

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

CLÁUDIO RENATO OLIVEIRA BELTRÃO DE CASTRO

**Análise de flutuações sem tendência aplicada na avaliação da
frequência cardíaca em cães da raça Rottweiler.**

**RECIFE
2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISILOGIA ANIMAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

CLÁUDIO RENATO OLIVEIRA BELTRÃO DE CASTRO

**Análise de flutuações sem tendência aplicada na avaliação da
frequência cardíaca em cães da raça Rottweiler.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

Orientador:

Prof.Dr.Romildo de Albuquerque Nogueira

Co-Orientador:

Profa.Dra. Isvânia Maria Serafim da Silva

RECIFE

2013

Ficha catalográfica

C355a Castro, Claudio Renato Oliveira Beltrão de
Análise de flutuações sem tendência aplicada na avaliação da frequência cardíaca em cães da raça Rottweiler / Claudio Renato Oliveira Beltrão de Castro. -- Recife, 2013.
87 f. : il.

Orientador: Romildo de Albuquerque Nogueira.
Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Recife, 2013.
Inclui referências e anexo(s).

1. Cães 2. Intervalos R-R 3. Detrended fluctuations analysis (DFA) 4. Eletrocardiograma (ECG) 5. Esforço
I. Nogueira, Romildo de Albuquerque, orientador II. Título

CDD 636.089

AGRADECIMENTOS

À Cristiane Pereira da Silva, por ser um exemplo para mim, além de uma companheira, amiga, confidente, minha inspiração e que peço perdão pelas minhas ausências durante esta minha caminhada.

“Tu eras também uma pequena folha

que tremia no meu peito.

O vento da vida pôs-te ali.

A princípio não te vi: não soube

que ias comigo,

até que as tuas raízes

atravessaram o meu peito,

se uniram aos fios do meu sangue,

falaram pela minha boca,

floresceram comigo.”

Pablo Neruda

À minha família

Aos cunhados, sogra, concunhados e principalmente minha sobrinha Maluquete!

Aos meus grandes irmãos Eduardo Just, João Antunes e Marcelo Cavalcanti!

Ao professor Catão por ter sido o primeiro a acreditar em mim na UFRPE

Ao meu orientador Professor Romildo Albuquerque Nogueira que teve coragem de me aceitar e foi ultra paciente comigo!

À minha co-orientadora Isvândia Serafin que acreditou muito em mim!

À Radamés (Radah) Ferreira e Rinaldo Ferri que foram imprescindíveis na pesquisa e dificilmente conseguiria sem o apoio deles

À Alceu “Fat Boy” Domingues Alves, Renato Moraes, Jeine Emanuele, Alessandro “don Alejandro” Victor Patrício de Albertini, por serem parte do cimento da base que se construiu minha pesquisa.

À Luciano Colin e Diego por apoiar incondicionalmente este projeto, além de aguentar minhas impertinências quanto ao empréstimo do equipamento e obviamente à QualiHouse Automação Predial LTDA. Rua Francisco da Cunha, 87, Boa Viagem, Recife - PE. CEP: 51020-050– Recife/PE, Brasil

Agradeço a CAPES e ao CNPq pelas bolsas e insumos concedidos.

Ao Laboratório de Realidades Complexas do CENAPESQ-UFRPE, pelo suporte computacional.

Sou infinitamente muito grato ao Canil GCM Bull’s pelo empréstimo do s cães para obtenção do ECG.

Ao Laboratório D VET - Diagnóstico Veterinário na pessoa de Petrônio Lima Médico Veterinário que fez os exames laboratoriais dos cães.

Ao professor Jorge Rocha por nunca ter desistido de mim

Ao professor Tetsuo Tashiro por sempre me ouvir e opinar!

