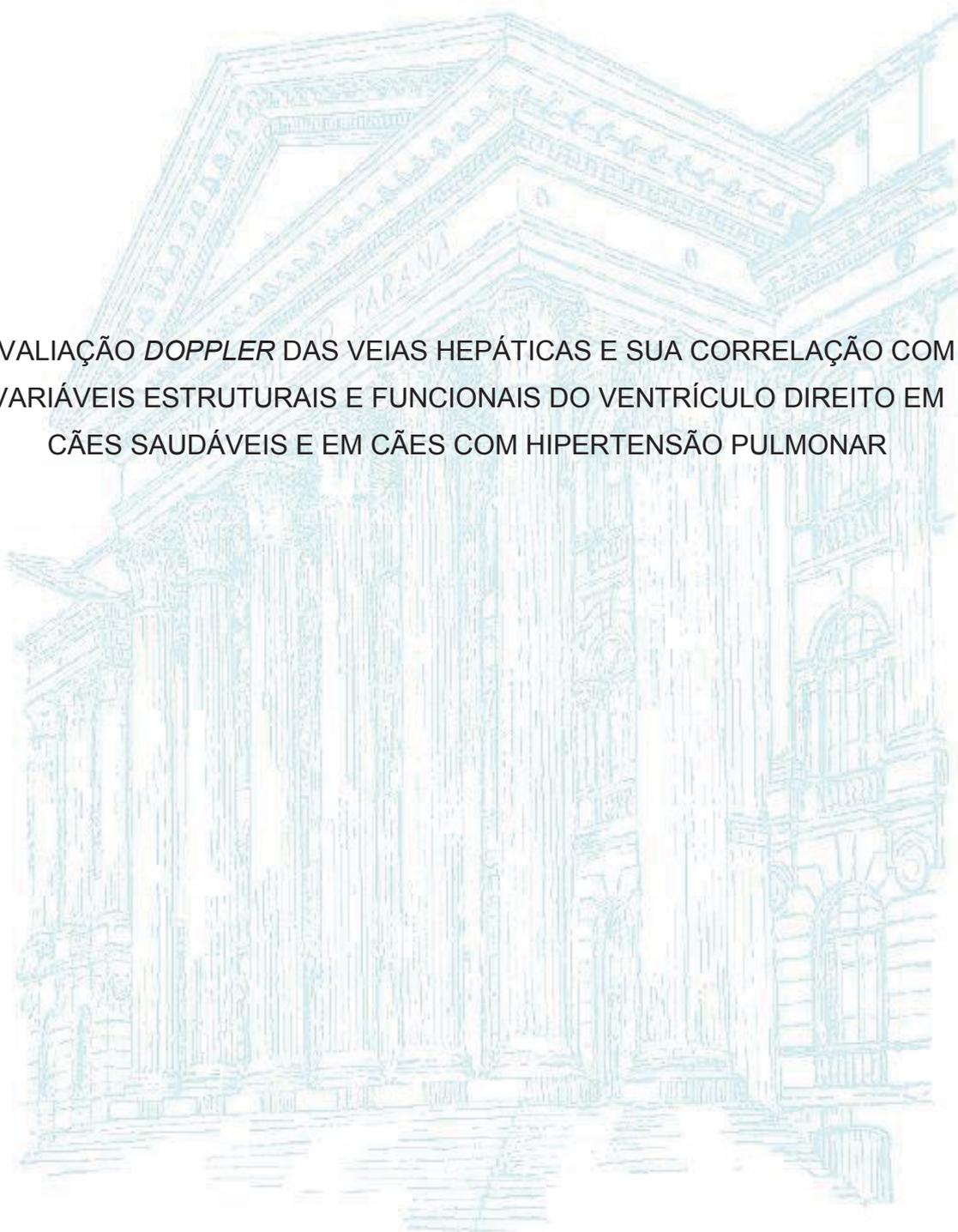


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VINÍCIUS BENTIVÓGLIO COSTA SILVA

AVALIAÇÃO *DOPPLER* DAS VEIAS HEPÁTICAS E SUA CORRELAÇÃO COM  
VARIÁVEIS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DO VENTRÍCULO DIREITO EM  
CÃES SAUDÁVEIS E EM CÃES COM HIPERTENSÃO PULMONAR



CURITIBA

2019

VINÍCIUS BENTIVÓGLIO COSTA SILVA

AVALIAÇÃO *DOPPLER* DAS VEIAS HEPÁTICAS E SUA CORRELAÇÃO COM  
VARIÁVEIS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DO VENTRÍCULO DIREITO EM CÃES  
SAUDÁVEIS E EM CÃES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Veterinárias, do Setor de Ciências Agrárias,  
da Universidade Federal do Paraná, como requisito  
parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências  
Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

CURITIBA

2019

S586a

Silva, Vinícius Bentivóglia Costa

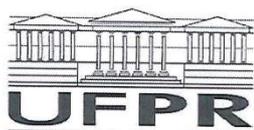
Avaliação doppler das veias hepáticas e sua correlação com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito em cães saudáveis e em cães com hipertensão pulmonar / Vinícius Bentivóglia Costa Silva. - Curitiba, 2019.  
73 p.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Orientador: Marlos Gonçalves Sousa

1. Doppler, Ecocardiografia. 2. Hipertensão pulmonar. 3. Cães - Doenças. 4. Veias - Doenças. I. Sousa, Marlos Gonçalves (Orientador). II. Título. III. Universidade federal do Paraná.

CDU 636.7:591.414



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS AGRARIAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
VETERINÁRIAS - 40001016023P3

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **VINÍCIUS BENTIVÓGLIO COSTA SILVA** intitulada: *Avaliação Doppler das veias hepáticas e sua correlação com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito em cães saudáveis e em cães com hipertensão pulmonar*, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2019.

MARLOS GONÇALVES SOUSA  
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

GLÁUCIA BUENO PEREIRA NETO  
Avaliador Externo (UNB)

TILDE RODRIGUES FROES  
Avaliador Interno (UFPR)

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por conceder o dom da vida, por cercar-me de pessoas especiais e por guiar meus passos pelos melhores caminhos.

Aos meus pais, Marilene Mendes e José Miguel, pela formação de caráter, prestatividade, segurança, amor e valores repassados. Por meio de palavras não consigo descrever a importância que vocês têm em minha vida. Meus sinceros agradecimentos por não medirem esforços para que mais este sonho se concretize.

Ao meu irmão, Rodolfo Bentivóglia, pelas alegrias e amizade compartilhadas.

À minha família, em especial aos meus avós, Delídia, Dirce e Idelfonso, pelas orações, pensamentos positivos e palavras confortantes.

Ao meu orientador, professor Marlos Gonçalves Sousa, pelo aprendizado, apoio e incentivo ao longo desses anos. O senhor é um profissional exemplar e, sem dúvidas, reforçou a minha certeza por esta área tão fascinante que é a cardiologia.

Aos amigos conquistados ao longo da minha trajetória em Curitiba. Vocês tornaram tudo isso muito mais fácil. Agradeço pelos bons momentos vividos e por representarem uma família pra mim.

Aos professores da Universidade Federal do Paraná, residentes e funcionários do Hospital Veterinário, pela contribuição em minha formação acadêmica.

A todos do Laboratório de Cardiologia Comparada da Universidade Federal do Paraná. Muito obrigado pelos conhecimentos repassados, parceria e disponibilidade. Cada um representa uma parcela importante na minha formação profissional e pessoal. Sou extremamente grato e feliz por fazer parte deste time.

Aos pacientes que acompanhei, pelo altruísmo e por permitirem o aprofundamento dos meus conhecimentos. A vocês, meu genuíno respeito.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo suporte financeiro.

A todos que contribuíram para a elaboração deste trabalho, meu muito obrigado.

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza dos seus sonhos.”

Eleanor Roosevelt

## RESUMO

Nesta dissertação foi avaliada a correlação entre medidas que retratam a função e morfologia do ventrículo direito (VD) com o *Doppler* espectral das veias hepáticas em cães saudáveis e em cães com hipertensão pulmonar (HP), de modo a consolidar essa técnica como uma modalidade adicional no diagnóstico dessa importante condição clínica. HP é um termo global que descreve um quadro hemodinâmico complexo, responsável pelo aumento progressivo das pressões na vasculatura pulmonar. Uma vez que desencadeia alterações hemodinâmicas nas câmaras cardíacas direitas, é de se esperar que haja reflexos no *Doppler* hepático. Sendo assim, este trabalho foi subdividido em introdução e dois capítulos. O primeiro capítulo investigou a correlação do *Doppler* venoso hepático com variáveis morfofuncionais do VD em cães saudáveis. Para isso, foram avaliados 65 cães de diversas raças, pesos e idades. Valores de referência foram estabelecidos e observou-se boa repetibilidade e baixa variabilidade para as avaliações intra e interobservador, com média para execução dos exames de 5.2 minutos. O *Doppler* espectral hepático apresentou correlação com índices de função sistólica e diastólica do VD e variou conforme o peso dos animais. No segundo capítulo, foram recrutados 43 cães com diferentes graus de HP e 15 cães saudáveis como grupo controle, a fim de comparar e avaliar o comportamento do *Doppler* venoso hepático durante a evolução da doença. Os valores das ondas espectrais hepáticas A, S, V e D e o padrão fásico variaram de acordo com o grau de HP. Correlações foram observadas entre as ondas do *Doppler* venoso hepático com a idade, frequência cardíaca e variáveis morfofuncionais do VD. Houve boa sensibilidade da onda D (100%) com ponto de corte de  $11.6 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  para distinção dos cães com HP importante daqueles saudáveis. A gravidade da HP mostrou-se negativamente ligada ao tempo médio para a recidiva dos sinais clínicos e de sobrevida. O *Doppler* espectral hepático é uma técnica passível de ser executada sem dificuldade, com bons resultados suportados pelo exame ecocardiográfico e que permite ao ultrassonografista uma melhor triagem para o diagnóstico de HP.

Palavras-chave: Diagnóstico. Hipertensão pulmonary. *Doppler* hepático. Hemodinâmica. Ecocardiografia.

## ABSTRACT

This dissertation evaluated the correlation between values that represent the function and morphology of the right ventricle (RV) with the spectral Doppler of the hepatic veins in healthy dogs and in dogs with pulmonary hypertension (PH), in order to consolidate this technique as an additional modality in the diagnosis of this important clinical condition. PH is a global term that describes a complex hemodynamic condition, responsible for the progressive increase of pressures in the pulmonary vasculature. Since it triggers hemodynamic changes in the right cardiac chambers, it is expected that there will be reflexes in hepatic Doppler. Thus, this work was subdivided into an introduction and two chapters. The first chapter investigated the correlation of hepatic venous Doppler with RV morphofunctional variables in healthy dogs. For this, 65 dogs of different breeds, weights and ages were evaluated. Reference values were established and good repeatability and low variability were observed for intra and interobserver evaluations, with an average of 5.2 minutes. Hepatic spectral Doppler showed correlation with RV systolic and diastolic indexes and varied according to the animals weight. In the second chapter, 43 dogs with different PH degrees and 15 healthy dogs were recruited as a control group, in order to compare and evaluate the behavior of hepatic venous Doppler during the evolution of the disease. Hepatic spectral wave A, S, V and D values and the phasic pattern varied according to the PH level. Correlations were observed between hepatic venous Doppler waves with age, heart rate and RV morphofunctional variables. There was good sensitivity of the D wave (100%) with cutoff point of  $11.6 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  for the distinction of dogs with significant PH from those healthy. PH severity was negatively correlated with mean time to relapse of clinical signs and survival. Hepatic spectral Doppler is a technique that can be performed without difficulty, with good results supported by the echocardiographic exam and allows the sonographer to better screen for the diagnosis of PH.

Keywords: Diagnosis. Pulmonary hypertension. Hepatic Doppler. Hemodynamics. Echocardiography.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Fig. 1.** Medidas para avaliação morfofuncional do ventrículo direito (VD) obtidas por meio de ecocardiografia em cães saudáveis. A e B) Representação das medidas estruturais do VD, correspondentes ao diâmetro basal (linha verde), diâmetro médio (linha vermelha) e comprimento (linha amarela), além da variação fracional da área do VD (FAC%) (linha branca tracejada), em diástole e sístole (respectivamente). C) Excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE). D) *Strain* longitudinal bidimensional caracterizado por gráfico de deformação dos segmentos basal, médio e apical da parede livre do VD. E) Velocidade de excursão sistólica do plano anular tricúspide (S') e ondas E' e A' representando a diástole inicial e tardia, quantificadas por *tissue Doppler imaging*. F) Influxo transtricuspídeo, correspondente às ondas E e A que representam a diástole inicial e tardia.....36
- Fig. 2.** Fluxo venoso hepático obtido por triplex *Doppler* de um cão saudável, caracterizado pelas ondas espectrais A, S e D. Notar onda S com velocidade maior em comparação à onda D e conseqüente relação onda S/onda D >1. Traçado eletrocardiográfico simultâneo facilitando a correta identificação das ondas em estudo.....37
- Fig. 3.** Gráfico *dot plot* representando as medianas e valores individuais das ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* e da relação onda S/onda D obtidos de cães saudáveis segundo o critério sexo.....38
- Fig. 4.** Gráficos *box plot* representando as médias das ondas do fluxo venoso hepático A, S e D avaliadas por triplex *Doppler* e medianas da relação onda S/onda D nos diferentes quartis de peso corporal de cães saudáveis. Pontos nos gráficos representam “*outliers*”.....39
- Fig. 5.** Gráficos *box plot* representando médias e medianas (da medida comprimento em mm/m<sup>2</sup> em sístole) dos dados morfométricos do ventrículo direito indexadas à área de superfície corporal de cães saudáveis. Pontos nos gráficos representam “*outliers*”.....40
- Fig. 1.** Padrões de ondas do *Doppler* venoso hepático de cães com hipertensão pulmonar. A) Tipo 1, trifásico, representado por onda S maior que a onda D e relação onda S/onda D ≥1. B) Tipo 2, trifásico, caracterizado por onda S menor que a onda D e relação onda S/onda D <1. C) Tipo 3, bifásico, com fusão da onda S às ondas A e V durante a sístole ventricular e relação onda S/onda D <1.....63
- Fig. 2.** Gráficos *box plot* com as médias das ondas espectrais do fluxo venoso hepático de cães com hipertensão pulmonar (HP). Os resultados são marcados por incremento dos valores das

ondas A, V e D em consonância com a gravidade da doença e redução da relação onda S/onda D à medida que o grau de HP aumenta. Pontos e \* nos gráficos representam “outliers”.....64

**Fig. 3.** Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) construídas para avaliar a sensibilidade e especificidade das ondas espectrais A, S e D do fluxo venoso hepático e relação onda S/onda D na diferenciação de cães com hipertensão pulmonar discreta (A), moderada (B) e importante (C) daqueles saudáveis.....65

**Fig. 4.** Curvas Kaplan-Meier construídas para investigação da recidiva de sinais clínicos (A) e mortalidade (B) de acordo com a gravidade da hipertensão pulmonar (HP) em cães. O aumento do grau de HP esteve associado com a recidiva precoce dos sinais clínicos e redução do tempo de sobrevivência.....66

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Comparação das diferentes ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* de acordo com o peso corporal de cães saudáveis.....31
- Tabela 2** - Comparação dos diferentes índices de função sistólica e diastólica do ventrículo direito de acordo com o peso corporal de cães saudáveis.....32
- Tabela 3** - Correlações entre o fluxo venoso hepático avaliado por triplex *Doppler* e os índices de função sistólica e diastólica do ventrículo direito de cães saudáveis.....33
- Tabela 4** - Comparação dos diferentes índices estruturais do ventrículo direito em sístole e diástole de acordo com o peso corporal de cães saudáveis.....35
- Tabela 1** - Comparação das diferentes ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* de acordo com os diferentes graus de hipertensão pulmonar.....58
- Tabela 2** - Comparação das diferentes ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* de acordo com os ritmos cardíacos de cães com hipertensão pulmonar.....59
- Tabela 3** - Correlações entre o fluxo venoso hepático avaliado por triplex *Doppler* e a pressão arterial sistólica, idade e frequência cardíaca de cães com hipertensão pulmonar.....60
- Tabela 4** - Correlações entre o fluxo venoso hepático avaliado por triplex *Doppler* e as variáveis de função sistólica, diastólica e estruturais do ventrículo direito de cães com hipertensão pulmonar.....61
- Tabela 5** - Melhores valores de corte e respectivas sensibilidade e especificidade obtidos das ondas A e D do fluxo venoso hepático utilizados na diferenciação de cães com hipertensão pulmonar moderada e importante daqueles saudáveis.....62

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>CAPÍTULO 1 - Caracterização do espectro <i>Doppler</i> das veias hepáticas e sua correlação com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito em cães saudáveis</b> .....	135
Resumo .....	15
Introdução .....	16
Material e métodos .....	17
Resultados .....	21
Discussão .....	23
Conclusões .....	28
Agradecimentos .....	28
Referências .....	28
Tabelas e figuras .....	31
<b>CAPÍTULO 2 - Caracterização do espectro <i>Doppler</i> das veias hepáticas em cães com hipertensão pulmonar e sua correlação com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito</b> .....	41
Resumo .....	41
Introdução .....	42
Material e métodos .....	43
Resultados .....	47
Discussão .....	50
Conclusões .....	55
Agradecimentos .....	55
Referências .....	55
Tabelas e figuras .....	58
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	67
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	68



## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HP) não é considerada uma doença específica, mas a resposta hemodinâmica de vários fatores e de algumas doenças que promovem aumento da pressão na artéria pulmonar (Guimarães Filho e Carrasco, 2005). De fato, trata-se de uma condição clínica progressiva, caracterizada por vasoconstrição e remodelamento vascular das pequenas artérias pulmonares (Montani et al., 2013). Na esfera subcelular, uma importante característica documentada nos seus diferentes estágios é o aumento significativo do estresse oxidativo e processos inflamatórios, tendo como resultado danos irreversíveis ao DNA e morte celular (Wojciak-Stothard et al., 2014).

