo congestivo em evolução, o VD além de sofrer por esta sobrecarga inicia o declínio em sua curva de resposta sistólica diante do aumento de pré-carga.

A correlação negativa forte entre o FAC e a onda E do fluxo transmitral, assim como entre o FAC e a relação E/A no estágio C, vai de encontro mais uma vez com a hipótese do trabalho, pois esses animais estavam apresentando pela primeira vez edema pulmonar e a sobrecarga volumétrica, com consequente aumento da pressão venosa pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar, acarretou em uma tendência a diminuição da função sistólica do VD (AMANO et al, 2017).

Resumidamente, o presente estudo contribui, ainda de forma embrionária em função de sua limitação amostral, para o início da compreensão das alterações da função do ventrículo direito diante da evolução da DVDCM. Muito se preocupa com valores de referência acusatórios da presença da hipertensão arterial pulmonar, entretanto percebe-se que alterações da função sistólica do VD e a sua sobrecarga podem ocorrer antes que a PAPs esteja de fato elevada. Pode-se inferir que índices de disfunção sistólica e diastólica do VE, diretamente

ligados à sobrecarga volumétrica desencadeada pela DVDCM, demonstrem que estas alterações estejam associadas, ora fortemente, ora de forma menos expressiva à alterações do VD.

6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que:

- 1) O estadiamento da doença valvar degenerativa crônica de mitral (DVDCM) é uma importante ferramenta clínica que agrupa pacientes em estágios diferentes de evolução da doença, facilitando o entendimento de sua fisiopatogenia.
- 2) A DVDCM é uma doença de maior ocorrência em animais idosos, mas sua evolução é variada dentro de faixas etárias a partir dos sete anos de vida.
- 3) O estágio B2 da DVDCM é um estágio subclínico em relação a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), entretanto a tosse está presente em função do aumento atrial esquerdo antes da ocorrência do edema pulmonar.
- 4) O estágio C da DVDCM é um estágio clínico, com sinais da ICC como tosse, cansaço fácil, dispneia em repouso e cianose.
- 5) O exame físico de animais portadores de DVDCM tem como achados com a evolução da doença, o aumento gradativo da frequência cardíaca, aumento da frequência respiratória, com pressão arterial estável.
- 6) Ao exame ecodopplercardiográfico a evolução da DVDCM do estágio subclínico para a ICC, se caracteriza por: progressão da regurgitação mitral, progressão da sobrecarga volumétrica de átrio e ventrículo esquerdos, progressão da disfunção diastólica e aumento inicial com posterior tendência a diminuição da função sistólica.
- 7) A DVDCM em estágio subclínico da ICC (B2) induz ao alentecimento do fluxo sanguíneo de saída do ventrículo direito com redução do gradiente pressórico.
- 8) A DVDCM em estágio subclínico da ICC (B2) induz ao refluxo tricuspídeo com piora gradativa com a evolução da doença.
- 9) A evolução da DVDCM determina aumento da pressão arterial pulmonar sistólica estimada sem necessariamente alcançar valores maiores que a referência da normalidade.
- 10) A evolução da DVDCM está associada com a alteração dos índices de função sistólica do ventrículo direito tendo como fatores determinantes principalmente a sobrecarga volumétrica e a disfunção diastólica.
- 11) O *Fractional Area Change* (FAC) é o índice de função sistólica do ventrículo direito precocemente alterado no estágio subclínico da ICC causada pela DVDCM.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, J.A. Acquired Valvular Disease. In: Tilley, L.P., Smith JR., F.W.K., Oyama, M.A., Sleeper, M. M. **Manual of Canine and Feline Cardiology**, 4^a ed. St. Louis Missouri: Saunders Elsevier, 2008.
- ALOIA, E.; CAMELI, M.; D'ASCENZI, F.; SCIACCALUGA, C.; MONDILLO, S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. **International Journal of Cardiology**. v. 225, p. 177-183, 2016.
- ALSOOS, F.; KHADDAM, A. Echocardiographic evaluation methods for right ventricular function. **Journal of Echocardiography**, v. 13, n. 2, p. 43-51, 2015.
- AMANO, H.; ABE, S.; HIROSEI, S.; WAKU, R.; MASUYAMA, T.; SAKUMA, M.; TOYODA, S.; TAGUCHI, I.; INOUE, T.; TEI, C. Comparison of echocardiographic parameters to assess right ventricular function in pulmonary hypertension. **Heart Vessels**. p. 16, 2017.
- APPLETON, C.P.; HATLE, L.K.; POPP, R.L. Relation of Transmitral Flow Velocity Patterns to Left Ventricular Diastolic Function: New Insights from a Combined Hemodynamic and Doppler Echocardiographic Study. **Journal of the American College of Cardiology**. v.12, p. 426-440, 1988.
- ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTRON, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009.
- AUPPERLE, H.; DISATIAN, S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, 59-71, 2012.
- BACH, J. F.; ROZANSKI, E. A.; MACGREGOR, J.; BETKOWSKI, J. M.; RUSH, J. E. Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n.5, p. 1132-1135, 2006.
- BADANO, L.P.; GINGHINA, C.; EASAW, J.; MURARU, D.; GRILLO, M.T.; LANCELLOTTI, P.; PINAMONTI, B.; COGHLAN, G.; PERAZZOLO MARRA, M.; POPESCU, B.A.; DE VITA, S. Right ventricle in pulmonary hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. **European Journal of Echocardiography**. v. 11, p. 27-37, 2010.
- BAUMWART, R. D.; MEURS, K. M.; RAMAN, S. V. Magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 2, p. 271-274, 2009.
- BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A. A. **Afeções Cardiovasculares em Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Interbook, 2003. p. 146 - 151.