Meus “compadres” e “comadres” Leonardo Vasconcelos, Diogo Rezende, Tarsila, Sheilinha Pontes, Ricardo Duarte, Adriana Abath, Igor Borba, Luiz Vancea, João Paulo Lima

Meus “filhos” Jessyka Barbosa, Sheila (de novo), Adoniram (Doni) Judson, Laís Thorpe, Zeenat, Bruno Pataxó, Anderson, Sarah Abrahão,

À Dani, Edbhergue (Eddie), Leandro, Rubens, Marliete, Natália, Jorge e Márcia por cada detalhe!

À Gesilda que abriu mão das presenças minha e de Radamés em sua defesa para que pudéssemos viajar para a coleta de dados, além de estudar bioestatística comigo para podermos passar na disciplina.

Minhas chefes Letícia Scorsi e Vanessa Piasson pela paciência!

Obrigado Vanthauze, Maíra, Breno Bormann, Humberto Moura, Thiago Mucarbel, Erika Silva, Tércio, Gleydson, Fernando, Tranquilino, Gisele, Eliane, Emanuele, Marcela, Luciene, Adriana, Irle, Josélia, Rodrigo, Sandra, Carla, Dayane, Gabriela, Priscila e toda a turma da FG!

À Danizinha, Thaís, Vinicius, Tati Spinelli e Tati Acioly, e todos os outros que estiveram comigo nas disciplinas.

À Edna Cherias por me aguentar e principalmente por liberar minha senha no Sig@ todas as vezes que esqueci a mesma!!!!

Aos meus professores das disciplinas que foram fundamentais neste processo.

À Neide por ser sempre tão solícita

Às academias Equipe 2, Vittal Fitness e Vitally.

Marcelo Tavares Viana que foi um pilar muito importante nestes últimos 2 anos!

À Luiz Vancea, Vanthauze Marques, Humberto, Breno e aos demais amigos da Faculdade dos Guararapes

Epígrafe

“A natureza é repleta de causas infinitas que nunca ocorreram em experiências”

Leonardo Da Vinci

RESUMO

A identificação precoce de alterações na atividade cardíaca é de grande importância na medicina veterinária para pequenos animais, tais como os cães, que podem apresentar alterações que vão desde problemas cardíacos congênitos até os decorrentes da idade. Quando estes animais são submetidos ao esforço é possível observar o aparecimento de alterações cardíacas antes assintomáticas, que podem levar até a morte do animal. É possível prevenir e diagnosticar algumas dessas cardiopatias através de exames clínicos e laboratoriais. Um exame de baixo custo e de extrema importância na clínica é o Eletrocardiograma (ECG). Nesta pesquisa foi empregado na análise do ECG um método matemático não-linear, a Análise de Flutuações sem Tendência (Detrended Fluctuation Analysis – DFA), que permite identificar alterações de padrões numa série temporal da frequência cardíaca, algumas vezes imperceptíveis ao cardiologista. Neste trabalho o DFA foi usado na avaliação das oscilações da frequência cardíaca, observadas através dos intervalos R-R do ECG em cães hípidos adultos, objetivando estabelecer parâmetros para caracterizar alterações na frequência cardíaca. As oscilações das frequências cardíacas em cães da raça Rottweiler puderam ser parametrizadas através de seus coeficientes α -DFA, cujos valores medianos e intervalos interquartis foram, respectivamente, iguais a $\alpha = 0,6618(0,6161-0,6953; n=7)$ no repouso e $\alpha = 0,8293(0,7837-0,8811; n=7)$ no pós-esforço, valores que diferem entre si ao nível de significância $p < 0,05$. Portanto, o DFA foi eficiente na distinção entre séries de frequências cardíacas de cães no repouso em relação ao esforço.

PALAVRAS-CHAVE: Cães, Intervalos R-R, Detrended Fluctuations Analysis-DFA, Eletrocardiograma-ECG, Esforço.