A ecocardiografia é o meio mais informativo e menos invasivo de avaliar a estrutura e a função cardíaca no contexto clínico quando se suspeita de HP. As medidas de velocidade máxima da regurgitação valvar tricúspide e da insuficiência valvar pulmonar são os critérios mais utilizados para o diagnóstico em medicina veterinária. Valendo-se dos achados ecocardiográficos do exame *Doppler* com avaliação subjetiva de estruturas cardíacas direita e esquerda, medidas da função sistólica do ventrículo direito (VD) e perfis de ejeção ventricular direita, é possível chegar a uma avaliação mais abrangente e, talvez, determinar uma causa mais específica para o quadro instalado (McMahon e Saelinger, 2015). Jhonson et al. (1999), ao realizarem um estudo retrospectivo, identificaram HP de diferentes etiologias em 53 cães e inferiram que tal condição é uma consequência relativamente frequente nas doenças cardiopulmonares. Ademais, destacaram que a ecocardiografia tem facilitado o reconhecimento desse quadro.

O VD sadio é capaz de atingir o mesmo volume da câmara contralateral, apesar de sua parede e massa muscular serem reduzidas mesmo em circunstâncias em que a pós-carga é normalmente mantida. Quando a pós-carga aumenta repentinamente, o VD, por sua vez, não está preparado para lidar com a gravidade da disfunção imposta (Kukulski et al., 2000; Kjaergaard et al., 2008). Nesse sentido, as respostas do VD aos aumentos de pós-carga são as mais variáveis e dependem de fatores como intensidade e rapidez de sua instalação (Rich et al., 2010; Chin e Coghlan, 2012).

Especificamente na HP, o aumento da resistência imposta ao VD resulta em anormalidades anatomofuncionais que podem ser documentadas pelo exame ecocardiográfico. Dentre tais alterações estão hipertrofia ventricular direita, seja excêntrica ou concêntrica,

dilatação atrial direita, retificação do septo interventricular, movimento paradoxal do septo interventricular e dilatação da artéria pulmonar (Forfia e Roberts, 2011).

Tendo em vista que a HP desencadeia modificações na hemodinâmica das câmaras cardíacas direitas, reflexos no *Doppler* venoso hepático são esperados (Zhang-An et al., 1992). Alterações no fluxo sanguíneo na região central das veias hepáticas são comuns em seres humanos com HP e vários padrões anormais podem ser identificados por meio da análise hemodinâmica dessas estruturas (Fadel et al., 2014). Quanto mais grave for a HP, mais provável é a detecção dessas alterações (Matsuyama et al., 2001).

Embora não haja dados disponíveis sobre a sensibilidade e especificidade dos achados do *Doppler* das veias hepáticas em cães com HP, é improvável que o fluxo venoso hepático permaneça inalterado na presença dessa importante condição. Em um estudo que investigou o comportamento do espectro *Doppler* das veias hepáticas em cães com insuficiência tricúspide, Kim et al. (2017) correlacionaram alterações no padrão das ondas com a progressão do quadro, no entanto não há registros no tocante à existência de HP nos pacientes avaliados.

A presente dissertação é subdividida em dois capítulos, sendo o primeiro voltado ao estudo do *Doppler* espectral das veias hepáticas em 65 cães saudáveis. Pelo conhecimento dos autores, embora a técnica supracitada já tenha sido empregada na espécie em questão, pesquisas com um grupo de número substancial de pacientes conforme o que fora avaliado, aliado à investigação de correlação dos achados hemodinâmicos hepáticos com variáveis morfofuncionais do VD, até então não foram executadas.

Frente os resultados satisfatórios com a aplicabilidade do *Doppler* venoso hepático em cães saudáveis, um segundo capítulo foi desenvolvido no intuito de averiguar o uso dessa técnica em pacientes com HP de diferentes etiologias e graus. Para tanto, 43 cães com HP foram submetidos aos exames ecocardiográfico convencional e ultrassonográfico abdominal com objetivos de identificar modificações no padrão espectral das veias hepáticas, estabelecer uma metodologia adicional para o diagnóstico de HP e verificar se o remodelamento estrutural e alterações funcionais do VD podem ser quantificados a partir da avaliação do espectro *Doppler* das veias hepáticas.

## CAPÍTULO 1

### **Caracterização do espectro *Doppler* das veias hepáticas e sua correlação com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito em cães saudáveis**

#### **Resumo**

A avaliação das veias hepáticas por *Doppler* espectral permite, potencialmente, o fornecimento de informações sobre a função do coração, porém é uma técnica relativamente pouco empregada e descrita até então na medicina veterinária, principalmente no que tange à associação entre sua utilização e avaliação morfofuncional direita cardíaca. A presente pesquisa foi concebida com o intuito de avaliar o padrão de normalidade do fluxo venoso hepático a partir da ultrassonografia *Doppler*, buscando caracterizar seu modelo espectral, correlacionar tais informações com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito (VD) e determinar se há influência da idade, sexo, peso corporal, frequência cardíaca, ritmo e pressão arterial sistólica sobre os resultados em cães saudáveis.

O estudo observacional transversal incluiu 65 cães de diferentes raças, pesos e idades. Todos os animais apresentaram o mesmo padrão fásico para as diferentes ondas: ondas A e V retrógradas e ondas S e D anterógradas. O valor das ondas espectrais aumentou com o incremento do peso ( $P < 0.05$ ) e correlacionou-se com índices funcionais do VD. Houve diferença estatística significativa quando os índices morfométricos foram comparados com o peso corporal. Observou-se boa repetibilidade e baixa variabilidade para as avaliações intra e interobservador e a média para execução dos exames foi de 5.2 minutos. Dessa forma, o *Doppler* espectral hepático apresenta correlação com índices de função sistólica e diastólica do VD e varia conforme o peso dos animais, servindo de base para estudos futuros que envolvam as doenças cardíacas do lado direito.

*Palavras-chave:* Diagnóstico; *Doppler* hepático; Hemodinâmica; Ventrículo direito

## Introdução

A metodologia *Doppler* aplicada à ultrassonografia é capaz de fornecer informações relevantes tanto anatômicas quanto de hemodinâmica, no tocante à presença, direção e tipo de fluxo sanguíneo envolvido. Conseqüentemente, o reconhecimento de alterações no que concerne ao *Doppler* espectral só é possível frente perspectivas prévias quanto aos padrões de normalidade (Szatmári et al., 2001). Trata-se de uma técnica não-invasiva, isenta de radiação, portátil e capaz de avaliar rapidamente a patência da vasculatura em estudo (Scheinfeld et al., 2009).

O fluxo sanguíneo normal hepático venoso possui baixa velocidade e padrão pulsátil que reflete as mudanças na pressão atrial direita durante todo o ciclo cardíaco. Dessa forma, a avaliação das veias hepáticas por *Doppler* espectral permite, potencialmente, o fornecimento de informações sobre a função do coração (Fadel et al., 2015).

Por mais que hajam momentos direcionais retrógrados, a grande maioria do fluxo sanguíneo hepático deve ser anterógrado e retornar às câmaras cardíacas. Reconhecidamente, o padrão normal de ondas das veias hepáticas denomina-se como trifásico, embora 4 possíveis componentes possam estar presentes: onda A, retrógrada, onda V, transitória, que pode ser anterógrada, retrógrada ou neutra e, por fim, duas ondas anterógradas, chamadas de S e D (McNaughton e Abu-Yousef, 2011).

Na medicina veterinária, investigações envolvendo o *Doppler* espectral hepático foram conduzidas voltadas à análise de diferentes condições hemodinâmicas em cães saudáveis anestesiados (Smithenson et al., 2004), para a estimativa da pressão venosa central (Nathan et al., 2009), em pacientes com insuficiência de tricúspide de diferentes graus (Kim et al., 2017)

e para a avaliação de índices hemodinâmicos em cães com sobrepeso e obesos (Belotta et al., 2018). Sendo assim, a técnica supracitada é relativamente pouco empregada e descrita até então, principalmente no que tange à associação entre sua utilização e avaliação morfofuncional direita cardíaca.

Para tanto, a presente pesquisa foi concebida com o intuito de avaliar o padrão de normalidade do fluxo venoso hepático a partir da ultrassonografia *Doppler*, buscando caracterizar seu modelo espectral, correlacionar tais informações com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito (VD) e determinar se há influência da idade, sexo, peso corporal, frequência cardíaca (FC), ritmo e pressão arterial sistólica (PAS) sobre os resultados em cães saudáveis.

## **Material e Métodos**

### *Animais*

O estudo observacional transversal incluiu 65 cães saudáveis de propriedade de clientes, de diversas raças e idades, inscritos prospectivamente entre outubro de 2017 e abril de 2018, junto ao Laboratório de Cardiologia Comparada da Universidade Federal do Paraná, no município de Curitiba, Paraná, Brasil. Todos os cães foram submetidos ao exame físico completo, mensuração da PAS, ultrassonografia abdominal (no intuito de descartar possíveis hepatopatias) e exames eletro e ecocardiográfico. A PAS foi medida indiretamente em todos os cães por observadores treinados utilizando a técnica *Doppler*, conforme descrito na literatura (Brown et al., 2007). Diversas mensurações foram realizadas para obter uma média de cinco valores estáveis. Traçados eletrocardiográficos foram adquiridos durante um período de 3 minutos.

Animais hipertensos e hipotensos (definidos como PAS >150 e <80 mmHg, respectivamente), bem como com arritmias não sinusais, hepatopatias e doenças cardíacas adquiridas ou congênitas, foram excluídos desta investigação. Todos os procedimentos foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (protocolo 29-2017, aprovado em 5 de maio de 2017) e atenderam as diretrizes da Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE).

### *Ecocardiografia*

O exame ecocardiográfico foi realizado em todos os animais sem sedação, com os cães posicionados em decúbito lateral esquerdo e direito em conformidade com as recomendações do Comitê de Ecocardiografia da Especialidade de Cardiologia do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (Thomas et al., 1993). Para as avaliações descritas na sequência, utilizou-se equipamento de ultrassonografia digital dotado de transdutores multifrequenciais de 4-12 MHz (Affiniti 50, Philips).

A avaliação morfológica do VD envolveu a mensuração, em imagens bidimensionais, corte apical quatro câmaras otimizado para o VD dos seguintes parâmetros: (1) diâmetro basal interno, estendendo-se de sua parede livre até o septo interventricular, imediatamente abaixo do anel tricúspide; (2) diâmetro médio, no 1/3 medial e (3) comprimento, estendendo-se do ápice ventricular ao plano anular tricúspide. Todas as medidas foram executadas em diástole e sístole (Fig. 1A e 1B).

Já para a função sistólica do VD, os seguintes parâmetros foram determinados: (1) variação fracional da área (FAC%), calculada como a diferença percentual entre a área sistólica e diastólica do VD, a partir de imagens bidimensionais (Fig. 1A e 1B); (2) excursão sistólica

do plano anular tricúspide (TAPSE), representado pelo deslocamento longitudinal do plano tricúspide em imagens obtidas em modo-M, com o cursor posicionado sobre a junção do plano tricúspide com a parede livre do VD (Fig. 1C); (3) deformação longitudinal (*strain*) dos segmentos basal, médio e apical da parede livre do VD, obtidos com o recurso *speckle tracking* bidimensional (Fig. 1D) e (4) velocidade de excursão sistólica do anel tricúspide (S'), quantificada com o recurso de *tissue Doppler imaging* (TDI), com o cursor posicionado sobre a junção do plano tricúspide com a parede livre do VD (Fig. 1E). Todos os parâmetros foram quantificados em imagem apical quatro câmaras, otimizada para o VD, obtida pela janela paraesternal esquerda.

Por fim, para avaliação da função diastólica do VD foram documentados os seguintes parâmetros, a partir da imagem apical quatro câmaras otimizada para essa câmara: (1) perfil de velocidade de influxo transtricuspídeo (ondas  $E_t$  e  $A_t$ ), por meio de *Doppler* pulsado, com o cursor posicionado logo abaixo da valva tricúspide (Fig. 1F) e (2) velocidades de excursão sistólica do anel tricúspide em diástole inicial ( $E_t'$ ) e tardia ( $A_t'$ ), quantificadas com o recurso TDI, com o cursor posicionado sobre a junção do plano tricúspide com a parede livre do VD (Fig. 1E).

#### *Doppler espectral venoso hepático*

Para avaliação do triplex *Doppler* das veias hepáticas, os cães foram posicionados em decúbito dorsal, sendo utilizado equipamento de ultrassonografia digital dotado de transdutores multifrequenciais (linear e convexo) de 2-12 MHz (Affiniti 50, Philips). A abordagem ultrassonográfica (via subcostal) envolveu preferencialmente os lobos hepáticos medial direito e quadrado, com vistas às veias hepáticas medial direita e quadrada, utilizando a vesícula biliar como referência, já que fornecem uma orientação quase que paralela ao recurso *Doppler*, com

angulação inferior a 60°. Veias portais foram diferenciadas das demais em decorrência de uma maior ecogenicidade de suas paredes, não sendo avaliadas. Empregou-se um volume amostral de 1 a 2 mm.

A partir do espectro pulsado das veias hepáticas determinou-se a direção e velocidade máxima de cada um dos quatro possíveis componentes: (1) uma grande onda anterógrada negativa durante a sístole (onda S); (2) uma pequena onda retrógrada positiva na sístole tardia (onda V); (3) uma onda anterógrada no início da diástole (onda D); (4) uma onda retrógrada em diástole após a contração atrial (onda A). Adicionalmente, a relação onda S/onda D (S/D) foi mensurada. A determinação dos momentos de início de cada uma das quatro fases foi baseada na atividade elétrica cardíaca documentada por traçado eletrocardiográfico obtido simultaneamente à imagem ultrassonográfica em modo B e utilização de *Doppler* pulsado. Todos os exames e mensurações foram executados pelo mesmo operador (V.B.C. Silva).

#### *Variabilidade intra e interobservador e requisitos de tempo*

Para o estudo de repetibilidade, 15 animais foram reavaliados pelo mesmo observador, com um intervalo mínimo de 30 dias a partir da primeira avaliação, para calcular a variabilidade intraobservador. Os mesmos estudos foram realizados por um coinvestigador (E.M.U. Gil), cego aos resultados da primeira investigação, para medir a variabilidade interobservador. O tempo necessário para a execução dos exames de 8 cães também foi documentado.

#### *Estatística*

A normalidade dos dados foi investigada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para os dados paramétricos e não paramétricos tanto do fluxo venoso hepático quanto da morfologia e função

do VD, os resultados são apresentados como média e desvio padrão e mediana (quartis), respectivamente, sendo que os cães foram divididos em quartis de peso corporal, comparados pela análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey (para os dados paramétricos) e, teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn's (para os dados não paramétricos). O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar a idade com as variáveis do fluxo venoso hepático, enquanto que a comparação de acordo com o sexo foi obtida pelo teste de Mann-Whitney. O teste de Spearman foi usado para investigar correlações dos dados do *Doppler* espectral das veias hepáticas com a idade, PAS, FC e variáveis estruturais e funcionais do VD. Além disso, coeficientes de variação para as avaliações inter e intraobservador e a média dos tempos para execução dos exames foram calculados. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software GraphPad Prism e/ou Microsoft Excel. Considerou-se  $P < 0.05$  como estatisticamente significativo.

## **Resultados**

Foram recrutados para este estudo 65 animais. A população envolveu cães de pequeno a grande porte, incluindo as raças Bulldogue Francês, Crista Chinês, Doberman Pinscher, Dogue Alemão, Labrador, Pastor Belga Malinois, Poodle, Shih-tzu (1 exemplar para cada), Border Collie, Lhasa Apso, Pequinês, Pinscher, Rottweiler, Whippet, Yorkshire Terrier (2 exemplares para cada), Beagle (n=15), Pastor Alemão (n=5), Pug (n=3) e cães mestiços (n=20), dos quais 24 eram machos (36.9%) e 41 fêmeas (63.1%). Os animais tinham entre 4 e 156 meses (média: 45.2; mediana: 30), enquanto o peso corporal variou de 2 a 61.5 kg (média: 13.8; mediana: 10.4). O ritmo cardíaco mais observado foi arritmia sinusal (83.1%), seguido por ritmo sinusal (10.7%) e taquicardia sinusal (6.2%).

Os valores das ondas espectrais hepáticas A, S, V e D variaram de acordo com o tamanho dos animais. Diferenças estatísticas significativas ( $P < 0.05$ ) foram documentadas quando os quartis de peso corporal foram comparados, conforme detalhado na Tabela 1. Os resultados demonstram que a comparação entre peso corporal e o fluxo venoso hepático foi marcada por maiores valores dos componentes espectrais em consonância ao incremento de peso dos animais.