BOON, J. A. **Veterinary echocardiography**. 2. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2011, 767 p.

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

BORGARELLI, M., BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, 14:93-101, 2012.

BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: Natural History, Clinical Presentation and Therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 4, p. 651 - 663, 2010

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M.; BELLINO, C.; LA ROSA, G.; ZANATTA, R.; HÄGGSTRÖM, J.; TARДУCCI, A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p.120-128, 2008.

BORGARELLI, M.; ZINI, E.; D'AGNOLO, G.; TARДУCCI, A.; SANTILLI, R. A., CHIAVEGATO, D.; TURSI, M.; PRUNOTTO, M.; HÄGGSTRÖM, J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 6, n. 2, p. 27-34, 2004.

BOURJI, K. I.; HASSOUN, P. M. Right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension: mechanisms and mode of detection. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 5, p. 446-453, 2015.

BROWN, S.; ATIKINS, R.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, M.; DAVIDSON, B., EGNER, B., ELLIOT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.

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

BUTLER, J.; CHOMSKY, D. B.; WILSON, J. R. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 34, p. 1802-1806, 1999.

CHEMLA, D.; CASTELAIN, V.; HERVE, P.; LECARPENTIER, Y.; BRIMIOULLE, S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**. v. 20, n. 5, p. 1314-1331, 2002.

CHETBOUL, V.; SAMPEDRANO C. C.; GOUNI, V.; CONCORDET, D.; LAMOUR, T.; GINESTA, J.; NICOLLE, A. P.; POUCHELON, J. L.; LEFEBVRE, H.P. Quantitative assessment of regional right ventricular myocardial velocities in awake dogs by doppler tissue imaging: repeatability, reproducibility, effect of body weight and breed, and comparison with left ventricular myocardial velocities. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 6, p. 837- 844, 2005.

CHETBOUL, V.; SERRES, F.; TISSIER, R.; LEFEBVRE, H. P.; CARLOS SAMPEDRANO, C.; GOUNI, V.; POIJOL, L.; HAWA, G.; POUCHOLON, J. Association of plasma N terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 5, p. 984- 994, 2009.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 127-148, 2012.

CHOONG, C.Y.; VIVIAN M. ABASCAL, V.M.; THOMAS, J.D.; GUERRERO, J.L.; MCGLEW, S.; WEYMAN, A.E. Combined Influence of Ventricular Loading and Relaxation on the Transmitral Flow Velocity Profile in Dogs Measured by Doppler Echocardiography. **Circulation**, v.78, n.3, p. 672-683,1988.

CROSARA, S.; BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R.A. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 88, n. 10, 2010.