ABSTRACT

The early identification of cardiac activity changes is of great importance in veterinary medicine for small animals like dogs. These changes can be due congenital cardiac problems, including that arising the aging. When these pets are submitted to effort is possible the observation of cardiac diseases before without symptoms and that can lead to death of the animal. It's possible prevent and to diagnosis some of these cardiopathies with clinical and lab exams. A low cost exam and of fundamental importance in clinical is the electrocardiogram (ECG). In this research the ECG was analyzed using a nonlinear mathematical method, the Detrended Fluctuation Analysis, that allows identifies changes of the patterns in a heart rate time series, sometimes imperceptible to the cardiologist. Here DFA was used to assess the heart rate oscillations observed using the RR interval of the ECG in healthy adult dogs, aiming to establish parameters to characterize changes in heart rate. The heart rate fluctuations in Rottweiler breed dogs could be parameterized by the coefficients α -DFA, whose median and interquartile range were, respectively equals to: $\alpha=0.6618(0.6161-0.6953; n=7)$ in the rest and $\alpha=0.8293(0.7837-0.8811; n=7)$ post-effort, which differ at a significance level $p < 0.05$. Therefore, the DFA was efficient to differentiate the heart rate series in the rest relative to post-effort.

KEYWORDS: Dogs, RR Intervals, Detrended Fluctuations Analysis-DFA, Electrocardiogram-ECG, Effort.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	3
Epígrafe	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT	9
SUMÁRIO.....	10
Listas de figuras, tabelas e abreviaturas	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1. A ELETROCARDIOGRAFIA	16
2.3. ALTERAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS NO CORAÇÃO SUBMETIDO A ESFORÇOS.....	21
2.4. CÃES ROTTWEILER E SUAS DOENÇAS CARDÍACAS	22
2.5. DINÂMICA FRACTAL NA FISILOGIA	23
2.6. A ANÁLISE DE FLUTUAÇÕES DESTENDENCIADAS - DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS	26
3.1. OBJETIVO GERAL.....	30
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	31
4.1.2 Exames clínicos	31
4.1.2.1 Hemograma e análises bioquímicas.....	32
4.1.2.2 Pressão arterial e ultrassom.....	32
4.1.2.3 Eletrocardiograma.....	32
4.1.3 O esforço.....	34
4.1.4 Pós-esforço.....	34
4.1.5 Aspectos éticos	35
4.8. Estatística	35
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

CAPITULO I (Artigo).....	49
RESUMO.....	50
ABSTRACT	51
Introdução	52
Material e Métodos	54
Animais.....	54
Eletrocardiograma	54
Esforço.....	55
Análise Computacional	56
Detrended Fluctuation Analysis.....	56
Análise Estatística	57
Resultados	58
Discussão.....	59
Conclusões	61
Agradecimentos:	61
Financiamento:.....	62
Conflito de interesse:.....	62
Referências:.....	62
Tabela 1.....	66
Figura 1	67
Figura 3	69
CAPITULO II	70
ABSTRACT	71
Introduction.....	72
Material and Method.....	73
Animals.....	73
Electrocardiogram.....	74
Effort.....	75
Computational Analysis	75
Detrended Fluctuation Analysis.....	76
Statistical Analysis	77
Results.....	77
Discussion.....	78
Conclusions	80

Acknowledgements:	81
Funding:.....	81
Conflict of interest:	81
References:.....	81
Table 1	85
Figure 1	86
Figure 2:	87
Figure 3	88