Todos os cães apresentaram o mesmo padrão físico para as diferentes ondas: ondas A e V (quando presente) retrógradas e, ondas S e D, anterógradas, com velocidades maiores atribuídas à onda S em comparação à onda D (Fig. 2). A média da relação S/D foi  $\geq 1,2$  para as diferentes faixas de peso corporal, não havendo diferenças estatísticas na comparação interquartil (Tabela 1). A onda V apresentou-se retrógrada em apenas 3 pacientes (nos demais foi neutra) incluídos nos seguintes grupos experimentais: 8.16 – 10.4 kg ( $3.5 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ), 10.41 – 17 kg ( $3.3 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ) e 17.01 – 61.5 kg ( $4.6 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ).

Não foi observada correlação entre as ondas do fluxo venoso hepático e da relação S/D com a idade e FC. Não obstante, a onda A apresentou correlação negativa com a PAS ( $r: -0.25$ ;  $P: 0.0448$ ) e houve uma tendência de maiores valores de mediana das ondas espectrais hepáticas nos machos em comparação às fêmeas, exceto para a relação S/D (Fig. 3).

Na Tabela 2, estão descritas as comparações entre o peso corporal e os diferentes índices de função sistólica e diastólica do VD. Diferenças estatísticas significativas ( $P < 0.05$ ) entre os quartis de peso corporal foram observadas (exceto para FAC% e relação  $E_t/A_t$ ), traduzidas em aumento dos valores de acordo com o incremento do peso para TAPSE (mm),  $S'$  e relação  $E'_t/A'_t$  e, em um contraponto, redução dos valores para TAPSE ( $\text{mm}/\text{m}^2$ ) e *strain* longitudinal.

Diversos índices funcionais do VD, tais como TAPSE (mm),  $S'$ , relação  $E_t/A_t$  e  $E'_t/A'_t$ , apresentaram correlação positiva com as ondas do fluxo venoso hepático (Tabela 3). Cabe destacar a correlação da  $S'$  com todas as ondas espectrais hepáticas. Por outro lado, a relação  $S/D$  não demonstrou correlação com nenhuma das ondas em questão.

Todos os parâmetros estruturais do VD apresentaram diferença estatística significativa ( $P < 0.05$ ) na comparação dos diferentes quartis de peso corporal, marcada por valores maiores de acordo com o aumento do peso (Tabela 4). Houve inversão do cenário a partir do momento em que indexou-se o peso à área de superfície corporal. Não foram encontradas correlações entre os dados morfométricos do VD e o fluxo venoso hepático.

Boa repetibilidade para a técnica voltada à mensuração do fluxo espectral hepático foi atribuída às avaliações intra e interobservador. Os valores do coeficiente de variação (CV) foram razoavelmente superiores para as ondas A, S e D na análise interobservador (CV: 10.7%, 17% e 10.6%) em comparação a intraobservador (CV: 2.7%, 10.5% e 7.2%). Adicionalmente, a média dos tempos para obtenção das ondas espectrais hepáticas foi de 5.2 minutos. Houve uma maior dificuldade para execução do exame naqueles pacientes ofegantes e inquietos, embora tais características não tenham sido impeditivas de realiza-lo.

## **Discussão**

Em humanos, a avaliação do fluxo venoso hepático e sua associação com a hemodinâmica voltada ao coração direito está bem consolidada (Fadel et al., 2015), em contrapartida, seu emprego é relativamente infrequente na rotina em medicina veterinária. A presente pesquisa demonstrou a aplicabilidade da técnica supracitada e a sua viabilidade quanto

à detecção, direção, velocidade e morfologia das ondas espectrais hepáticas. Ademais, dados inerentes à morfologia e função ventricular direita suportam os achados do *Doppler* hepático.

Todos os animais apresentaram um padrão trifásico, caracterizado pelas ondas A, S e D, com exceção de apenas 3 cães em que também foi observada a onda V retrógrada. Tais resultados são esperados e implicam em uma referência de normalidade pré-estabelecida, em que a onda A representa a contração atrial, a onda S ocorre pela sístole ventricular, já que as paredes se contraem e o ânulo da tricúspide direciona-se para o ápice, gerando uma pressão negativa e impulsionando o sangue para fora do fígado (marcada como a maior onda anterógrada), onda D, que ocorre pelo enchimento passivo do átrio e VD durante a diástole e, por fim, a onda V, fruto do preenchimento atrial à medida em que a sístole torna-se menos intensa e a valva tricúspide retorna à sua posição usual (McNaughton & Abu-Yousef, 2011).

Considerando-se o coração como normal, a maior quantidade de fluxo sanguíneo anterógrado ocorre durante a fase de sístole ventricular e, conseqüentemente, há uma onda S gerada superior à subsequente onda D, com reflexos diretos sobre a relação S/D (Abu-Yousef, 1991). Embora estatisticamente não haja diferenças entre a relação S/D com o peso corporal (Tabela 1), houve uma tendência de aumento dos seus valores de acordo com o incremento de peso (Fig. 4), conforme também observado para as ondas A, S e D, possivelmente em resposta ao maior requerimento volumétrico envolvido. A média dessa relação foi  $\geq 1,2$  para as diferentes faixas de peso (Tabela 1), semelhante ao descrito por Kim et al. (2017) para o seu grupo controle de cães saudáveis. Para tanto, torna-se factível um valor de corte esperado para a normalidade ( $>1$ ).

O peso corporal influenciou diretamente no comportamento dos resultados quando comparado às variáveis funcionais do VD (Tabela 2) e os valores encontrados estão de acordo com os descritos por Visser et al. (2015). Segundo os autores, como vários índices ecocardiográficos estruturais e funcionais são afetados, por exemplo, pelo tamanho corporal, o impacto do peso, particularmente, requer consideração para uma avaliação mais precisa dos intervalos de referência, dada a ampla gama de tamanhos dos cães. Nesse contexto, o TAPSE (mm) é uma medida linear e aumenta com as dimensões corporais (Núñez-Gil et al., 2011). Todavia, ao ser indexado à superfície de área corporal, houve uma inversão dos resultados (Tabela 2). Uma possível explicação está no fato de que apesar de valores maiores em mm, a porcentagem de deslocamento anular é menor em cães maiores, conforme observado por Schober e Fuentes (2001) em um estudo que avaliou o movimento anular mitral.

A comparação entre os índices funcionais do VD com o fluxo venoso hepático (Tabela 3) permitiu a detecção de correlação positiva entre S' com as ondas espectrais hepáticas A ( $r$ : 0.29;  $P$ : 0.01), S ( $r$ : 0.31;  $P$ : 0.009) e D ( $r$ : 0.31;  $P$ : 0.01). S' é um método rápido, de fácil execução e com forte correlação para medidas hemodinâmicas invasivas do VD (Hori et al., 2007; Jurcut et al., 2010). Para tanto, valores dentro do intervalo de referência para S', na ausência de hepatopatias, tornam-o como um possível preditor para um fluxo venoso hepático normal.

As mensurações bidimensionais do VD são desafiadoras perante sua geometria complexa e à falta de especificidade quanto a pontos anatômicos de referência (Lang et al., 2015). No presente estudo, a aquisição das imagens para tais medidas foi relativamente de fácil obtenção, exceto pelo fato de que em alguns animais havia uma tendência de abertura da artéria aorta no corte apical 4 câmaras otimizado para o VD.

Para os índices morfométricos do VD, houve aumento dos valores dessas medidas de acordo com o incremento de peso (Tabela 4). A partir do momento em que as medidas eram indexadas à área de superfície corporal, havia uma inversão dos resultados (Fig. 5). Em humanos, de modo análogo, uma pesquisa envolvendo uma população multiétnica saudável, demonstrou que as medidas do VD em homens excederam os resultados absolutos femininos em 90% das mensurações e, a partir do momento em que indexava-se à área de superfície corporal, os valores das mulheres tornaram-se significativamente maiores, sendo que a indexação também foi capaz de reduzir o número de diferenças estatísticas entre os grupos étnicos masculinos (Willis et al., 2012). Com isso, tendo em vista que a área de superfície corporal dos cães de grande porte é maior, quando realiza-se a divisão pelas medidas lineares do VD a proporção mm/m<sup>2</sup> tende a inverter os resultados.

O padrão de onda trifásico hepático esperado é produzido durante a inspiração final e silenciosa. Durante esse estado, há sangue suficiente para retornar ao coração pelas veias hepáticas a ponto de produzir uma forma de onda normal (Scheinfeld et al., 2009). Em humanos, um estudo que envolveu uma população saudável, demonstrou que as velocidades e formas de onda das veias hepáticas variaram durante manobras respiratórias (Altinkaya et al., 2011). Na presente pesquisa, notou-se influência direta da respiração sobre o estudo *Doppler*. Nos animais com taquipneia ondas artefatuais eram geradas, sendo a análise eletrocardiográfica simultânea de suma importância nesses casos. Pela movimentação excessiva do paciente muitas vezes associada, a identificação das veias hepáticas torna-se laboriosa.

Neste estudo, houve uma boa repetibilidade entre mensurações duplicadas e baixa variabilidade intra e interobservador para a caracterização do espectro *Doppler* hepático, ainda mais ao se levar em consideração o fato de ser um exame dinâmico, passível de interferências

tais como respiração ofegante e animais que sejam inquietos, além do tempo relativamente extenso (intervalo mínimo de 30 dias) decorrido da primeira avaliação.

Em um único cão, o tempo para execução do exame foi claramente maior (26 minutos). A mesma dificuldade para finalizar a detecção das ondas hepáticas nesse animal foi compartilhada pelos 2 avaliadores. Uma possível explicação está no fato de ser um cão saudável e, por conseguinte, apresentar diâmetro reduzido das veias hepáticas, associado à uma provável variação individual. Caso esse “*outlier*” fosse retirado da análise, a média para a realização do exame cairia de 5.2 para 2.26 minutos.

Algumas limitações deste estudo devem ser levadas em consideração. Os animais foram descritos como saudáveis a partir da avaliação clínica e exames ecocardiográfico, eletrocardiográfico, ultrassonográfico e pela mensuração da PAS. No entanto, comorbidades assintomáticas não podem ser excluídas já que exames complementares específicos não foram realizados. Ademais, o número e a variabilidade dos animais podem ser pequenos para extrapolar os resultados obtidos para todas as raças.

Por mais que o padrão fásico esperado para o fluxo venoso hepático em cães saudáveis já tenha sido descrito (Szatmári et al., 2001), não foram encontrados na literatura estudos conforme o presente em que tenham sido utilizados apenas animais saudáveis, não sedados, com um número representativo de participantes, para estabelecer intervalos de referência de acordo com o peso corporal.

Haja vista que hepatopatias modificam o padrão do fluxo venoso hepático (Fadel et al., 2015) e tendo sido criado um padrão de normalidade, os resultados desta pesquisa

potencialmente servirão de base para estudos futuros que envolvam animais com alterações que afetam o lado direito do coração e repercutem no fígado, permitindo ao ultrassonografista a provável diferenciação, por exemplo, de doenças que causam congestão hepática por distúrbio local ou em resposta à um quadro de insuficiência cardíaca congestiva direita, destacando assim a ultrassonografia como uma modalidade diagnóstica complementar, além de permitir ao profissional que o execute um encaminhamento mais objetivo para exames complementares tradicionalmente referendados.

### **Conclusões**

Destarte, o *Doppler* espectral hepático apresenta correlação com índices de função sistólica e diastólica do VD e varia conforme o peso dos animais. Trata-se de uma técnica com boa repetibilidade, baixa variabilidade, passível de ser executada sem dificuldade e que serve como base para estudos futuros que validem a real aplicabilidade diagnóstica voltada às diferentes enfermidades que repercutem no coração direito.

### **Agradecimentos**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro parcial representado pela concessão da bolsa de mestrado.

### **Referências**

- Abu-Yousef, M.M., 1991. Duplex Doppler sonography of the hepatic vein in tricuspid regurgitation. *American Journal of Roentgenology* 156, 79-83.
- Altinkaya, N., Koc, Z., Ulsan, S., Demir, S., Gurel, K., 2011. Effects of respiratory manoeuvres on hepatic vein Doppler waveform and flow velocities in a healthy population. *European Journal of Radiology* 79, 60-63.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Egner, B., Elliot, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., et al., 2007. Guidelines for the identification, evaluation, and

- management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 542-548.
- Belotta, A.F., Teixeira, C.R., Padovani, C.R., Rahal, S.C., Mayer, M.N., Mamprim, M.J., 2018. Sonographic evaluation of liver hemodynamic indices in overweight and obese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 181-187.
- Fadel, B.M., Alassas, K., Husain, A., Dahdouh, Z., Di Salvo, G., 2015. Spectral Doppler of the hepatic veins in noncardiac diseases: what the echocardiographer should know. *Echocardiography* 32, 1424-1427.
- Hori, Y., Kano, T., Hoshi, F., Higuchi, S., 2007. Relationship between tissue Doppler-derived RV systolic function and invasive hemodynamic measurements. *American Journal of Physiology. Heart and circulatory physiology* 293, 120-125.
- Jurcut, R., Giusca, S., La Gerche, A., Vasile, S., Ghingina, C., Voigt, J.U., 2010. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography* 11, 81-96.
- Kim, J., Kim, S., Eom, K., 2017. Pulsed-wave Doppler ultrasonographic evaluation of hepatic vein in dogs with tricuspid regurgitation. *Journal of Veterinary Science* 18, 73-79.
- Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., et al., 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 28, 1-39.
- McNaughton, D.A., Abu-Yousef, M.M., 2011. Doppler US of the liver made simple. *Radiographics* 31, 161-188.
- Nelson, N.C., Drost, W.T., Lerche, P., Bonagura, J.D., 2010. Noninvasive estimation of central venous pressure in anesthetized dogs by measurement of hepatic venous blood flow velocity and abdominal venous diameter. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 51, 313-323.
- Núñez-Gil, I.J., Rubio, M.D., Cartón, A.J., López-Romero, P., Deiros, L., García-Guereta, L., Labrandero, C., Gutiérrez-Larraya, F., 2011. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 spanish children and adolescents. *Revista Española de Cardiología* 64, 674-680.
- Scheinfeld, M.H., Bilali, A., Koenigsberg, M., 2009. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics* 29, 2081-2098.
- Schober, K.E., Fuentes, V.L., 2001. Mitral annulus motion as determined by M-mode echocardiography in normal dogs and dogs with cardiac disease. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 42, 52-61.

- Smithenson, B.T., Mattoon, J.S., Bonagura, J.D., Abrahamsen, E.J., Drost, W.T., 2004. Pulsed-wave Doppler ultrasonographic evaluation of hepatic veins during variable hemodynamic states in healthy anesthetized dog. *American Journal of Veterinary Research* 65,734-740.
- Szatmári, V., Sótonyi, P., Vörös, K., 2001. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 42, 93-107.
- Thomas, W.P., Gaber, C.E., Jacobs, G.J., Kaplan, P.M., Lombard, C.W., Moise, N.S., Moses, B.L., 1993. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 247-252.
- Visser, L.C., Scansen, B.A., Schober, K.E., Bonagura, J.D., 2015. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology* 17, 83-96.
- Willis, J., Augustine, D., Shah, R., Stevens, C., Easaw, J., 2012. Right ventricular normal measurements: time to index? *Journal of the American Society of Echocardiography* 25, 1259-1267.

**Tabela 1**

Comparação das diferentes ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* de acordo com o peso corporal de cães saudáveis.

<i>(n)</i>	Peso corporal (quartis)				<i>P</i>
	2.0 – 8.15 kg	8.16 – 10.4 kg	10.41 – 17.0 kg	17.01 – 61.5 kg	
	16	17	16	16	
<u>Onda A</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	7.0 (2.1) <sup>A</sup>	7.4 (2.3) <sup>A</sup>	9.0 (3.1) <sup>A</sup>	17.2 (10.1) <sup>B</sup>	<0.0001
<u>Onda S</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	9.7 (1.9) <sup>A</sup>	11.9 (3.9) <sup>A</sup>	10.5 (2.0) <sup>A</sup>	18.5 (9.9) <sup>B</sup>	<0.0001
<u>Onda D</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	7.3 (1.7) <sup>A</sup>	8.9 (3.7) <sup>A</sup>	7.7 (1.7) <sup>A</sup>	13.5 (8.5) <sup>B</sup>	0.0018
<u>S/D*</u>	1.3 (1.2-1.4) <sup>A</sup>	1.4 (1.2-1.5) <sup>A</sup>	1.3 (1.2-1.5) <sup>A</sup>	1.4 (1.2-1.7) <sup>A</sup>	0.7928

*(n)*, número de animais por quartil; kg, quilogramas; S/D, relação onda S/onda D. Os dados são expressos como média e desvio padrão, exceto para \* (dado não paramétrico), representado por mediana (quartis). Valores com diferentes letras sobrescritas indicam diferença estatística significativa entre os grupos.

**Tabela 2**

Comparação dos diferentes índices de função sistólica e diastólica do ventrículo direito de acordo com o peso corporal de cães saudáveis.