DELGADO, J. F.; CONDE, E.; SANCHEZ, V.; LOPEZ-RIOS, F.; GOMEZ-SANCHEZ, M.A.; ESCRIBANO, P.; SOTELO, T.; GOMEZ DE LA CAMARA, A.; CORTINA, J.; DE LA CALZADA, C.S. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. **The European Journal of Heart Failure**. V. 7, n. 6, p. 1011-1016, 2005.

DELL'ITALIA, L. J. Anatomy and physiology of the right ventricle. **Cardiology Clinics**, v. 30, n.2, p. 167-187, 2012.

DIAS, F. S. Vinte anos de "Swan-Ganz". **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 56, p. 435-443, 1991.

DISALVO, T. G.; MATHIER, M.; SEMIGRAN, M. J.; DEC, G. W. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v.25, p. 1143-1153, 1995.

DUPONT, M.; W. H. TANG, W. Right Ventricular Afterload and the Role of Nitric Oxide Metabolism in Left-sided Heart Failure. **Journal of Cardiac Failure**. v. 19, n. 10, p. 712-721, 2013.

EPSTEIN, M; KUEHN, C.N.F.; LANDSBERG, G.; LASCELLES, B.D.X.; MARKS, S.L.; SCHAEDELER, J.M.; TUZIO, H. AAHA Senior Care Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of American Animal Hospital Association**. v. 41, p. 81-91, 2005.

ERIKSSON, A.S; HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H. D.; HANSSON, K.; JARVINEN, A-K.; HAUKKA, J.; KVART, C. Increased NT-proANP predicts risk of congestive heart failure in Cavalier King Charles spaniels with mitral regurgitation caused by myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 16, p. 141-154, 2014.

FAGGIANO, P.; VIZZARDI, E.; PULCINI, E.; MAFFEO, D.; FRACASSI, F.; NODARI, S. DEI CAS, L. The study of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: the essential for the clinician. **Heart International**. v. 3, n.1-2, p. 42-50, 2007.

FERASIN, L.; CREWS, L.; BILLER, D.S.; LAMB, K.E.; BORGARELLI, M. Risk Factors for Coughing in Dogs with Naturally Acquired Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 27, p. 286-292, 2013.

FISHER, M.R.; FORFIA, P.R.; CHAMERA, E.; HOUSTEN-HARRIS, T.; CHAMPION, H.C.; GIRGIS, R.E.; CORRETTI, M.C.; HASSOUN, P.M. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 179, 2009.

FOALE, R.A.; NIHOYANNOPOULOS, P.; RIBEIRO, P.; McKENNA, W.J.; OAKLEY, C.M.; KRIKLER, D.M.; EROWLAND, E. Right ventricular abnormalities in ventricular tachycardia of right ventricular origin: relation to electrophysiological abnormalities. **British Heart Journal**. v. 56, p. 45-54, 1986.

FOX, P.R. Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. In: FOX, P.R. Examination of the patient with cardiovascular disease. 2nd ed., 1988, p. 41-64.

FOX, P.R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 14, 103-126, 2012.

FOX, P.R.; OYAMA, M.A.; HEZZELL, M.J.; RUSH, J.E.; NGUYENBA, T.P.; DEFRANCESCO, T.C.; LEHMKUHL, L.B.; KELLIHAN, H.B.; BULMER, B.; GORDON, S.G.; CUNNINGHAM, S.M.; MACGREGOR, J.; STEPIEN, R.L.; LEFBOM, B.; ADIN, D.; LAMB, K. Relationship of Plasma N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentrations to Heart Failure Classification and Cause of Respiratory Distress in Dogs Using a 2nd Generation ELISA Assay. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 29: p.171-179, 2015.

FRANCIS, G.S.; COHN, J.N.; JOHNSON, G et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. **Circulation**. v. 87 (suppl. VI): 40-8, 1993

GALIE, N.; TORBICKI, A.; BARST, R.; DARTEVELLE, P.; HAWORTH, S.; HIGENBOTTAM, T.; OLSCHESKI, H.; PEACOCK, A.; PIETRA, G.; RUBIN, L.J.; SIMONNEAU, G.; PRIORI, S.G.; GARCIA, M.A.; BLANC, J.J.; BUDAJ, A.; COWIE, M.; DEAN, V.; DECKERS, J.; BURGOS, E.F.; LEKAKIS, J.; LINDAHL, B.; MAZZOTTA, G.; MCGREGOR, K.; MORAIS, J.; OTO, A.; SMISETH, O.A.; BARBERA, J.A.; GIBBS, S.; HOEPER, M.; HUMBERT, M.; NAEIJE, R.; PEPKE-ZABA, J.; TASK FORCE. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. **Europe Heart Journal**. v. 25, n. 24, p. 2243-2278, 2004.