Listas de figuras, tabelas e abreviaturas

ECG – Eletrocardiograma

DFA – Detrended Fluctuations Analysis

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

FC - Frequência Cardíaca

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

VFC - Variações na Frequência Cardíaca

ATP - Adenosina Trifosfato

EA - Estenose Aórtica

TGO - Transaminase glutâmico-oxalacética

TGP - Transaminase glutâmico pirúvica

VCM - Volume Corpuscular Médio

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

1. INTRODUÇÃO

A prevenção de doenças cardíacas em pequenos animais desperta interesse no diagnóstico precoce de cardiopatias, que vão desde os problemas congênitos até os distúrbios relacionados ao envelhecimento, os quais podem gerar insuficiência cardíaca, arritmias e até a morte. Por esta razão, é muito importante a avaliação cardiológica precoce destes indivíduos. O aumento nas atividades físicas dos animais, principalmente de cães, tem sido proposto visando proporcionar melhor qualidade de vida nestes animais. Além disso, o esforço permite diagnosticar alterações cardíacas em animais aparentemente saudáveis (PARKER et al., 2006, DUKES-McEWAN, 2006.; ARAÚJO et al., 2008; KOIKE et al., 2008a; KOIKE et al., 2008b; LIMA et al., 2010; MEURS, 2010). Portanto, um bom acompanhamento clínico associado a exames complementares como o eletrocardiograma (ECG) é fundamental para o correto diagnóstico, prognóstico e tratamento de possíveis disfunções cardíacas assintomáticas em animais durante o esforço.

O ECG é um exame complementar valioso em medicina veterinária, que pode ser feito em todos os animais que chegam as clínicas, necessitando ou não de avaliação cardíaca. Este exame é relativamente barato e extremamente útil para os clínicos e/ou cirurgiões, quando estes necessitam de informações sobre o “status” cardíaco. Ademais, este exame permite a avaliação preliminar de várias patologias cardiovasculares. No entanto, o ECG registrado num curto intervalo de tempo como usado na clínica veterinária, pode mascarar a observação de alterações cardíacas que poderiam ser reveladas quando

registradas em intervalos de tempos maiores. Protocolos de registros de longa duração da atividade cardíaca, como o do Holter podem trazer informações importantes na clínica veterinária cardiológica e evitar diagnósticos errôneos. Neste trabalho foram utilizadas técnicas de telemedicina através de *hardware* e *software* para tornar possível o monitoramento de ECG de cães durante o esforço.

É uma questão da maior relevância o desenvolvimento de métodos teóricos e computacionais que auxiliem, com eficiência, a análise de registros de longa duração da atividade cardíaca em cães (OLIVEIRA et al., 2012). Análises de séries temporais de sinais como o ECG têm sido realizadas através de métodos não-lineares, entre eles o Detrended Fluctuation Analysis - DFA (PENG et al., 1995, GOLDBERGER et al. 2002). O DFA é um método que mostra a existência de correlação de longo alcance numa série temporal. Neste trabalho, o principal objetivo foi usar o DFA para investigar a existência de correlação de longo alcance na série da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) após o esforço, visando propor uma metodologia para o diagnóstico diferencial das alterações cardíacas durante o esforço em cães.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. A ELETROCARDIOGRAFIA

Os primeiros estudos sobre frequência cardíaca datam do início do século XVII e foram realizados por William Harvey, mas só em 1887, Augustus Waaler registrou pela primeira vez o potencial elétrico cardíaco a partir da superfície corpórea, sendo o primeiro a usar o termo eletrocardiograma (WOLF et al., 2000; SÖRMNO e LAGUNA, 2005; SOUZA, 2008, FARRAJ et al., 2011). Em 1903 Willem Einthoven desenvolveu um aparelho que permitia os registros da atividade elétrica do coração, denominado de Galvanômetro, tornando possível o registro dos primeiros traçados eletrocardiográficos (WIGGERS, 1961).

Nils Lannek (1949) realizou um estudo sistemático dos registros em cães saudáveis e doentes, introduzindo um sistema de derivações precordiais (V1 a V6), que podem mostrar alterações não observáveis nas derivações Bipolares (DI, DII e DIII) e unipolares (aVR, aVL e aVF). Atualmente, o eletrocardiógrafo, analógico ou digital, é usado no registro do eletrocardiograma (ECG) em diferentes derivações.