(n)	Peso corporal (quartis)				P
	2.0 – 8.15 kg 16	8.16 – 10.4 kg 17	10.41 – 17.0 kg 16	17.01 – 61.5 kg 16	
<u>Índices sistólicos</u>					
FAC (%)	43.4 (10.3) <sup>A</sup>	43.4 (10.0) <sup>A</sup>	39.7 (7.3) <sup>A</sup>	37.3 (8.6) <sup>A</sup>	0.1687
TAPSE (mm)	9.7 (1.7) <sup>A</sup>	11.7 (2.8) <sup>AB</sup>	13.3 (2.9) <sup>B</sup>	16.8 (3.5) <sup>C</sup>	<0.0001
TAPSE (mm/m <sup>2</sup> )	35.7 (10.4) <sup>A</sup>	25.8 (6.4) <sup>B</sup>	24.8 (4.6) <sup>BC</sup>	18.6 (4.3) <sup>C</sup>	<0.0001
S'*(cm · s <sup>-1</sup> )	11.2 (7.6-11.8) <sup>A</sup>	11.0 (10.1-14.0) <sup>AB</sup>	12.3 (11.2-15.9) <sup>AB</sup>	14.6 (12.1-16.9) <sup>B</sup>	0.0039
StL (%)	24.6 (3.8) <sup>A</sup>	22.7 (3.5) <sup>AB</sup>	22.1 (3.3) <sup>AB</sup>	20.4 (4.1) <sup>B</sup>	0.0187
<u>Índices diastólicos</u>					
E <sub>t</sub> /A <sub>t</sub>	1.2 (0.4) <sup>A</sup>	1.4 (0.3) <sup>A</sup>	1.3 (0.3) <sup>A</sup>	1.5 (0.2) <sup>A</sup>	0.0946
E' <sub>t</sub> /A' <sub>t</sub> *	0.9 (0.6-1.2) <sup>A</sup>	1.3 (1.1-1.4) <sup>B</sup>	1.2 (1.0-1.2) <sup>AB</sup>	1.3 (1.1-1.4) <sup>B</sup>	0.0019

(n), número de animais por quartil; kg, quilogramas; FAC, variação fracional da área; TAPSE, excursão sistólica do plano anular da tricúspide; S', velocidade de excursão sistólica do plano anular tricúspide, oriunda do *Doppler* tecidual; StL, *strain* longitudinal do ventrículo direito; E<sub>t</sub>/A<sub>t</sub>, relação das ondas do influxo transtricuspídeo; E'<sub>t</sub>/A'<sub>t</sub>, relação das ondas da excursão sistólica do anel tricúspide em diástole inicial e tardia, oriundas do *Doppler* tecidual. Os dados são expressos como média e desvio padrão (quartis), exceto para \* (dado não paramétrico), representado por mediana (quartis). Valores com diferentes letras sobrescritas indicam diferença estatística significativa entre os grupos.

**Tabela 3**

Correlações entre o fluxo venoso hepático avaliado por triplex *Doppler* e os índices de função sistólica e diastólica do ventrículo direito de cães saudáveis.

	<i>r</i>	95% IC	<i>P</i>
<u>Onda A (cm · s<sup>-1</sup>)</u>			
FAC (%)	-0.1842		0.1419
TAPSE (mm)	0.3921		0.0012
TAPSE (mm/m <sup>2</sup> )	-0.2028		0.1052
S' (cm · s <sup>-1</sup> )	0.2939		0.0175
StL (%)	-0.1182		0.3484
E <sub>t</sub> /A <sub>t</sub>	0.3908		0.0013
E' <sub>t</sub> /A' <sub>t</sub>	0.3593		0.0033
<u>Onda S (cm · s<sup>-1</sup>)</u>			
FAC (%)	-0.1148		0.3623
TAPSE (mm)	0.2602		0.0363
TAPSE (mm/m <sup>2</sup> )	-0.1569		0.2119
S' (cm · s <sup>-1</sup> )	0.3184		0.0097
StL (%)	-0.1298		0.3028
E <sub>t</sub> /A <sub>t</sub>	0.1720		0.1708
E' <sub>t</sub> /A' <sub>t</sub>	0.2810		0.0234
<u>Onda D (cm · s<sup>-1</sup>)</u>			
FAC (%)	-0.1055		0.4030
TAPSE (mm)	0.1671		0.1835
TAPSE (mm/m <sup>2</sup> )	-0.1514		0.2287
S' (cm · s <sup>-1</sup> )	0.3144		0.0107
StL (%)	-0.0153		0.9035
E <sub>t</sub> /A <sub>t</sub>	0.1442		0.2516
E' <sub>t</sub> /A' <sub>t</sub>	0.2352		0.0592
<u>S/D</u>			
FAC (%)	0.0834		0.5091
TAPSE (mm)	0.0510		0.6867
TAPSE (mm/m <sup>2</sup> )	-0.0687		0.5868
S' (cm · s <sup>-1</sup> )	-0.0976		0.4394
StL (%)	-0.0938		0.4573
E <sub>t</sub> /A <sub>t</sub>	0.0849		0.5012
E' <sub>t</sub> /A' <sub>t</sub>	0.0640		0.6127

IC, intervalo de confiança; FAC, variação fracional da área; TAPSE, excursão sistólica do plano anular da tricúspide; S', velocidade de excursão sistólica do plano anular tricúspide, oriunda do

*Doppler* tecidual; StL, *strain* longitudinal do ventrículo direito;  $E_t/A_t$ , relação das ondas do influxo transtricuspídeo;  $E'_t/A'_t$ , relação das ondas da excursão sistólica do anel tricúspide em diástole inicial e tardia, oriundas do *Doppler* tecidual; S/D, relação onda S/onda D.

**Tabela 4**

Comparação dos diferentes índices estruturais do ventrículo direito em sístole e diástole de acordo com o peso corporal de cães saudáveis.

(n)	Peso corporal (quartis)				P
	2.0 – 8.15 kg	8.16 – 10.4 kg	10.41 – 17.0 kg	17.01 – 61.5 kg	
	16	17	16	16	
<u>Medidas diastólicas</u>					
Comprimento (mm)	22.3 (4.6) <sup>A</sup>	32.6 (4.7) <sup>B</sup>	35.5 (6.4) <sup>B</sup>	48.6 (7.8) <sup>C</sup>	<0.0001
Comprimento (mm/m <sup>2</sup> )	81.1 (19.7) <sup>A</sup>	71.7 (10.2) <sup>AB</sup>	66.3 (9.4) <sup>B</sup>	53.4 (7.) <sup>C</sup>	<0.0001
Diâmetro basal (mm)	14.7 (2.7) <sup>A</sup>	19.2 (4.0) <sup>B</sup>	22.6 (4.5) <sup>B</sup>	28.2 (3.9) <sup>C</sup>	<0.0001
Diâmetro basal (mm/m <sup>2</sup> )	53.9 (15.9) <sup>A</sup>	42.2 (8.2) <sup>B</sup>	42.4 (7.8) <sup>B</sup>	31.3 (5.8) <sup>C</sup>	<0.0001
Diâmetro médio (mm)	12.2 (2.3) <sup>A</sup>	16.0 (3.3) <sup>B</sup>	18.4 (3.8) <sup>B</sup>	23.4 (3.5) <sup>C</sup>	<0.0001
Diâmetro médio (mm/m <sup>2</sup> )	44.4 (10.8) <sup>A</sup>	35.3 (7.1) <sup>B</sup>	34.5 (6.8) <sup>B</sup>	26.2 (5.6) <sup>C</sup>	<0.0001
<u>Medidas sistólicas</u>					
Comprimento (mm)	18.2 (6.3) <sup>A</sup>	23.9 (3.5) <sup>B</sup>	27.3 (4.8) <sup>B</sup>	38.1 (6.7) <sup>C</sup>	<0.0001
Comprimento* (mm/m <sup>2</sup> )	63.1 (49.2-72.1) <sup>A</sup>	54.6 (48.7-59.1) <sup>A</sup>	51.9 (47.8-55.8) <sup>A</sup>	42.2 (37.0-44.9) <sup>B</sup>	<0.0001
Diâmetro basal (mm)	11.0 (2.1) <sup>A</sup>	16.4 (4.7) <sup>B</sup>	19.0 (4.4) <sup>B</sup>	23.1 (3.7) <sup>C</sup>	<0.0001
Diâmetro basal (mm/m <sup>2</sup> )	40.1 (11.6) <sup>A</sup>	36.0 (9.5) <sup>A</sup>	35.5 (7.7) <sup>A</sup>	25.8 (5.6) <sup>B</sup>	0.0002
Diâmetro médio (mm)	8.7 (1.7) <sup>A</sup>	12.7 (3.3) <sup>A</sup>	14.9 (3.5) <sup>A</sup>	18.9 (3.2) <sup>B</sup>	<0.0001
Diâmetro médio (mm/m <sup>2</sup> )	31.8 (8.8) <sup>A</sup>	27.8 (6.6) <sup>A</sup>	27.7 (5.6) <sup>A</sup>	21.3 (5.5) <sup>B</sup>	0.0006

(n), número de animais por quartil; kg, quilogramas. Os dados são expressos como média e desvio padrão (quartis), exceto para \* (dado não paramétrico), representado por mediana (quartis). Valores com diferentes letras sobrescritas indicam diferença estatística significativa entre os grupos.

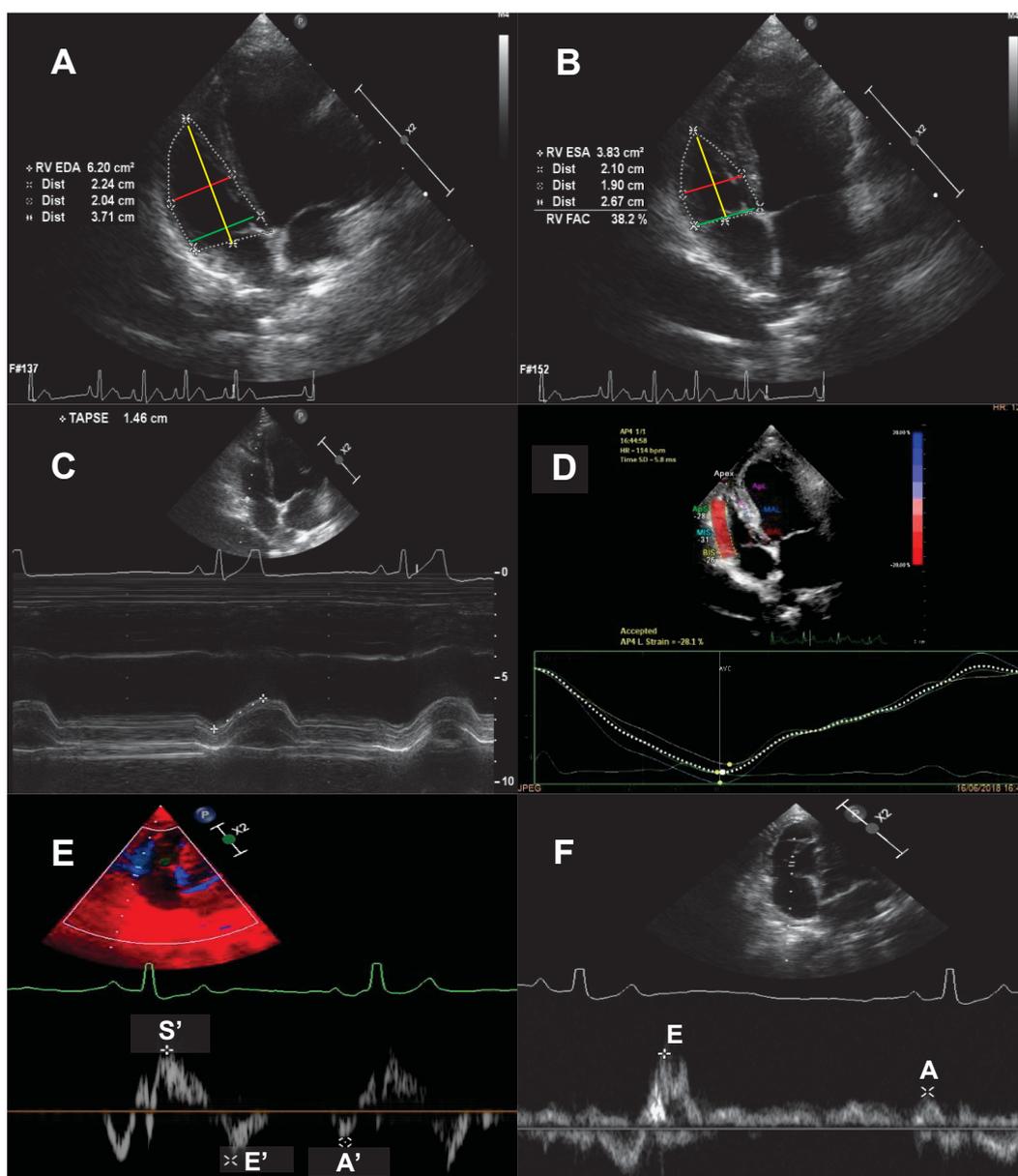


Fig. 1. Medidas para avaliação morfofuncional do ventrículo direito (VD) obtidas por meio de ecocardiografia em cães saudáveis. A e B) Representação das medidas estruturais do VD, correspondentes ao diâmetro basal (linha verde), diâmetro médio (linha vermelha) e comprimento (linha amarela), além da variação fracional da área do VD (FAC%) (linha branca tracejada), em diástole e sístole (respectivamente). C) Excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE). D) *Strain* longitudinal bidimensional caracterizado por gráfico de deformação dos segmentos basal, médio e apical da parede livre do VD. E) Velocidade de excursão sistólica do plano anular tricúspide (S') e ondas E' e A' representando a diástole inicial e tardia, quantificadas por *tissue Doppler imaging*. F) Influxo transtricuspídeo, correspondente às ondas E e A que representam a diástole inicial e tardia.

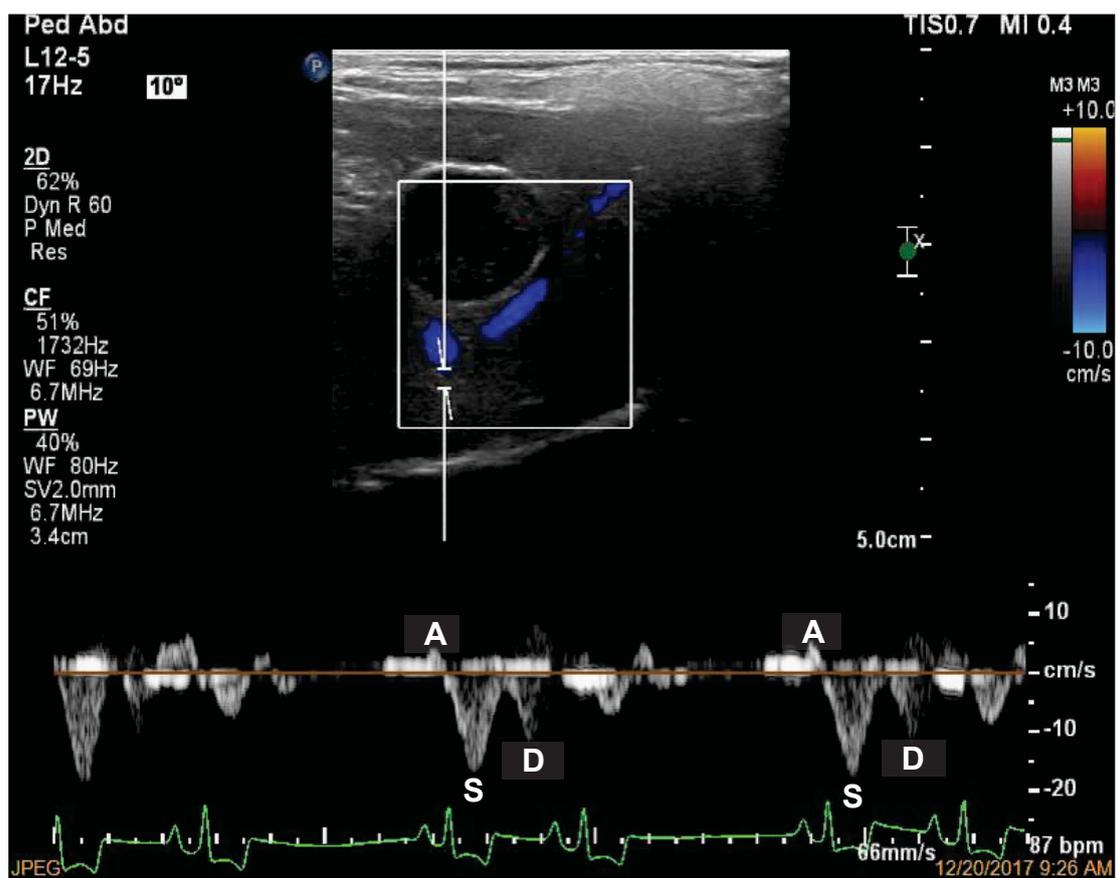


Fig. 2. Fluxo venoso hepático obtido por triplex *Doppler* de um cão saudável, caracterizado pelas ondas espectrais A, S e D. Notar onda S com velocidade maior em comparação à onda D e consequente relação onda S/onda D >1. Traçado eletrocardiográfico simultâneo facilitando a correta identificação das ondas em estudo.