GALIE, N.; HUMBERT, M.; VACHIER, J.-L.; GIBBS, S.; LANG, I.; TORBICKI, A.; SIMONNEAU, G.; PEACOCK, A.; NOORDEGRAAF, A.V.; BEGHETTI, M.; GHOFrani, A.; SANCHEZ, M.A.G.; HANSMANN, G.; KLEPETKO, W.; LANCELLOTTI, P.; MATUCCI, M.; MCDONAGH, T.; PIERARD, L.A.; TRINDADE, P.T.; ZOMPATORI, M.; HOEPER, M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European Heart Journal**, v. 37, n. 1, p. 67-119, 2016.

GARNCARZ, M.; PARZENIECKA-JAWORSKA, M.; JANK, M.; LOJ, M. A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. **Acta Veterinary Scand.** v. 11, p. 55:52, 2013.

GAYNOR, S. L.; MANIAR, H. S.; BLOCH, J. B.; STEENDIJK, P.; MOON, M. R. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. **Circulation**, v. 112, n. 1, p. 212-218, 2005.

GERGES, C.; SKORO-SARJER, N.; LANG, I. M. Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism (2013 Grover Conference Series). **Pulmonary Circulation**, v. 4, n. 3, p. 378-386, 2014.

GHIO, S.; GAVAZZI, A.; CAMPANA, C.; INSERRA, C.; KLERSY, C.; SEBASTIANI, R.; ARBUSTINI, E.; RECUSANI, F.; TAVAZZI, L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n.1, p.183-188, 2001.

GORDON, S.G.; SAUNDERS, A.B.; WESSELOWSKI, S.R. Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. p. 1-21, 2017.

GRAPSA, J.; DAWSON, D.; NIHOYANNOPOULOS, P. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. **Journal of cardiovascular ultrasound**, v. 19, n. 3, p. 115-125, 2011.

GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. **HiperAtivo**. v. 3, p. 175-88, 1998.

GUYTON, A.C.; LINDSEY, A.W. Effect of Elevated Left Atrial Pressure and Decreased Plasma Protein Concentration on the Development of Pulmonary Edema. **Circulation Research**, v. VII, p. 649-657, 1959.

HADDAD, F.; HUNT, S. A.; ROSENTHAL, D. N.; MURPHY, D. J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of right ventricle. **Circulation**, v. 117, n. 11, p. 1436-1448, 2008.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KVART, C.; KARLBERG, B.; VUOLTEENAHON, O.; OLSSON, K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the rennin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 1, p. 77-82, 1997.

HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H. D.; KVART, C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 34, n. 5, p. 1209- 1226, 2004.

HÄGGSTRÖM, J.; HOGLUND, J.; BORGARELLI, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 1, p. 25-33, 2009.

HÄGGSTRÖM, J. Myxomatous mitral valve disease. In: Fuentes, V. L.; Johnson, L.R.; Dennis, S. BSAVA, **Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**, 2º Ed, BSAVA, p. 186-193, 2010.

HANTON, G.; RABEMAMPIANINA, Y. The electrocardiogram of the Beagle dog: reference values and effect of sex, genetic strain, body position and heart rate. **Laboratory Animals**, v.40, p.125-136, 2006.

HARRINGTON, R.A.; ANDERSON, J.; BATES, E.R.; BRIDGES, C.R.; EISENBERG, M.J.; FERRARI, V.A. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. **Circulation**. v. 119, p. 2250-2294, 2009.

HO, S.Y.; NIHOYANNOPOULOS, P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. **Heart**. v. 92, n.1, p. 2-13, 2006.

HORTON, K.D.; MEECE, R.W.; HILL, J.D. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. **Journal of the American Society of Echocardiography**. v. 22, n. 7, p. 776-792, 2009.

JARDIN, F.; DUBOURG, O.; BOURDARIAS, J.P. Echocardiographic Pattern of Acute Cor Pulmonale. **CHEST**. v. 111, p. 209-217, 1997.

JOHNSON, L.; BOON, J.; ORTON, E. C. Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 5, p. 440-447, 1999.

JURCUT, R.; GIUSCA, S.; LA GERCHE, A.; VASILE, S.; CARMEN GINGHINA, C.; VOIGT, J-U. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? **European Journal of Echocardiography**. v. 11, p. 81-96, 2010.

KAYE, B. M.; BORGEAT, K.; MOTSKULA, P. F.; LUIS FUENTES, B.; CONNOLLY, D. J. Association of tricuspid annular plane systolic excursion with survival time in boxer dogs with ventricular arrhythmias. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 582-588, 2015.

KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 40, n. 4, p. 623-641, 2010.

KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 149-164, 2012.

KELLUM, H. B.; STEPIEN, R. L. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1258-64, 2007.

KIM, J.H.; PARK, H.M. Usefulness of Conventional and Tissue Doppler Echocardiography to Predict Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.29, p. 132-140, 2015.

KITTLESON, M.D. Myxomatous Atrioventricular Valvular Degeneration. In: Kittleson, M.D., Kienle, R.D. **Small Animal Cardiovascular Medicine**, is ed, Mosby, 1998.

KJAERGAARD, J.; IVERSEN, K.K.; AKKAN, D.; MOLLER, J.E.; KOBER, L.V.; TORP-PEDERSEN, C.; HASSAGER, C. Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure. **Cardiovascular Ultrasound**. V. 7, p. 51, 2009.

KLODELL, J.R.C. T. Secondary pulmonary hypertension: A review of cardiac causes. **The Journal of Cardiovascular Nursing** 20, 119-123, 2005.

KNIGHT, H. D.; SLEEPER, M. M. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In: Abbott, J. A. **Segredos em cardiologia de pequenos animais**. Porto Alegre: Artmed. p. 24-45, 2006.

KOSSAIFY, A. Echocardiographic assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and three-dimensional imaging, and insights into the “right way” to explore the forgotten chamber. **Clinical Medicine Insights: cardiology**, v. 9, p. 65-75, 2015.

LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, P.; AFILALO, J.; ARMSTRONG, A.; ERNANDE, L.; FLACHSKAMPF, F. A.; FOSTER, E.; GOLDSTEIN, S. A.; KUZNETZOVA, T.; LANCELOTTI, P.; MURARO, D.; PICARD, M. H.; RIETZSCHEL, E. R.; RUDSKI, L.; SPENCER, K. T.; TSANG, W.; VOIGT, J. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal: cardiovascular imaging**, v. 16, n. 3, p. 233-271, 2015.

LEE, Y.; JUNG, J.; PARK, J.; JEONG, J.; JEON, S.; PARK, S.; CHANG, J.; KANG, H. Jr.; LEE, C.; CHANG, D. Cardiac Magnetic Resonance Imaging of Patent Ductus Arteriosus in three dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 0, p. 1-14, 2016.

LEWIS, T.; SWIFT, S; WOOLLIAMS, J.A.; BLOTT, S. Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. **The Veterinary Journal**, v. 188, p. 73-76, 2011.

LJUNGVALL, I.; RISHNIW, M.; PORCIELLO, F.; FERASIN, L.; OHAD, D. G. Murmur intensity in small-breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, p. 545-550, 2014.

MANCINI, D. M. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. **Progress in Cardiovascular Diseases** v. 37, p. 347-370, 1995

MANGKLABRUCKS, T.; SURACHETPONG, S.D. Plasma and platelet serotonin concentrations in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 16, n. 3, p. 155-162, 2014.

MARKLEY, R.R.; ALI, A.; POTFAY, J.; PAULSEN, W.; JOVIN, I.S. Echocardiographic Evaluation of the Right Heart. **Journal of Cardiovascular Ultrasound**. v. 24, it 3, p. 183-190, 2016.

MEYER, G.M.B.; SPILIMBERGO, F.B. Hipertensão Pulmonar devido a Doença Cardíaca Esquerda. **Pulmão RJ**. v.24, n.2, p.35-42, 2015.

MISBACH, C.; GOUNI, V.; TISSIER, R.; TREHIOU-SECHI, E.; PETIT, A.M.P.; CARLOS SAMPEDRANO, C.; POUCHOLON, J. L.; CHETBOUL, V. Echocardiographic and tissue Doppler imaging alterations associated with spontaneous canine systemic hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 5, p. 1025-1035, 2011.