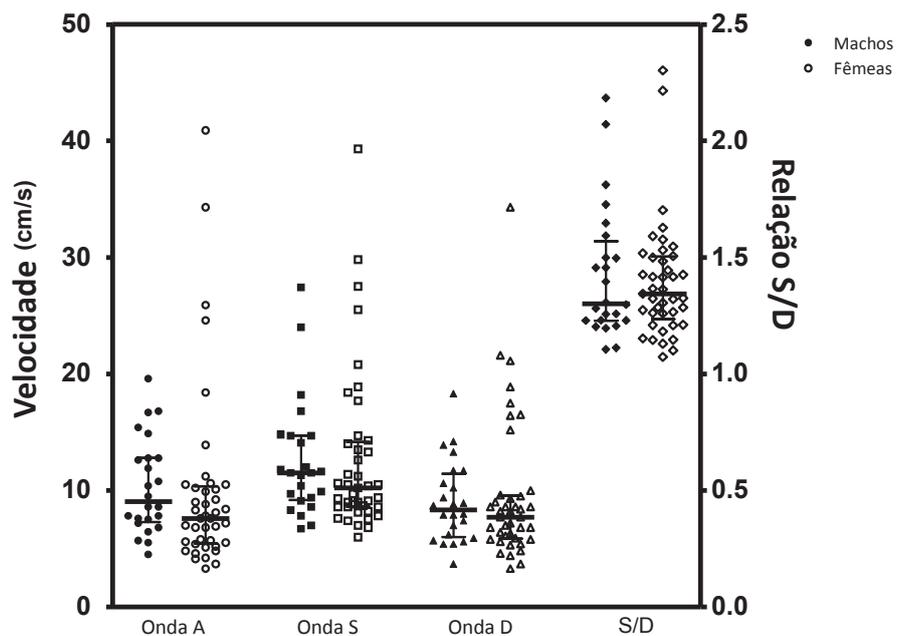


Fig. 3. Gráfico *dot plot* representando as medianas e valores individuais das ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* e da relação onda S/onda D obtidos de cães saudáveis segundo o critério sexo.

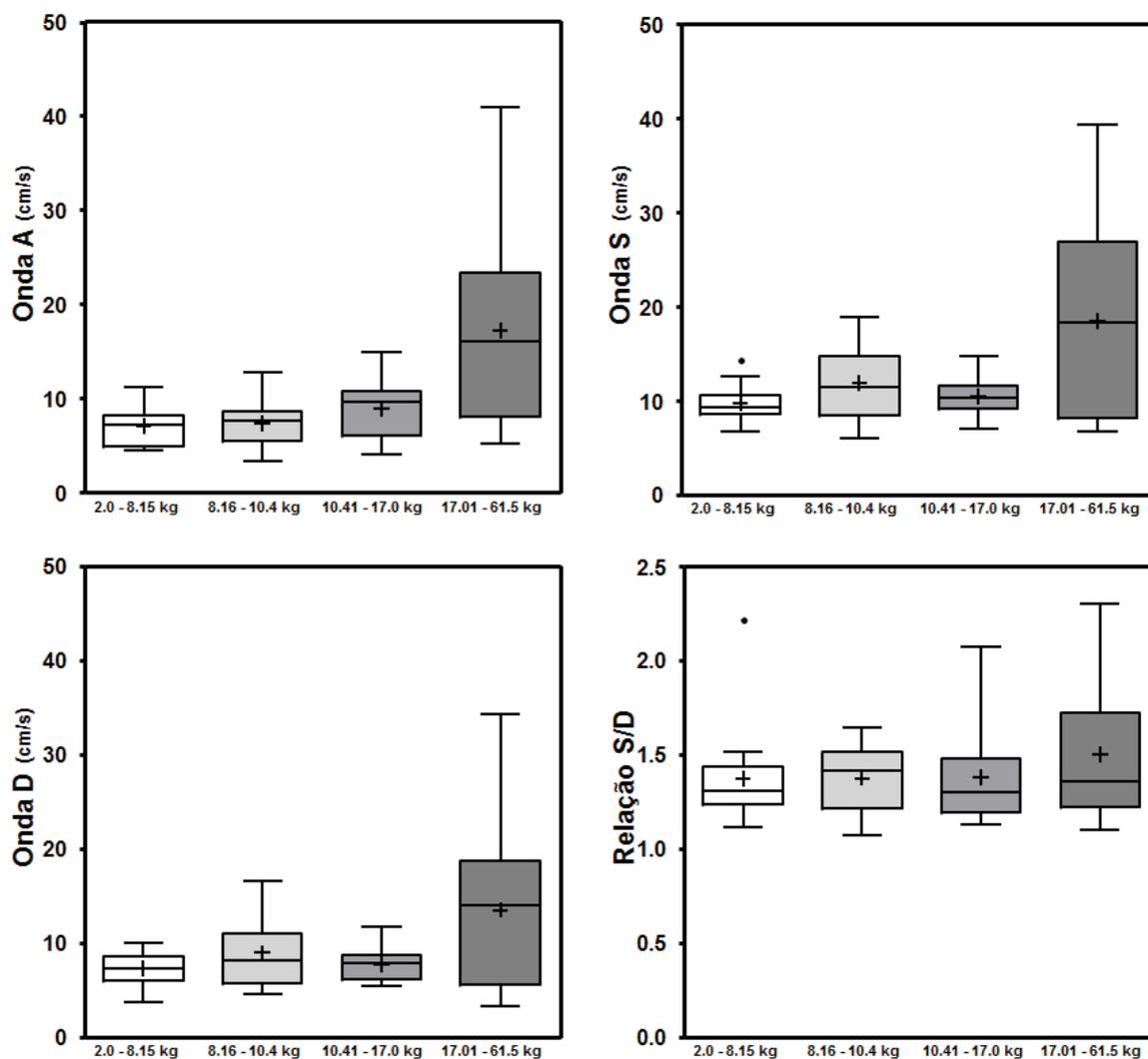


Fig. 4. Gráficos *box plot* representando as médias das ondas do fluxo venoso hepático A, S e D avaliadas por triplex *Doppler* e medianas da relação onda S/onda D nos diferentes quartis de peso corporal de cães saudáveis. Pontos nos gráficos representam “*outliers*”.

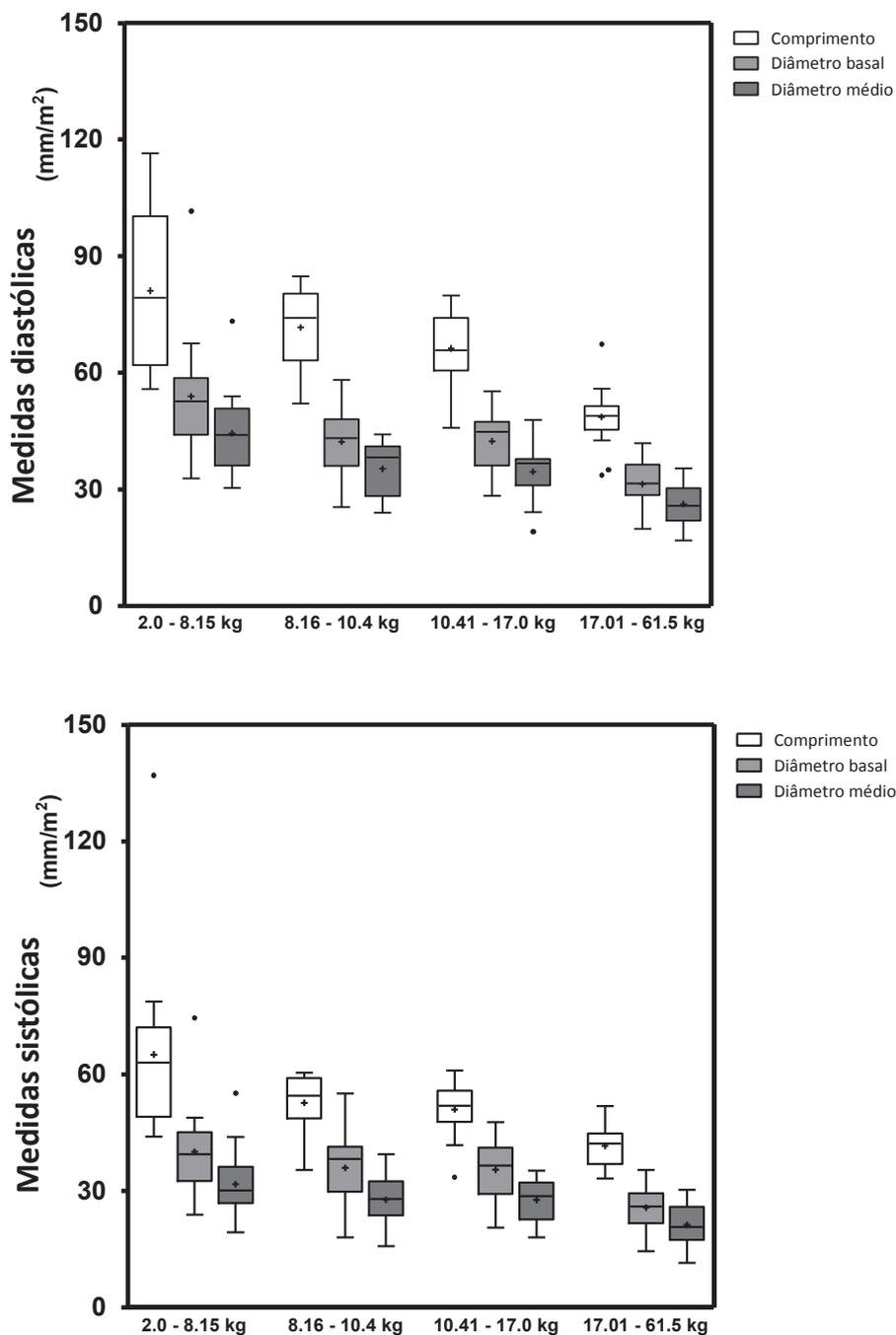


Fig. 5. Gráficos *box plot* representando médias e medianas (da medida comprimento em mm/m<sup>2</sup> em sístole) dos dados morfométricos do ventrículo direito indexadas à área de superfície corporal de cães saudáveis. Pontos nos gráficos representam “*outliers*”.

## CAPÍTULO 2

### **Caracterização do espectro *Doppler* das veias hepáticas em cães com hipertensão pulmonar e sua correlação com variáveis estruturais e funcionais do ventrículo direito**

#### **Resumo**

Hipertensão pulmonar (HP) é um termo global que descreve uma condição hemodinâmica complexa, responsável pelo aumento progressivo das pressões no leito vascular pulmonar. Uma vez que desencadeia alterações hemodinâmicas nas câmaras cardíacas direitas, é de se esperar que haja reflexos no *Doppler* hepático. Destarte, a presente pesquisa foi concebida com o intuito de investigar, prospectivamente, a aplicabilidade da avaliação *Doppler* espectral das veias hepáticas como critério de diagnóstico e estratificação da magnitude da HP e do suposto prejuízo anatomo-funcional do ventrículo direito (VD) promovido por essa condição em cães e determinar se há influência da idade, sexo, peso corporal, frequência cardíaca (FC), ritmo e pressão arterial sistólica sobre os resultados.

O estudo observacional transversal inclui 43 cães com diferentes graus de HP além de um grupo controle composto por 15 cães saudáveis. Os valores das ondas espectrais hepáticas A, S, V e D e o padrão fásico variaram de acordo com o grau de HP. Correlações foram observadas entre as ondas do *Doppler* venoso hepático com a idade, FC e variáveis morfofuncionais do VD. Houve boa sensibilidade da onda D (100%) com ponto de corte de  $11.6 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  para distinção dos cães com HP importante daqueles saudáveis. A gravidade da HP mostrou-se negativamente ligada ao tempo médio para a recidiva dos sinais clínicos e de sobrevida. Por conseguinte, o *Doppler* espectral hepático é uma técnica passível de ser executada sem dificuldade, com bons resultados suportados pelo exame ecocardiográfico e que permite ao ultrassonografista uma melhor triagem para o diagnóstico de HP.

*Palavras-chave:* Diagnóstico; Hipertensão pulmonar; *Doppler* hepático; Hemodinâmica; Ecocardiografia

## Introdução

Hipertensão pulmonar (HP) é um termo global que descreve uma condição hemodinâmica complexa, responsável pelo aumento progressivo das pressões no leito vascular pulmonar. É definida por pressão arterial sistólica pulmonar estimada superior a 35 mmHg ou pressão arterial diastólica pulmonar maior que 19 mmHg. Pode ser classificada em pré-capilar (hipertensão arterial pulmonar, resultante de anormalidades no lado arterial do sistema vascular pulmonar) ou pós-capilar (hipertensão venosa pulmonar, resultante de doença cardíaca esquerda que leva à hipertensão pulmonar capilar). Em cães, tal condição é consequência de vários processos patológicos, incluindo doença cardíaca primária, *shunts* intra e extracardíacos, dirofilariose, doenças respiratórias e tromboembólicas (Johnson et al., 1999; Bach et al., 2006).

Os objetivos dos testes diagnósticos na síndrome HP são identificar sua etiologia, quantificar sua magnitude, avaliar evidências de comprometimento hemodinâmico e auxiliar no prognóstico do paciente (Kellihan & Stepien, 2010). O cateterismo cardíaco direito é o método padrão-ouro para mensurar as pressões sistólica, diastólica e média da artéria pulmonar (Barberà et al., 2018). Todavia, por se tratar de uma técnica invasiva e que exige anestesia geral, geralmente não é de aplicação rotineira na medicina veterinária (Kellihan & Stepien, 2012). Dessa forma, a ecocardiografia é o método mais utilizado para o diagnóstico de HP em cães e pode ser útil para avaliar, de maneira não invasiva, determinados parâmetros hemodinâmicos (Stepien, 2009).

Uma vez que a HP desencadeia alterações hemodinâmicas nas câmaras cardíacas direitas, é de se esperar que haja reflexos no *Doppler* hepático (Zhang-An et al., 1992). Na medicina, está claro que a avaliação *Doppler* do fluxo venoso hepático pode auxiliar no estudo hemodinâmico e de função cardíaca direita. Em uma pesquisa que avaliou a variação espectral

da veia hepática média em seres humanos com HP secundária à doença cardíaca congênita, a sensibilidade e especificidade da técnica foram suficientes para classificá-la como um novo parâmetro ultrassonográfico complementar não-invasivo para a prever a magnitude da HP (Sun et al., 2015).

Destarte, a presente pesquisa foi concebida com o intuito de investigar, prospectivamente, a aplicabilidade da avaliação *Doppler* espectral das veias hepáticas como critério de diagnóstico e estratificação da magnitude da HP e do suposto prejuízo anatomo-funcional do ventrículo direito (VD) promovido por essa condição em cães e determinar se há influência da idade, sexo, peso corporal, frequência cardíaca (FC), ritmo e pressão arterial sistólica (PAS) sobre os resultados.

## **Material e Métodos**

### *Animais*

O estudo observacional transversal incluiu 43 cães com diferentes graus de HP, além de um grupo controle composto por 15 animais saudáveis, de propriedade de clientes, de diversas raças e idades, inscritos prospectivamente entre março e dezembro de 2018, junto ao Laboratório de Cardiologia Comparada da Universidade Federal do Paraná, no município de Curitiba, Paraná, Brasil. Todos os cães foram submetidos ao exame físico completo, mensuração da PAS, ultrassonografia abdominal (no intuito de descartar possíveis hepatopatias) e exames eletro e ecocardiográfico. A PAS foi medida indiretamente em todos os cães por observadores treinados utilizando a técnica *Doppler*, conforme descrito na literatura (Brown et al., 2007). Diversas medições foram realizadas para obter uma média de cinco valores estáveis. Traçados eletrocardiográficos foram adquiridos durante um período de 3 minutos.

Animais hipertensos e hipotensos (definidos como PAS >150 e <80 mmHg, respectivamente), bem como com arritmias não sinusais e hepatopatias foram excluídos desta investigação. Todos os procedimentos foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (protocolo 29-2017, aprovado em 5 de maio de 2017) e atenderam as diretrizes da Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE).

### *Ecocardiografia*

O exame ecocardiográfico foi realizado em todos os animais sem sedação, com os cães posicionados em decúbito lateral esquerdo e direito em conformidade com as recomendações do Comitê de Ecocardiografia da Especialidade de Cardiologia do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (Thomas et al., 1993). Para as avaliações descritas na sequência, utilizou-se equipamento de ultrassonografia digital dotado de transdutores multifrequenciais de 4-12 MHz (Affiniti 50, Philips).

A pressão sistólica da artéria pulmonar foi obtida de maneira não invasiva a partir do exame ecocardiográfico. Valendo-se dessa técnica, a velocidade do fluxo regurgitante tricúspide foi empregada para cálculo do gradiente de pressão entre VD e átrio direito a partir da equação modificada de Bernoulli ( $GP = 4 \cdot V^2$ ). Uma vez determinado o gradiente de pressão, a partir da avaliação subjetiva da câmara atrial direita, acrescentou-se o valor de 5 (sem remodelamento atrial), 10 (com remodelamento atrial) ou 15 mmHg (pacientes com sinais de insuficiência cardíaca congestiva). Dessa forma, pacientes com pressões sistólicas da artéria pulmonar superiores a 35 mmHg foram considerados como portadores de HP. A magnitude da HP foi definida como leve quando a pressão arterial pulmonar sistólica esteve entre 35,1 e 50,0 mmHg, moderada quando esteve entre 50,1 e 75,0 mmHg e grave quando excedeu 75,0 mmHg (Johnson et al., 1999).

A avaliação morfológica do VD envolveu a mensuração, em imagens bidimensionais, corte apical quatro câmaras otimizado para o VD dos seguintes parâmetros: (1) diâmetro basal interno, estendendo-se de sua parede livre até o septo interventricular, imediatamente abaixo do anel tricúspide; (2) diâmetro médio, no terço medial e (3) comprimento, estendendo-se do ápice ventricular ao plano anular tricúspide. Todas as medidas foram executadas em diástole e sístole.