MOISE, N. S.; FOX, P. R. Echocardiography and Doppler imaging. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice**. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 130-171, 1999.

MOONARMART, W.; BOSWOOD, A.; FUENTES, V.L.; BRODBELT, D.; SOUTTAR, K.; ELLIOTT, J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51(2), p. 84-96, 2010.

MORAIS, H.A. Pathophysiology of Heart Failure and Clinical Evaluation of Cardiac Function. In: ETTINGER S.J.; FELDMAN, E.C.; eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6th ed. St. Louis, Missouri, USA. Saunders, 2005: 692-712.

MOSTAFA, A.A.; BERRY, C.R. Radiographic assessment of the cardiac silhouette in clinically normal large- and small-breed dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 78, n. 2, p. 168-177, 2017.

MUZZI, R.A.L.; MUZZI, L.A.L.; ARAUJO, R.B.; LAZARO, D.A. Doença crônica da valva mitral em cães: avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61(2), p. 337-344, 2009.

MYRENG, Y. SMISETH, O.A.; RISOE C. Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: Relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. **American Heart Journal**. v.119, p. 620-626, 1990.

NAKAMURA, K., OSUGA, T., MORISHITA, K., SUZUKI, S., MORITA, T., YOKOYAMA, N., OHTA, H., YAMASAKI, M., TAKIGUCHI, M. Prognostic Value of Left Atrial Function in Dogs with Chronic Mitral Valvular Heart Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 1746- 1752, 2014.

O'GARA, P.; SUGENG, L.; LANG, R.; SARANO, M.; HUNG, J.; RAMAN, S.; FISCHER, G.; CARABELLO, B.; ADAMS, D.; VANNAN, M. The Role of Imaging in Chronic Degenerative Mitral Regurgitation. **Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging**, v. 1, n. 2, p. 221-237, 2008.

OMMEN, S.R.; NISHIMURA, R.A.; APPLETON, C.P.; MILLER, F.A.; OH, J.K.; REDFIELD, M.M.; TAJIK, A.J. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. **Circulation**. v.102, p.1788-1794, 2000.

OYAMA, M. A.; SISSON, D. D.; BULMER, B. J.; CONSTABLE, P. D. Echocardiographic estimation of mean left atrial pressure in a canine model of acute valve insufficiency. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 5, p. 667-672, 2004.

OYAMA, M. A. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. **Journal of Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 50, n. 1, p. 3-11, 2009.

OYAMA, M.A.; LEVY, R.J. Insights into Serotonin Signaling Mechanisms Associated with Canine Degenerative Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 27-36, 2009.

PARIAUT, R.; SAELINGER, C.; STRICKLAND, K. N., BEAUFRERE, H.; REYNOLDS, C. A.; VILA, J. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 5, p. 1148-1154, 2012.

PARKER, H.G.; KILROY-GLYNN, P. Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter? **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, p. 19-29, 2012.

PERIN, C. Endocardiose da Valva Mitral em Cães. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 5, n. 08, 2007.

PONTES, M.R.N.; LEAES, P.E. Remodelamento Ventricular: dos Mecanismos Moleculares e Celulares ao Tratamento. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**. Ano XIII n.3, p.1-7, 2004

PORTNOY, S.G.; RUDSKI, L.G. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: a 2014 perspective. **Current Cardiology Reports**. v. 17, n. 4, p. 21, 2015.

POSER, H.; BERLANDA, M.; MONACOLLI, M.; CONTIERO, B.; COLTRO, S.A.; GUGLIELMINI, C. Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonar hypertension. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 19, n. 3, p. 228-239, 2017.

PRIESTA, N.; MUSSARA, R.; SCHILZ, R.; HOIT, B. D. The role of echocardiography in the evaluation of pulmonary arterial hypertension. **Echocardiography**, v.33, n. 1, p. 1-12, 2015.

PYLE, R. L.; ABBOTT, J.; MACLEAN, H. Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. **The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 2, n. 2, p. 99, 2004.