Já para a função sistólica do VD, os seguintes parâmetros foram determinados: (1) variação fracional da área (FAC%), calculada como a diferença percentual entre a área sistólica e diastólica do VD, a partir de imagens bidimensionais; (2) excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), representado pelo deslocamento longitudinal do plano tricúspide em imagens obtidas em modo-M, com o cursor posicionado sobre a junção do plano tricúspide com a parede livre do VD; (3) deformação longitudinal (*strain*) dos segmentos basal, médio e apical da parede livre do VD, obtidos com o recurso *speckle tracking* bidimensional e (4) velocidade de excursão sistólica do anel tricúspide ( $S'$ ), quantificada com o recurso de *tissue Doppler imaging* (TDI), com o cursor posicionado sobre a junção do plano tricúspide com a parede livre do VD. Todos os parâmetros foram quantificados em imagem apical quatro câmaras, otimizada para o VD, obtida pela janela paraesternal esquerda.

Para avaliação da função diastólica do VD foram documentados os seguintes parâmetros, a partir da imagem apical quatro câmaras otimizada para essa câmara: (1) perfil de velocidade de influxo transtricuspídeo (ondas  $E_t$  e  $A_t$ ), por meio de *Doppler* pulsado, com o cursor posicionado logo abaixo da valva tricúspide e (2) velocidades de excursão sistólica do

anel tricúspide em diástole inicial ( $E_t'$ ) e tardia ( $A_t'$ ), quantificadas com o recurso TDI, com o cursor posicionado sobre a junção do plano tricúspide com a parede livre do VD.

#### *Doppler espectral venoso hepático*

Para avaliação do triplex *Doppler* das veias hepáticas, os cães foram posicionados em decúbito dorsal, sendo utilizado equipamento de ultrassonografia digital dotado de transdutores multifrequenciais (linear e convexo) de 2-12 MHz (Affiniti 50, Philips). A abordagem ultrassonográfica (via subcostal) envolveu preferencialmente os lobos hepáticos medial direito e quadrado, com vistas às veias hepáticas medial direita e quadrada, utilizando a vesícula biliar como referência, já que fornecem uma orientação quase que paralela ao recurso *Doppler*, com angulação inferior a 60°. Veias portais foram diferenciadas das demais em decorrência de uma maior ecogenicidade de suas paredes, não sendo avaliadas. Empregou-se um volume amostral de 1 a 2 mm.

A partir do espectro pulsado das veias hepáticas determinou-se a direção e velocidade máxima de cada um dos quatro possíveis componentes: (1) uma grande onda anterógrada negativa durante a sístole (onda S); (2) uma pequena onda retrógrada positiva na sístole tardia (onda V); (3) uma onda anterógrada no início da diástole (onda D); (4) uma onda retrógrada em diástole após a contração atrial (onda A). Adicionalmente, a relação onda S/onda D (S/D) foi obtida. A determinação dos momentos de início de cada uma das quatro fases foi baseada na atividade elétrica cardíaca documentada por traçado eletrocardiográfico obtido simultaneamente à imagem ultrassonográfica em modo B e utilização de *Doppler* pulsado. Todos os exames e mensurações foram executados pelo mesmo operador (V.B.C. Silva).

As formas de ondas foram classificadas em 3 padrões distintos: tipo 1, trifásico, representado por onda S maior que a onda D e  $S/D \geq 1$ , assemelhando-se ao padrão considerado normal; tipo 2, trifásico, caracterizado por onda S menor que a onda D e  $S/D < 1$ ; e tipo 3, bifásico, com fusão da onda S às ondas A e V durante a sístole ventricular e  $S/D < 1$  (Fig. 1).

### *Estatística*

Inicialmente, procedeu-se a análise descritiva dos dados com estimativa de frequência das variáveis qualitativas, média e desvio padrão. As variáveis quantitativas foram testadas com o teste Shapiro-Wilk quanto à aderência à distribuição normal, para escolha da abordagem estatística. Após a caracterização geral dos dados, os mesmos foram avaliados quanto às diferenças entre os graus de hipertensão pulmonar com o teste de Kruskal-Wallis ou análise de variância (ANOVA), dependendo da distribuição dos dados, com *post-hoc* de Tukey ou Dunn's. Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) foram construídas no intuito de investigar sensibilidade e especificidade das ondas do *Doppler* venoso hepático e relação S/D para diferenciarem cães com HP daqueles saudáveis. Finalmente, curvas Kaplan-Meier foram utilizadas para análise de sobrevivência quanto à recidiva dos sinais clínicos (tosse, dispneia, cansaço fácil e/ou síncope) e sobrevivência, tendo como desfecho final o óbito. Todas as análises foram realizadas com o software SPSS 20.0. Considerou-se  $P < 0.05$  como estatisticamente significativo.

### **Resultados**

Um total de 58 animais foram incluídos neste estudo, dos quais 15 compunham o grupo controle (25.9%). Os 43 cães restantes foram diagnosticados com hipertensão pulmonar e divididos em grupos de acordo com a gravidade da doença, sendo 17 representantes para os graus leve e moderada (29.3% cada), além de 9 (15.5%) para o grau importante.

Embora o grupo de cães com HP tenha sido formado majoritariamente por animais mestiços (n=12), diversas outras raças foram estudadas, tais como Bulldogue Inglês, Bullterrier, Chihuahua, Pinscher, Pit Bull, Pug e Yorkshire (1 exemplar para cada), Beagle, Pequinês e Schnauzer (2 exemplares para cada), Lhasa Apso, Maltês e Shih-tzu (3 exemplares para cada), Poddle (n=5) e Cocker Spaniel (n=4), dos quais 24 eram fêmeas (55.8%) e 19 machos (44.2%). O peso variou de 2.2 a 26 kg (média: 9.3; mediana: 8.9), enquanto a idade de 11 a 204 meses (média: 145.6; mediana: 144). O ritmo cardíaco mais observado foi arritmia sinusal (62.8%), seguido por ritmo sinusal (30.2%) e taquicardia sinusal (7%).

Por sua vez, no grupo controle havia apenas dois cães mestiços, além das raças Beagle (n=9), Bulldogue Francês, Pequinês (1 exemplar para cada) e Whippet (n=2), sendo 12 fêmeas (80%) e 3 machos (20%). O peso variou de 8 a 13.3 kg (média: 10.56; mediana: 10.4), já a idade de 24 a 72 meses (média: 37.2; mediana: 30). O ritmo predominante foi arritmia sinusal (93.3%), seguido por ritmo sinusal (6.7%).

O padrão das ondas espectrais hepáticas variou nos pacientes com HP e houve diferença estatística significativa na comparação dos grupos experimentais ( $P < 0.05$ ). Para o grau discreto, 8 cães apresentaram o padrão 1 e 9 cães o padrão 2, já para o grau moderado, a grande maioria (n=15) apresentou o padrão 2, sendo encontrado o padrão 1 em apenas 2 pacientes. Nos animais com HP importante, qualitativamente houve uma mudança considerável no padrão apresentado. Dos 9 cães pertencentes a esse grupo, 7 demonstraram padrão 3 e os 2 demais padrão 2.

Os valores das ondas espectrais hepáticas A, S, V e D variaram de acordo com o grau de HP. Diferenças estatísticas significativas ( $P < 0.05$ ) foram documentadas na comparação dos

grupos, exceto para onda S, de acordo com a Tabela 1. Os resultados são marcados por incremento dos valores das ondas A, V e D em consonância com a gravidade da doença, não obstante, houve redução da relação S/D à medida que o grau de HP aumentou (Fig. 2). A onda V estava presente e retrógrada em apenas 6 pacientes com grau discreto, em 4 pacientes com grau moderado e em 1 paciente com grau importante de HP. Já na comparação dos diferentes quartis de peso corporal, não foram observadas diferenças estatísticas.

Ao comparar os diferentes ritmos cardíacos apresentados com as ondas espectrais hepáticas, houve diferença estatística significativa ( $P < 0.05$ ) para a onda D e relação S/D. A média de velocidade da onda D nos pacientes com taquicardia sinusal foi superior aos demais, enquanto que a média da relação S/D para esse mesmo ritmo foi inferior (Tabela 2). Por outro lado, não foram observadas diferenças estatísticas na comparação de machos e fêmeas.

Na Tabela 3, estão descritos os coeficientes de correlação das ondas do fluxo venoso hepático com a idade, FC e PAS. A onda D apresentou correlação positiva com a idade ( $r: 0.269; P: 0.043$ ) e FC ( $r: 0.394; P: 0.02$ ), já a relação S/D apresentou correlação negativa com a idade ( $r: -0.382; P: 0.03$ ) e FC ( $r: -0.437; P: 0.01$ ). Não houve correlação das ondas espectrais hepáticas com a PAS.

Quanto às variáveis de função sistólica e diastólica e estruturais do VD, observou-se correlações com as diferentes ondas do *Doppler* venoso hepático e com a relação S/D (Tabela 4). Houve correlação positiva da onda A com a relação  $E_t/A_t$  ( $r: 0.29; P: 0.03$ ), correlação positiva da onda V com os diâmetros basal e médio do VD em sístole ( $r: 0.55; P: 0.02$  e  $r: 0.57; P: 0.01$ , respectivamente), negativa com a FAC% ( $r: -0.54; P: 0.02$ ) e StL ( $r: -0.57; P: 0.01$ ), correlação negativa da onda D com o comprimento do VD em sístole ( $r: -0.27; P: 0.04$ ) e

correlação positiva da relação S/D com o comprimento do VD em diástole ( $r$ : 0.32;  $P$ : 0.02). Não foi detectada correlação da onda S com as variáveis morfofuncionais do VD.

As curvas ROC para os diferentes graus de HP são demonstradas na Fig. 3. À medida que ocorre progressão da doença, melhores resultados são apresentados (Fig. 3B e 3C). Áreas sob a curva (AUC's)  $>0.5$  e estatisticamente significativas ( $P<0.05$ ) foram obtidas para a onda A do grau moderado (AUC=0.724) e importante (AUC=0.898) e onda D do grau importante (AUC=0.803), na distinção de cães com HP dos saudáveis. Os valores de corte e sua respectiva sensibilidade e especificidade para detecção de HP moderada e importante estão descritos na Tabela 5.

As curvas Kaplan-Meier referentes à análise de sobrevivência são demonstradas na Fig. 4. Em relação ao desenvolvimento de recidiva dos sinais clínicos compatíveis com HP, os pacientes com o grau discreto levaram um tempo médio maior para apresentá-los (1024 dias), em comparação aos demais graus (moderada: 191.7 dias; importante: 232 dias). O aumento da gravidade da HP esteve associado com a redução do tempo médio de sobrevida (HP moderada: 275.5 dias; HP importante: 237.6 dias).

## **Discussão**

É tácito que a HP é um achado comum na rotina de exames ecocardiográficos e que tem um impacto importante na sobrevida dos pacientes. Para tanto, sua identificação, reconhecimento da gravidade e consequências hemodinâmicas voltadas ao sistema cardiovascular implicam diretamente sobre o prognóstico e decisões terapêuticas (Bossone et al., 2013; Barberà et al., 2018). Os achados deste estudo suportam esses dados, em que a

gravidade da doença impactou negativamente na recidiva dos sinais clínicos e tempo médio de sobrevida dos cães.

O recurso *Doppler* utilizado na ecocardiografia desempenha um papel importante na avaliação de cães com HP, pois permite a detecção de insuficiência da tricúspide e estima quantitativamente os gradientes transvalvares. A quantificação do gradiente de pressão da regurgitação tricúspide é considerada atualmente o principal método não invasivo para a detecção de HP por meio da pressão sistólica mínima estimada da artéria pulmonar (Poser & Guglielmini, 2016). No entanto, em alguns pacientes, o jato regurgitante pode não estar presente, representando uma das limitações dessa técnica (Kellihan & Stepien, 2012).

Nesse sentido, propostas adicionais de investigação quanto ao diagnóstico de HP são requeridas. Tendo em vista que a HP provoca alterações hemodinâmicas com reflexos sobre as câmaras cardíacas direitas e conseqüentemente leito venoso hepático, já foi demonstrado em humanos que alterações são perceptíveis quando o *Doppler* espectral das veias hepáticas é aplicado (Fadel et al., 2014). Dessa forma, o presente estudo demonstra a viabilidade dessa metodologia como uma técnica suplementar ao reconhecimento e estadiamento da HP, suportada também por achados que retratam a função e estrutura ventricular direita.

O padrão habitual de ondas das veias hepáticas é chamado trifásico, marcado pelos seguintes componentes: onda A, retrógrada, onda V, quando presente, pode apresentar-se retrógrada ou anterógrada e, por fim, ondas S e D, anterógradas, sendo a onda S superior à onda D (McNaughton & Abu-Yousef, 2011). Esse cenário é observado em pacientes saudáveis, todavia pode ser modificado frente processos patológicos. Anormalidades no fluxo sanguíneo das veias centrais são comuns em pacientes com HP e vários padrões de fluxo venoso hepático

podem ser identificados (Fadel et al., 2014). Quanto mais importante o grau de HP, mais facilmente as alterações são detectadas (Matsuyama et al., 2001). Em conformidade ao descrito pelos autores, foram encontrados diversos padrões de acordo com os diferentes graus de HP nos cães avaliados, com destaque para os pacientes com HP importante, designados por um padrão distinto moldado por ondas bifásicas.

Na presente pesquisa, foi observado aumento das velocidades das ondas A, V e D de acordo com o aumento do grau de HP. Considerando a maior parte da população em estudo, principalmente os cães com graus moderados e importantes de HP, a onda S apresentou valores inferiores em comparação à onda D, por conseguinte, relações S/D menores que 1. Em um paciente normal, a onda S é maior que a onda D, devido ao movimento do anel tricúspide em direção ao ápice cardíaco durante a sístole, gerando uma corrente sanguínea em direção às câmaras cardíacas direitas. Entretanto, quando há insuficiência da valva tricúspide, parte do sangue regurgita para o átrio direito, veia cava e veias hepáticas, com consequente redução da onda S. Durante a diástole, o sangue que até então estava presente nessas estruturas flui passivamente para o VD, promovendo um incremento no valor da onda D (Scheinfeld et al., 2009).

Um achado comum nos pacientes deste estudo com HP importante, foi o padrão bifásico das ondas hepáticas, também conhecido como tipo 3. Em humanos (Abu-Yousef, 1991) e cães (Kim et al., 2017), está relacionado principalmente com regurgitação da valva tricúspide e insuficiência cardíaca congestiva direita. Nesses casos, ocorre a fusão das ondas A-S-V em um único pulso retrógrado, alternado por uma onda diastólica (onda D). Uma vez que quase a totalidade dos cães com HP importante (7/9) apresentaram o padrão ora citado, sua identificação

durante o exame ultrassonográfico, na ausência de hepatopatias, reforça a presença de cardiopatias que afetam o lado direito.

Com relação ao ritmo cardíaco, os cães com taquicardia sinusal apresentaram maiores valores da onda D, ademais, houve correlação positiva da FC com a onda descrita ( $r: 0.394$ ;  $P: 0.02$ ). Tais achados destoam daqueles descritos em humanos, em que a taquicardia sinusal promove redução das velocidades das ondas A e D. Segundo Fadel et al. (2016), no ritmo cardíaco acelerado, o encurtamento do período de enchimento diastólico faz com que a contração atrial ocorra simultaneamente à fase de enchimento rápido do VD. Como as ondas A e D avançam em direção opostas, uma tende a anular o valor da outra, com diminuição de suas velocidades finais. Como possíveis explicações para os resultados distintos, estão o fato de serem espécies que trabalham usualmente com FC diferentes e/ou que os resultados do exame eletrocardiográfico (ambulatorial) podem não necessariamente retratar a FC dos pacientes ao longo do exame ultrassonográfico, dado o intervalo de tempo, mesmo que mínimo, entre ambos.

A relação S/D apresentou correlação negativa com a idade ( $r: -0.382$ ;  $P: 0.03$ ). Haja vista que pacientes idosos possuem uma maior predisposição a serem acometidos por enfermidades que invariavelmente culminam em HP, tais como cardiopatias que afetam o lado esquerdo e enfermidades pulmonares, é de se esperar resultados inferiores da relação S/D com a progressão da idade, já que cães com graus mais avançados de HP obtiveram valores inferiores da onda S em comparação à onda D.

A respiração afeta diretamente as ondas espectrais hepáticas. A forma padrão denominada como trifásica, é produzida durante a inspiração final, com a respiração tranquila. Nesses estados, há sangue suficiente retornando ao coração de modo a produzir espectros de

ondas normais. Em um contraponto, caso a avaliação seja realizada na expiração final, o retorno venoso para o coração é prejudicado, pois ocorre uma pseudo-obstrução a nível do diafragma, tendo como resultado ondas artefatuais (Abu-Yousef, 1992). Para a realidade da medicina veterinária, manobras respiratórias não são factíveis em pacientes que não estão sedados. Portanto, a técnica em pacientes taquipneicos, dispneicos ou extremamente agitados torna-se muito mais laboriosa. Nesses animais, o auxílio da eletrocardiografia simultânea é de fundamental importância para a correta detecção das ondas.

Dentre os cães com HP importante, observou-se com frequência dilatação das veias hepáticas, em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva direita e consequente aumento da pressão na veia cava caudal e sistema venoso hepático, otimizando a identificação dos vasos e execução do exame. Embora o achado de congestão venosa hepática esteja associado mais comumente com causas cardíacas, compressão da veia cava e distúrbios tromboembólicos também podem promover esse quadro (van den Ingh et al., 1995). Nesse contexto, os achados aqui descritos permitem inferir que a técnica do *Doppler* venoso hepático deve ser encorajada na rotina de ultrassonografistas, no intuito de distinguir a etiologia da congestão venosa hepática e/ou confirmar a HP de modo a encaminhar esses animais para o exame ecocardiográfico com maior critério. Nos cães com HP discreta ou moderada, o exame é mais laborioso em resposta ao menor calibre dos vasos, embora seja exequível.

Levando em consideração os melhores resultados da técnica aplicáveis aos pacientes com HP importante, dois achados supracitados devem ser destacados na distinção desses animais com os saudáveis: valores  $<1$  da relação S/D (Tabela 1) e valor de ponto de corte de  $11.6 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  para a onda D (na ausência de hepatopatias), com sensibilidade de 100% e especificidade de 35%. Por mais que tenham sido observados bons resultados de AUC,

sensibilidade e especificidade para a onda A, optou-se pela escolha da onda D tendo em vista que na maioria dos casos de HP importante esse componente espectral está fusionado às ondas S-V, não sendo factível sua mensuração.

Algumas limitações desta pesquisa devem ser apontadas. O grau de HP foi estabelecido apenas por meio do exame ecocardiográfico, ou seja, o método padrão-ouro para este fim que é o cateterismo cardíaco direito não foi utilizado. No entanto, essa técnica é pouco aplicada em medicina veterinária pelos riscos associados por envolver anestesia geral. Ademais, os grupos estudados não são homogêneos, o que pode afetar a significância dos resultados das análises estatísticas. Por fim, o número e a variabilidade dos animais podem ser pequenos para extrapolar os resultados obtidos para todas as raças.

## **Conclusões**

Por conseguinte, o *Doppler* espectral hepático é uma técnica passível de ser executada sem dificuldade, com bons resultados suportados pelo exame ecocardiográfico e que permite ao ultrassonografista uma melhor triagem na diferenciação de animais com HP daqueles saudáveis. Mediante os padrões de ondas apresentados e valores referendados é possível diagnosticar principalmente cães com HP moderada a importante.

## **Agradecimentos**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro parcial representado pela concessão da bolsa de mestrado.

## **Referências**

Abu-Yousef, M.M., 1991. Duplex Doppler sonography of the hepatic vein in tricuspid regurgitation. *American Journal of Roentgenology* 156, 79-83.

- Bach, J.F., Rozanski, E.A., MacGregor, J., Betkowski, J.M., Rush, J.E., 2006. Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1132-1135.
- Barberà, J.A., Román, A., Gómez-Sánchez, M.A., Blanco, I., Otero, R., López-Reyes, R., Otero, I., Pérez-Peñate, G., Sala, E., Escribano, P., 2018. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. *Archivos de Bronconeumología* 54, 205-215.
- Bossone, E., D'Andrea, A., D'Alto, M., Citro, R., Argiento, P., Ferrara, F., Cittadini, A., Rubenfire, M., Naeije, R., 2013. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 26, 1-14.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Egner, B., Elliot, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., et al., 2007. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 542-548.
- Fadel, B.M., Husain, A., Alassoussi, N., Dahdouh, Z., Mothy, D., 2015. Spectral Doppler of the hepatic veins in pulmonary hypertension. *Echocardiography* 32, 170-173.
- Fadel, B.M., Mohty, D., Husain, A., Alassas, K., Echahidi, N., Dahdouh, Z., Di Salvo, G., 2016. Spectral Doppler of the hepatic veins in rate, rhythm, and conduction disorders. *Echocardiography* 33, 136-140.
- Johnson, L., Boon, J., Orton, E.C., 1999. Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 440-447.
- Kellihan, H.B., Stepien, R.L., 2012. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14, 149-164.
- Kellihan, H.B., Stepien, R.L., 2010. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40, 623-641.
- Kim, J., Kim, S., Eom, K., 2017. Pulsed-wave Doppler ultrasonographic evaluation of hepatic vein in dogs with tricuspid regurgitation. *Journal of Veterinary Science* 18, 73-79.
- Matsuyama, W., Ohkubo, R., Michizono, K., Abe, M., Nakamura, Y., Kawabata, M., Osame, M., 2001. Usefulness of transcutaneous Doppler jugular venous echo to predict pulmonary hypertension in COPD patients. *European Respiratory Society* 17, 1128-1131.
- McNaughton, D.A., Abu-Yousef, M.M., 2011. Doppler US of the liver made simple. *Radiographics* 31, 161-188.
- Poser, H., Guglielmini, C., 2016. Pulmonary hypertension in the dog. *Acta Veterinaria Belgrad* 66, 1-25.

- Scheinfeld, M.H., Bilali, A., Koenigsberg, M., 2009. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics* 29, 2081-2098.
- Stepien, R.L., 2009. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 50, 34-43.
- Sun, D.D., Hou, C.J., Yuan, L.J., Hou, Y., Zhou, F.P. 2015. Hemodynamic changes of the middle hepatic vein in patients with pulmonary hypertension using echocardiography. *PLoS One* 10, 1-12.
- Thomas, W.P., Gaber, C.E., Jacobs, G.J., Kaplan, P.M., Lombard, C.W., Moise, N.S., Moses, B.L., 1993. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 247-252.
- van den Ingh, T.S., Rothuizen, J., Meyer, H.P., 1995. Circulatory disorders of the liver in dogs and cats. *Veterinary Quarterly* 17, 70-76.
- Zhang-An, Himura, Y., Kumada, T., Hayashida, W., Ishikawa, N., Noda, M., Kohno, F., Kambayashi, M., Kawai, C., 1992. The characteristics of hepatic venous flow velocity pattern in patients with pulmonary hypertension by pulsed Doppler echocardiography. *Journal of the Japanese Circulation Society* 56, 317-324.

**Tabela 1**

Comparação das diferentes ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* de acordo com os graus de hipertensão pulmonar em cães.

	Grau de hipertensão pulmonar								<i>P</i>
	Ausente		Leve		Moderada		Importante		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
<u>Onda A</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	7.7 <sup>A</sup>	2.4	7.1 <sup>A</sup>	1.9	11.6 <sup>B</sup>	4.3	13.9 <sup>C</sup>	3.9	<0.001
<u>Onda S</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	12.1	3.3	11.8	4.9	11.3	5	13.3	3	0.317
<u>Onda V</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	-	-	3.9 <sup>A</sup>	1.5	4.5 <sup>A</sup>	0.9	14.8 <sup>B</sup>	6.5	0.002
<u>Onda D</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	9.2 <sup>A</sup>	3.1	11.5 <sup>AC</sup>	6.9	14.1 <sup>BC</sup>	5.6	17.9 <sup>B</sup>	7.5	0.001
<u>S/D</u>	1.3 <sup>A</sup>	0.2	1.2 <sup>AC</sup>	0.7	0.8 <sup>BC</sup>	0.3	0.8 <sup>B</sup>	0.2	<0.001

DP, desvio padrão; S/D, relação onda S/onda D. Valores com diferentes letras sobrescritas indicam diferença estatística significativa entre os grupos.

**Tabela 2**

Comparação das diferentes ondas do fluxo venoso hepático avaliadas por triplex *Doppler* de acordo com os ritmos cardíacos de cães com hipertensão pulmonar.

	Ritmo cardíaco						<i>P</i>
	AS		RS		TS		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
<u>Onda A</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	9.3	4.1	10.8	4.3	8.8	1.3	0.409
<u>Onda S</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	12	4.2	11.7	3.7	12.8	8.3	0.958
<u>Onda V</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	7.8	5.4	11.3	10.1	7	3	0.854
<u>Onda D</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	11 <sup>A</sup>	4.5	16.3 <sup>B</sup>	7.7	19.5 <sup>AB</sup>	13.1	0.020
<u>S/D</u>	1.2 <sup>A</sup>	0.5	0.8 <sup>B</sup>	0.2	0.7 <sup>BC</sup>	0.1	<0.001

AS, arritmia sinusal; RS, ritmo sinusal; TS, taquicardia sinusal; DP, desvio padrão, S/D, relação onda S/onda D. Valores com diferentes letras sobrescritas indicam diferença estatística significativa entre os grupos.

**Tabela 3**

Correlações entre o fluxo venoso hepático avaliado por triplex *Doppler* e a pressão arterial sistólica, idade e frequência cardíaca de cães com hipertensão pulmonar.

	PAS		Idade		FC	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
<u>Onda A</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	0.04	0.79	0.254	0.057	0.257	0.052
<u>Onda S</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	0.24	0.09	-0.001	0.996	0.085	0.526
<u>Onda V</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	-0.06	0.82	0.095	0.709	0.366	0.135
<u>Onda D</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	0.13	0.36	0.269	0.043	0.394	0.002
<u>S/D</u>	0.09	0.52	-0.382	0.003	-0.437	0.001

PAS, pressão arterial sistólica; FC, frequência cardíaca; S/D, relação onda S/onda D.

**Tabela 4**

Correlações entre o fluxo venoso hepático avaliado por triplex *Doppler* e as variáveis de função sistólica, diastólica e estruturais do ventrículo direito de cães com hipertensão pulmonar.

	Onda A		Onda S		Onda V		Onda D		S/D	
	<i>r</i>	<i>P</i>								
FAC (%)	0.15	0.28	0.02	0.86	-0.54	0.02	-0.02	0.85	0.06	0.67
$E_t/A_t$	0.29	0.03	0.17	0.20	0.04	0.86	0.07	0.60	0.05	0.68
$S' \text{ (cm} \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$	0.04	0.74	-0.10	0.48	-0.19	0.46	-0.04	0.74	0.00	0.99
$E'_t/A'_t$	0.09	0.48	0.10	0.45	0.36	0.16	-0.15	0.28	0.25	0.06
StL (%)	-0.10	0.47	-0.03	0.81	-0.57	0.01	-0.14	0.30	0.04	0.76
TAPSE (mm)	0.03	0.85	-0.25	0.06	-0.09	0.73	-0.09	0.50	-0.06	0.68
Diâmetro basal mm (d)	0.21	0.12	0.08	0.56	0.42	0.08	-0.02	0.86	0.15	0.26
Diâmetro médio mm (d)	0.20	0.13	0.04	0.77	0.43	0.08	-0.03	0.82	0.14	0.29
Comprimento mm (d)	0.01	0.95	-0.02	0.86	0.17	0.50	-0.23	0.08	0.32	0.02
Diâmetro basal mm (s)	0.13	0.34	0.05	0.72	0.55	0.02	-0.05	0.73	0.16	0.23
Diâmetro médio mm (s)	0.15	0.26	0.06	0.63	0.57	0.01	-0.01	0.95	0.15	0.27
Comprimento mm (s)	0.05	0.70	-0.12	0.36	0.35	0.16	-0.27	0.04	0.26	0.05

S/D, relação onda S/onda D; FAC, variação fracional da área;  $E_t/A_t$ , relação das ondas do influxo transtricuspídeo;  $S'$ , velocidade de excursão sistólica do plano anular tricúspide, oriunda do *Doppler* tecidual;  $E'_t/A'_t$ , relação das ondas da excursão sistólica do anel tricúspide em diástole inicial e tardia, oriundas do *Doppler* tecidual; StL, *strain* longitudinal do ventrículo direito; TAPSE, excursão sistólica do plano anular tricúspide; (d) diástole; (s) sístole.

**Tabela 5**

Melhores valores de corte e respectivas sensibilidade e especificidade obtidos das ondas A e D do fluxo venoso hepático utilizados na diferenciação de cães com hipertensão pulmonar moderada e importante daqueles saudáveis.

	Hipertensão pulmonar moderada			Hipertensão pulmonar importante		
	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
<u>Onda A</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	7.3	1	0.56	9.85	1	0.31
	8.15	0.88	0.51	10.55	0.89	0.22
	9.15	0.71	0.39	11.15	0.67	0.16
<u>Onda D</u> (cm · s <sup>-1</sup> )	*	*	*	11.6	1	0.35
	*	*	*	12.35	0.89	0.33
	*	*	*	13.3	0.89	0.29

\*Valores não especificados perante ausência de estatística significativa ( $P>0.05$ ).

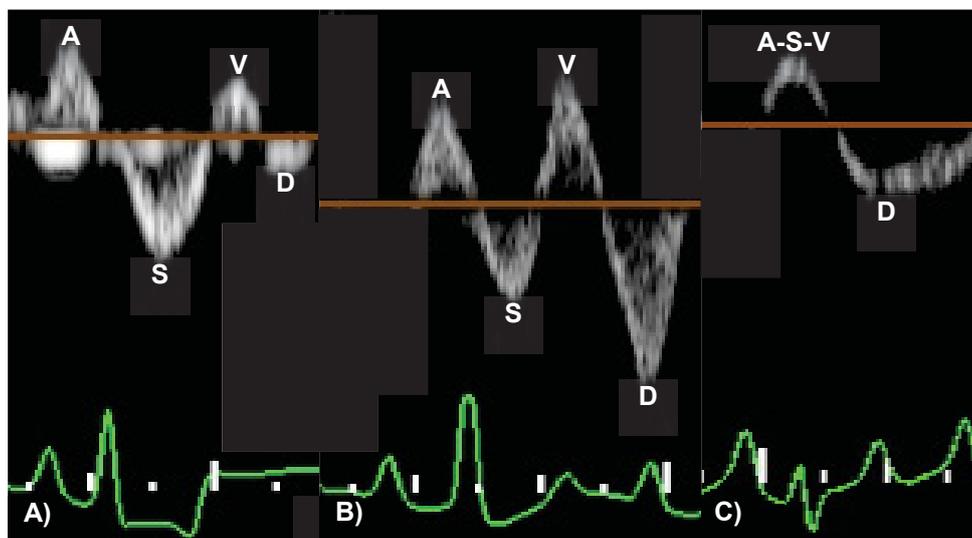


Fig. 1. Padrões de ondas do *Doppler* venoso hepático de cães com hipertensão pulmonar. A) Tipo 1, trifásico, representado por onda S maior que a onda D e relação onda S/onda D  $\geq 1$ . B) Tipo 2, trifásico, caracterizado por onda S menor que a onda D e relação onda S/onda D  $< 1$ . C) Tipo 3, bifásico, com fusão da onda S às ondas A e V durante a sístole ventricular e relação onda S/onda D  $< 1$ .

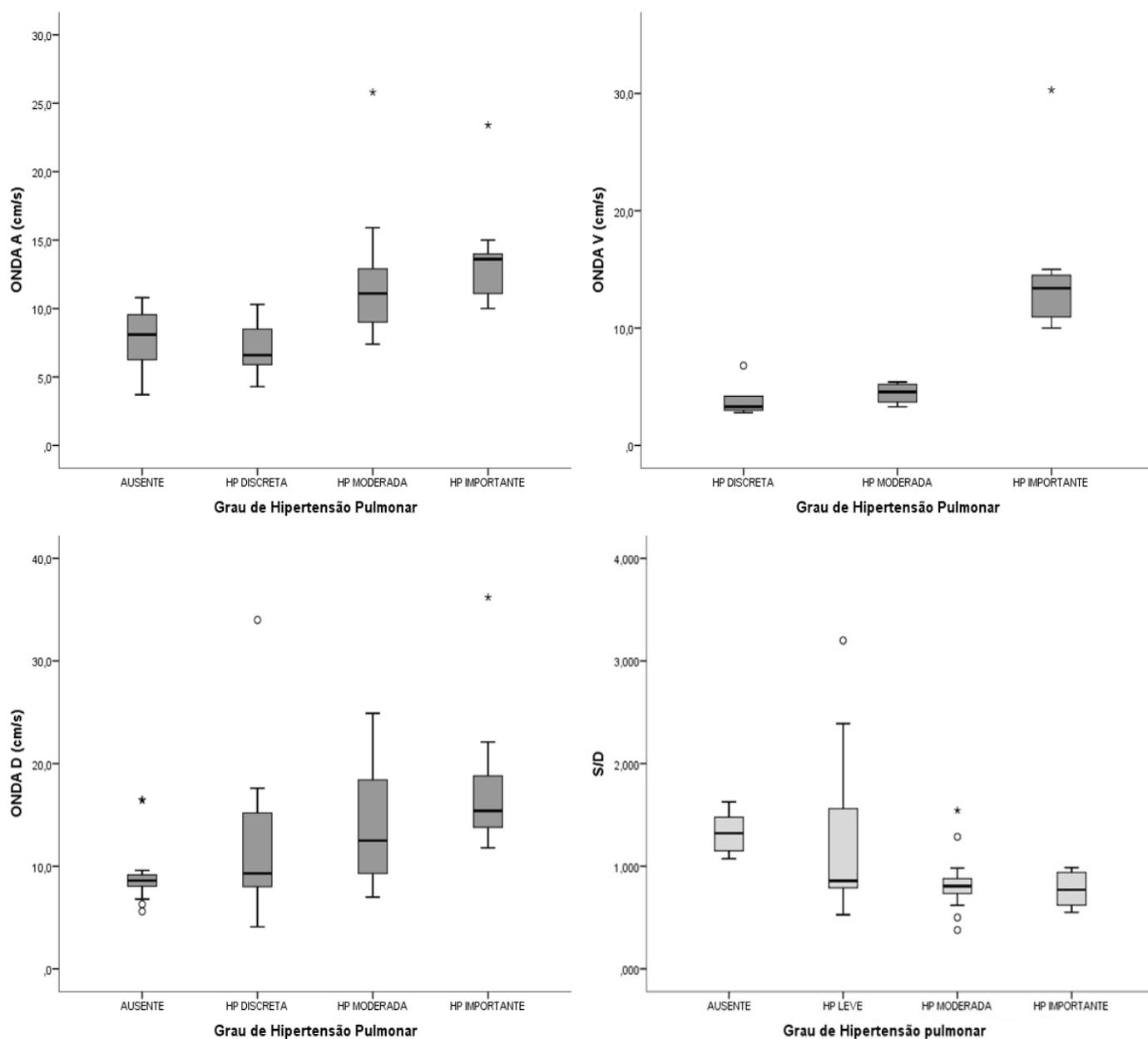


Fig. 2. Gráficos *box plot* com as médias das ondas espectrais do fluxo venoso hepático de cães com hipertensão pulmonar (HP). Os resultados são marcados por incremento dos valores das ondas A, V e D em consonância com a gravidade da doença e redução da relação onda S/onda D à medida que o grau de HP aumenta. Pontos e \* nos gráficos representam “*outliers*”.