RAY, L.; MATHIEU, M.; JESPER, P.; HADAD, I.; MAHAMOUDABADY, M.; PENSIS, A.; MOTTE, S.; PETERS, I. R.; NAEIJE, R.; MCENTEE, K. Early increase in pulmonary vascular reactivity with over expression of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in canine experimental heart failure. **Experimental Physiology**, v. 93, p. 434-442, 2008.

REMME, W.J. Pharmacological modulation of cardiovascular remodeling: a guide to heart failure therapy. **Cardiovascular Drugs and Therapy**. v. 17, p. 349-360, 2003.

RICH, J.D.; SWAMY, R.S.; KAMP, A.; RICH, S. Inaccuracy of Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Artery Pressures in Patients with Pulmonary Hypertension: Implications for Clinical Practice. **Chest**. v. 139, n. 5, p. 973-975, 2011.

RUDSKI, L.G.; LAY, W.W.; AFILALO, J.; HUA, L.; HANDSCHUMACHER, M.D.; CHANDRASEKARAN, K.; SOLOMON, S.D.; LOUIE, E.K.; SCHILLER, N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of echocardiography, endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. **Journal of American Society of Echocardiography**, v. 23, n. 7, p. 685-713, 2010.

SANCHEZ-QUINTANA D.; ANDERSON, R.H.; HO, S.Y. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. **Heart**. v. 76, n. 3, p. 280-286, 1996.

SANTAMORE, W.P.; DELL'ITALIA, L.J. Ventricular Interdependence: Significant Left Ventricular Contributions to Right Ventricular Systolic Function. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 40, n.4, p. 289-308, 1998.

SARGENT, J.; MUZZI, R.; MUKHERJEE, R.; SOMARATHNE, S.; SCHRANZ, K.; STEPHENSON, H.; CONNOLLY, D.; BRODBELT, D.; FUENTES, V.L. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2014.

SARNAK, M. J.; LEVEY, A. S.; SCHOOLWERTH, A. C.; CORESH, J.; CULLETON, B.; HAMM, L. L., et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. **Circulation**, n. 108, p. 2154-2169, 2003.

SCHLANT, R.C.; SONNENBLICK, E.H. Pathophysiology of heart failure In: Hurst, J.W.; Schlant, R.C.; Rackley, C.E. et al, eds: **The Heart**, ed 7, New York, McGraw-Hill., 1990.

SERRES, F. J.; CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; SAMPREDRANO, C. C.; GOUNI, V.; NICOLLE, A. P.; POUCHELON, J. L. Doppler-echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 11, p. 1772-1778, 2006.

SERRES, F.; CHETBOUL, V.; GOUNI, V.; TISSIER, R.; SAMPEDRANO, C. C.; POUCHELON, J. L. Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1280-1289, 2007.

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

SCHOBBER, K. E.; HART, T. M.; STERN, J. A.; LI, X.; SAMII, V. F.; ZEKAS, L. J.; SCANSEN, B. A.; BONAGURA, J. D. Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1358-1368, 2010.

SHEEHAN, F.; REDINGTON, A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. **Heart**, v. 94, p. 1510-1515, 2008.

SIMONNEAU, G.; GALIE, N.; RUBIN, L.J.; LANGLEBEN, D.; SEEGER, W.; DOMENIGHETTI, G.; GIBBS, S.; LEBREC, D.; SPEICH, R.; BEGHETTI, M.; RICH, S.; FISHMAN, A. Clinical classification of pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 16, n. 43(12), p. 5-12, 2004.

SISSON, D.; KVART, C.; DARKE, P. G. G. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S.: **Textbook of Canine and Feline Cardiology**. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 536 -565, 1999.

SOYDAN, L. C.; KELLIHAN, H. B.; BATES, M. L.; STEPIEN, R. L.; CONSIGNY, D. W.; BELLOFIORI, W.; FRANCOIS, C. J.; CHESLER, N. C. Accuracy of echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in a canine model of pulmonary hypertension. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 1, p. 13-24, 2015.

STEPIEN, R. L. Chronic valvular disease in dogs. **Veterinary in Focus**. v. 25, p. 3-13, 2015.

STEPIEN, R. L. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 1, p. 34-43, 2009.

SUZUKI, R.; MATSUMOTO, H.; TESHIMA, T.; KOYAMA, H. Noninvasive Clinical Assessment of Systolic Torsional Motions by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v. 27, n. 1, p. 69-75, 2013.