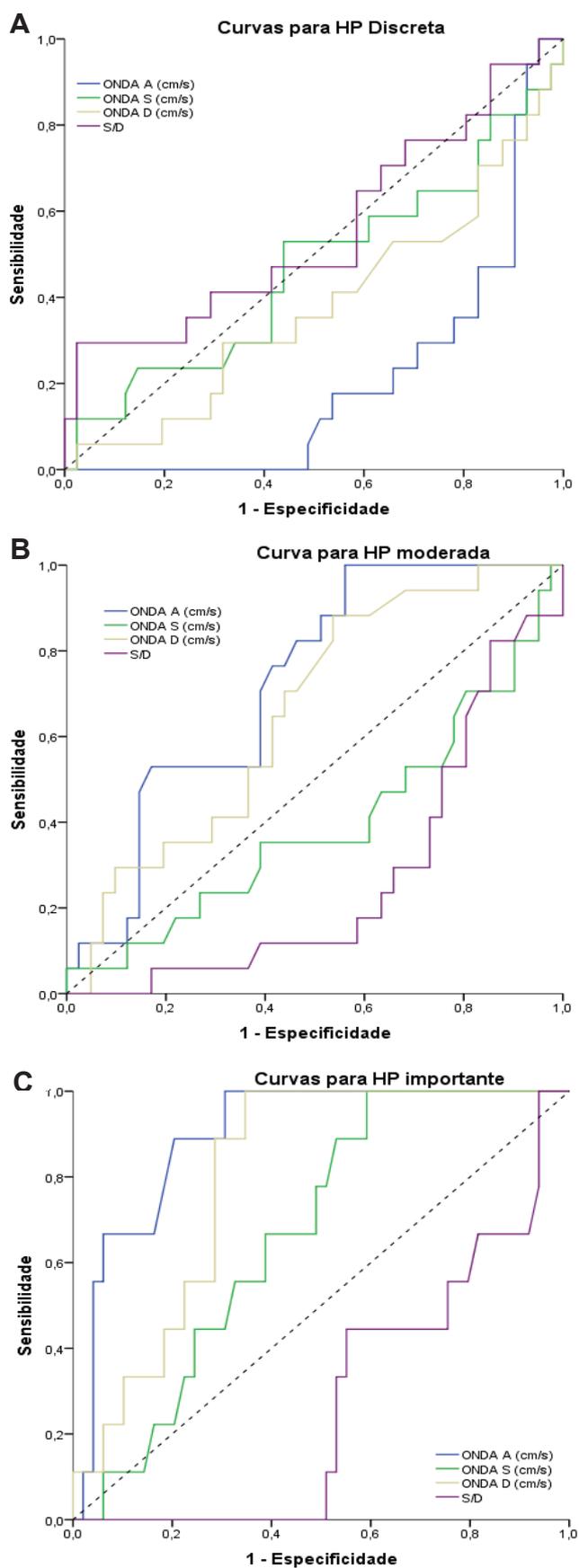


Fig. 3. Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) construídas para avaliar a sensibilidade e especificidade das ondas espectrais A, S e D do fluxo venoso hepático e relação S/onda D na diferenciação de cães com hipertensão pulmonar discreta (A), moderada (B) e importante (C) daqueles saudáveis.

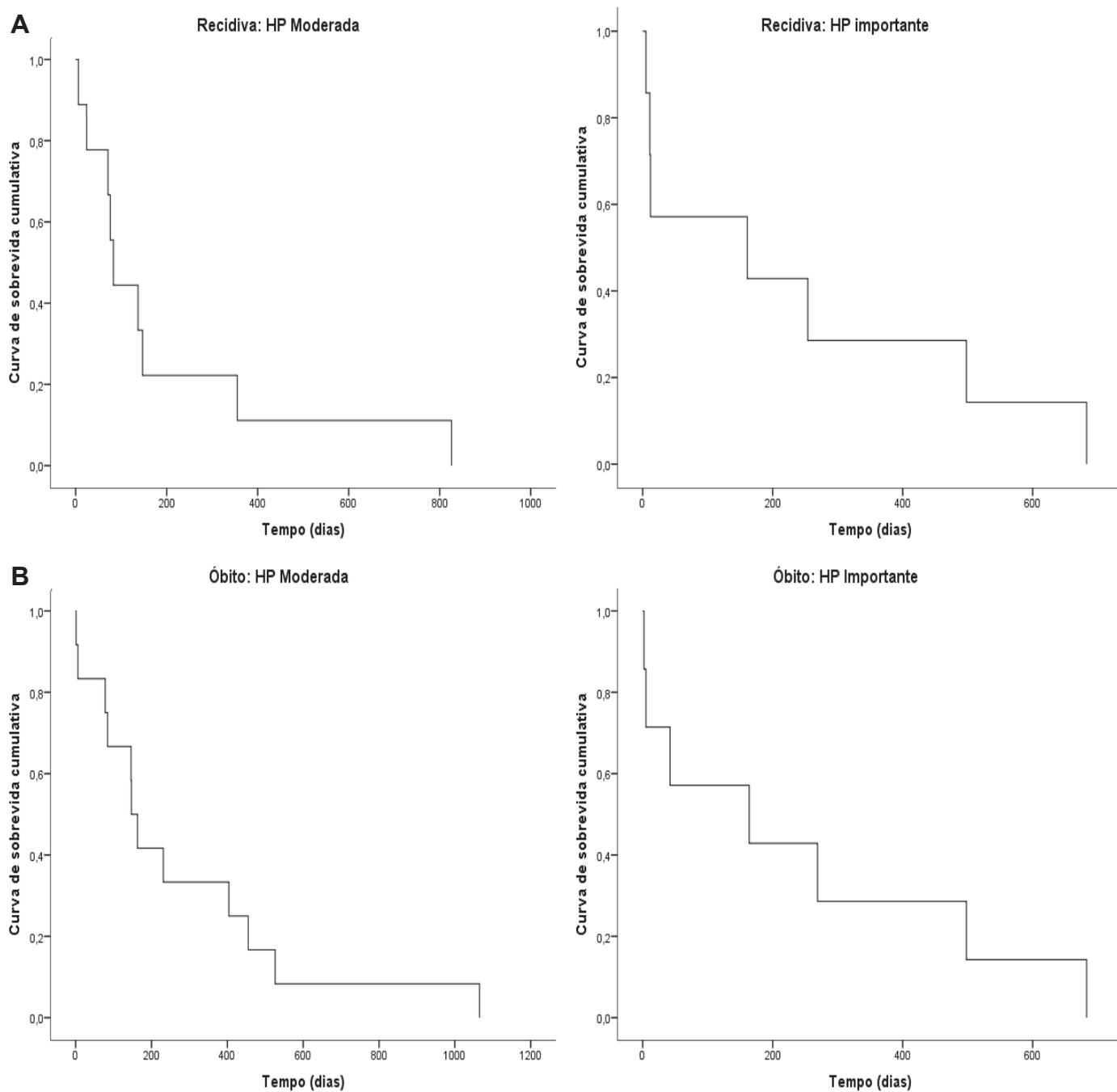


Fig. 4. Curvas Kaplan-Meier construídas para investigação da recidiva de sinais clínicos (A) e mortalidade (B) de acordo com a gravidade da hipertensão pulmonar (HP) em cães. O aumento do grau de HP esteve associado com a recidiva precoce dos sinais clínicos e redução do tempo de sobrevida.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Doppler* espectral das veias hepáticas é uma técnica que pode ser executada sem dificuldade e com potencial de ser adicionada ao exame ultrassonográfico de rotina, principalmente no tocante ao diagnóstico de pacientes com graus moderados a importantes de hipertensão pulmonar (HP). Uma vez que não é considerada o padrão-ouro para o reconhecimento dessa importante condição clínica, essa técnica deve ser encarada como uma metodologia suplementar na triagem de pacientes com HP para posterior realização do exame ecocardiográfico confirmatório. O *Doppler* venoso hepático é consubstanciado por variáveis que retratam função e morfologia ventricular direita, possui baixa variabilidade intra e interobservador quando utilizado em animais saudáveis e consome menor tempo para ser avaliado em cães com HP importante perante congestão venosa associada e consequente dilatação dos vasos em estudo. Ademais, quando da impossibilidade de realização do exame ecocardiográfico confirmatório, torna-se uma técnica alternativa com aplicabilidade e viabilidade clínica.

**REFERÊNCIAS**

ABU-YOUSEF, M. M. Duplex Doppler sonography of the hepatic vein in tricuspid regurgitation. **American Journal of Roentgenology**, v. 156, n. 1, p. 79-83, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1898574>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

ALTINKAYA, N.; KOC, Z.; ULUSAN, S. et al. Effects of respiratory manoeuvres on hepatic vein Doppler waveform and flow velocities in a healthy population. **European Journal of Radiology**, v. 79, n. 1, p. 60-63, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138450>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

BACH, J. F.; ROZANSKI, E. A.; MACGREGOR, J. et al. 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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17063705>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

BARBERÀ, J. A.; ROMÁN, A.; GÓMEZ-SÁNCHEZ, M. A. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. **Archivos de Bronconeumología**, v. 54, n. 4, p. 205-215, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29472044>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

BELOTTA, A. F.; TEIXEIRA, C. R.; PADOVANI, C. R. et al. Sonographic evaluation of liver hemodynamic indices in overweight and obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 181-187, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29280193>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

BOSSONE, E.; D'ANDREA, A.; D'ALTO, M. et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 26, n. 1, p. 1-14, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140849>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-548, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552466>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

CHIN, K. M.; COGHLAN, G. Characterizing the right ventricle: advancing our knowledge. **The American Journal of Cardiology**, v. 110, n. 6, p. 3-8, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921029>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

FADEL, B. M.; ALASSAS, K.; HUSAIN, A. et al. Spectral Doppler of the hepatic veins in noncardiac diseases: what the echocardiographer should know. **Echocardiography**, v. 32, n. 9, p. 1424-1427, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105581>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

FADEL, B. M.; HUSAIN, A.; ALASSOUSSI, N. et al. Spectral Doppler of the hepatic veins in pulmonary hypertension. **Echocardiography**, v. 32, n. 1, p. 170-173, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091801>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

FADEL, B. M.; MAHDI, B.; ALADMAWI, M. et al. Spectral Doppler of the hepatic veins. In: NANDA, N. C. **Comprehensive textbook of echocardiography**. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2014. p. 299-324.

FADEL, B. M.; MOHTY, D.; HUSAIN, A. et al. Spectral Doppler of the hepatic veins in rate, rhythm, and conduction disorders. **Echocardiography**, v. 33, n. 1, p. 136-140, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492947>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

FORFIA, P.; ROBERTS, J. Diagnosis and assessment of pulmonary vascular disease by Doppler echocardiography. **Pulmonary Circulation**, v. 1, n. 2, p. 160-181, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034604>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019

GUIMARÃES FILHO, F. V.; CARRASCO, H. V. C. J. Hipertensão pulmonar. In: NOBRE, F.; SERRANO JÚNIOR, C. V. **Tratado de cardiologia SOCESP**. 1ed. São Paulo: Manole, 2005. p. 1115-1134.

HORI, Y.; KANO, T.; HOSHI, F. et al. Relationship between tissue Doppler-derived RV systolic function and invasive hemodynamic measurements. **American Journal of Physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 293, n. 1, p. 120-125, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322423>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

JOHNSON, L.; BOON, J.; ORTON, E. C. et al. 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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499728>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

JURCUT, R.; GIUSCA, S.; LA GERCHE, A. et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? **European Journal of Echocardiography**, v. 11, n. 2, p. 81-96, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124362>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364721>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610015>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

KIM, J.; KIM, S.; EOM, K. Pulsed-wave Doppler ultrasonographic evaluation of hepatic vein in dogs with tricuspid regurgitation. **Journal of Veterinary Science**, v. 18, n. 1, p. 73-79, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27515264>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

KJAERGAARD, J.; SCHAADT, B. K.; LUND, J. O. et al. Quantification of right ventricular function in acute pulmonary embolism: relation to extent of pulmonary perfusion defects. **European Journal of Echocardiography**, v. 9, n. 1, p. 641-645, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296399>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

KUKULSKI, T.; VOIGT, J. U.; WILKENSCHOFF, U. M. A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. **Echocardiography**, v. 17, n. 7, p. 639-651, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11107200>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1-39, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559473>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

MATSUYAMA, W.; OHKUBO, R.; MICHIZONO, K. et al. Usefulness of transcutaneous Doppler jugular venous echo to predict pulmonary hypertension in COPD patients. **European Respiratory Society**, v. 17, n. 6, p. 1128-1131, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11491154>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

MCMAHON, P.; SAELINGER, C. Reversal of echocardiographic right-sided heart pathology in a dog with severe pulmonary hypertension: a case report. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 6, n. 1, p. 211-218, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6067776/>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

MCNAUGHTON, D. A.; ABU-YOUSEF, M. M. Doppler US of the liver made simple. **Radiographics**, v. 31, n. 1, p. 161-188, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257940>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

MONTANI, D.; GÜNTHER, S.; DORFMÜLLER, P. et al. Pulmonary arterial hypertension. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 8, n. 1, p. 1-28, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829793>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

NELSON, N. C.; DROST, W. T.; LERCHE, P. et al. Noninvasive estimation of central venous pressure in anesthetized dogs by measurement of hepatic venous blood flow velocity and abdominal venous diameter. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 51, n. 3, p. 313-323, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469555>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

NÚÑEZ-GIL, I. J.; RUBIO, M. D.; CARTÓN, A. J. et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 spanish children and adolescents. **Revista Española de Cardiología**, v. 64, n. 8, p. 674-680, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684663>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

POSER, H.; GUGLIELMINI, C. Pulmonary hypertension in the dog. **Acta Veterinaria Belgrad**, v. 66, n. 1, p. 1-25, 2016. Disponível em: <<https://content.sciendo.com/view/journals/acve/66/1/article-p1.xml>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

RICH, S.; POGORILER, J.; HUSAIN, A. N. et al. Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Chest**, v. 138, n. 5, p. 1234-1239, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051399>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

SCHEINFELD, M. H.; BILALI, A.; KOENIGSBERG, M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. **Radiographics**, v. 29, n. 7, p. 2081-2098, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926763>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

SCHOBBER, K. E.; FUENTES, V. L. Mitral annulus motion as determined by M-mode echocardiography in normal dogs and dogs with cardiac disease. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 42, n. 1, p. 52-61, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11245239>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

SMITHENSON, B. T.; MATTOON, J. S.; BONAGURA, J. D. et al. Pulsed-wave Doppler ultrasonographic evaluation of hepatic veins during variable hemodynamic states in healthy anesthetized dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 6, p. 734-740, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198211>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765218>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

SUN, D. D.; HOU, C. J.; YUAN, L. J. et al. Hemodynamic changes of the middle hepatic vein in patients with pulmonary hypertension using echocardiography. **PLoS One**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25821961>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

SZATMÁRI, V.; SÓTONYI, P.; VÖRÖS, K. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 42, n. 2, p. 93-107, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327368>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

THOMAS, W. P.; GABER, C. E.; JACOBS, G. J. et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 247-252, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8246215>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

VAN DEN INGH, T. S.; ROTHUIZEN, J.; MEYER, H. P. Circulatory disorders of the liver in dogs and cats. **Veterinary Quarterly**, v. 17, n. 2, p. 70-76, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7571284>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

VISSER, L. C.; SCANSEN, B. A.; SCHOBBER, K. E. et al. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 2, p. 83-96, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547662>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

WILLIS, J.; AUGUSTINE, D.; SHAH, R. et al. Right ventricular normal measurements: time to index? **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 25, n. 12, p. 1259-1267, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795198>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

WOJCIAK-STOTHARD, B.; ABDUL-SALAM, V.B.; LAO, K.H. et al. Aberrant chloride intracellular channel 4 expression contributes to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, v.129, n.17, p.1770-1780, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503951>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

ZHANG-AN; HIMURA, Y.; KUMADA, T. et al. The characteristics of hepatic venous flow velocity pattern in patients with pulmonary hypertension by pulsed Doppler echocardiography. **Journal of the Japanese Circulation Society**, v.56, n.4, p.317-324, 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1578603>>. Acesso em: 01 fevereiro 2019.

## VITA

Médico veterinário formado pela Universidade Federal do Tocantins (2014). Realizou residência na área de clínica médica de pequenos animais pelo Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (2017). Atualmente, é aluno de mestrado pelo programa de pós-graduação em ciências veterinárias da Universidade Federal do Paraná com ênfase em cardiologia comparada (2019).