TERZO, E.; DI MARCELLO, M.; MCALLISTER, H.; GLAZIER, B.; LO COCO, D.; LOCATELLI, C.; PALERMO, V.; BRAMBILLA, P.G. Echocardiographic assessment of 537 dogs with mitral valve prolapse and leaflet involvement. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 50, n. 4, p. 416-422, 2009.

TIDHOLM, A.; HOGLUND, K.; HÄGGSTRÖM, J.; LJUNGVALL, I. Diagnostic value of selected echocardiographic variables to identify pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1510-1517, 2015.

TIDHOLM, A.; LJUNGVALL, I.; HOGLUND, K.; WESTLING, A.B.; HÄGGSTRÖM, J. Tissue Doppler and strain imaging in dogs with myxomatous mitral valve disease in different stages of congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1197-1207, 2009.

TILLEY, L. P. Analysis of common dogs cardiac arrhythmias. In: TILLEY, L. P. **Essential of Canine and feline Electrocardiography**. 3rd. ed. New York: 1992. p. 208-251.

TOALDO, M.B.; POSER, H.; MENCIOTTI, G.; BATTIAIA, S. CONTIERO, B.; CIPONE, M.; DIANA, A.; MAZZOTTA, E.; GUGLIELMINI, C. Utility of Tissue Doppler Imaging in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.30, p. 697-705, 2016.

VISSER, L. C.; SCANSEN, B. A.; BROWN, N. V.; SCHOBBER K. E.; BONAGURA, J.D. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 17, n. 3, p. 161-172, 2015a.

VISSER, L. C.; SCANSEN, B. A.; SCHOBBER, K. E.; BONAGURA, J. D. Echocardiographic assessment of right ventricular function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, p. 83- 96, 2015b.

WHALLEY, G.A.; DOUGHTY, R.N.; GAMBLE, G.D. WRIGHT, S.P.; WALSH, H.J.; MUNCASTER, S.A.; SHARPE, N. Pseudonormal Mitral Filling Pattern Predicts Hospital Re-Admission in Patients with Congestive Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 39, n.11, p.1787-1794, 2002.

WOLF, J., GERLACH, N., WEBER, K., KLIMA, A., WESS, G. The diagnostic relevance of NT-proBNP and proANP 31 – 67 measurements in staging of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 42, n. 2, p. 196-206, 2013.

WOOD, P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. **British Medical Journal.** v. 2, p. 701-709, 1958.

8 ANEXOS

A - Declaração de aprovação da Comissão de Ética no uso de animais




Seropédica 25 de abril de 2011

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que foi aprovado o protocolo de número 021/2015 intitulado “AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ATRIOVENTRICULAR DIREITA EM CÃES (Canis familiaris, LINNAEUS, 1758) PORTADORES DA DOENÇA VALVAR DEGENERATIVA CRÔNICA DE MITRAL”, encaminhado pelo Professor(a) do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Jonimar Pereira Paiva. Informamos que foi aprovado em reunião ordinária da CEUA-IV realizada no dia 25 de abril de 2015, após avaliação do plenário da referida Comissão.



Fabio Barbour Scott
Coordenador CEUA-IV



Jonimar Pereira Paiva
Vice-Coordenador CEUA-IV

B- Consentimento livre e esclarecido dos responsáveis pelos animais**AUTORIZAÇÃO**

Eu, _____, Portador do
Número de identidade _____ e CPF _____,
declaro ser responsável pelo animal:

Nome do animal: _____ n° do animal: _____,

Nome do animal: _____ n° do animal: _____,

Nome do animal: _____ n° do animal: _____, e autorizo a sua
participação na pesquisa “AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA EM
CÃES (Canis familiaris, LINNAEUS, 1758) PORTADORES DA DOENÇA VALVAR
DEGENERATIVA CRÔNICA DE MITRAL”. Concordo com a avaliação clínica, coleta de
dados sobre o animal, assim como a realização dos exames de radiografia torácica,
eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, verificação de pressão arterial sistêmica, estando
ciente dos riscos e procedimentos necessários.

Declaro ainda, que fui esclarecido sobre o objetivo do presente estudo pelo médico veterinário
responsável.

Endereço: _____ Telefone: _____

Rio de Janeiro, ____ de _____ de ____.

Assinatura.