O eletrocardiógrafo é um aparelho que capta o potencial elétrico gerado pela atividade cardíaca que se propaga até a superfície do corpo, convertendo-a num registro gráfico da amplitude da resposta elétrica em função do tempo, o qual é denominado eletrocardiograma (WOLF et al., 2000; SOUZA, 2008).

O eletrocardiograma (ECG) tem demonstrado ser um método eficiente de diagnóstico das arritmias cardíacas, tais como taquicardias, bradicardias e outras. Alterações nas ondas PQRS-T do ECG podem revelar mudanças na atividade do músculo cardíaco, indicativas de enfermidades ou modificações das condições fisiológicas (RAMOS e SOUZA, 2007; HUSSER et al., 2007; BOLLMANN et al., 2008; PAVRI et al., 2008; ISHIZAWA et al., 2008; HERPEN et al., 2010; VALLÈS et al., 2011).

O registro do ECG é originado pela presença de um campo eletromagnético cardíaco extracelular devido aos fluxos de íons através das

membranas celulares e entre as células adjacentes. Estas correntes iônicas são sincronizadas pelas sequências de ativação e recuperação cardíaca para gerar um campo elétrico no coração e em volta dele, que varia com o tempo durante o ciclo cardíaco. Este campo atravessa outras estruturas como pulmões e sangue, que são chamados de fatores de transmissão, antes de atingir a superfície corporal. Os potenciais elétricos são detectados por eletrodos colocados em locais específicos configurados para produzir derivações que são filtradas, amplificadas e reveladas para construir um traçado de ECG (SÖRMNO e LAGUNA, 2005; CLIFFORD et al., 2006; ACHARYA et al., 2007; JONES, 2008; SAMPSON et al., 2010; PALLANTE et al., 2010; MARUYAMA et al., 2010; KANG et al., 2010; LI e RUDY, 2011; CORRIAS et al., 2011) .

Uma medida importante que pode ser obtida no ECG é a frequência cardíaca (FC). Esta é mensurada pelo número de intervalos R, por unidade de tempo (Fig. 1) do ECG, e decorre da auto-ritmicidade do nódulo sinusal (marca-passo) e da ação do sistema nervoso autônomo (SNA) através dos ramos simpático e parassimpático sobre esta ritmicidade. No indivíduo em repouso há uma predominância da atividade vagal (parassimpática) e simpática durante o esforço (ALMEIDA e ARAÚJO, 2003; McARDLE et. Al., 2009, KRAEMER et al., 2012; RAVEN, et al.2012; VAHEDI et al., 2012).

Desta forma, as alterações do ritmo cardíaco são consequência da estimulação do nervo Vaso-Vagal que conduz estímulos até o nódulo Sinoatrial e nódulo Atrioventricular, aumentando ou diminuindo a frequência cardíaca de acordo com a necessidade do organismo (VANDERLEI et al., 2009; OCON, 2011; HU et al., 2011, KOCHIADAKIS et al., 2012; PALMISANO et al., 2012; CORCORAN e LAMBERT, 2012). No entanto, a FC também depende do condicionamento do animal, ou seja, quanto mais preparado o animal está, menor será a frequência cardíaca tanto no repouso como no esforço (FARINATTI, 2000; PASCHOAL et al., 2009; BELKE, 2011; MIZUNO ET AL., 2011; BAGGISH e WOOD, 2011).

Variações na frequência cardíaca (VFC) são normais e esperadas e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, bem como compensar desordens induzidas por doenças (VANDERLEI et al., 2009; VANDERLEI et al., 2010). O movimento mecânico cardíaco possui um ritmo específico para que o aporte sanguíneo seja mantido de forma proporcional às necessidades do corpo. Contudo, a função mecânica cardíaca depende previamente de uma variação no potencial elétrico nas membranas das células musculares cardíacas, ou seja, da atividade elétrica do coração (KURACHI, et al., 2000; BARBOSA et al., 2004; GUYTON, 2011; ZHANG et al., 2011; PFISTER et al., 2012; HILLIS et al., 2012).

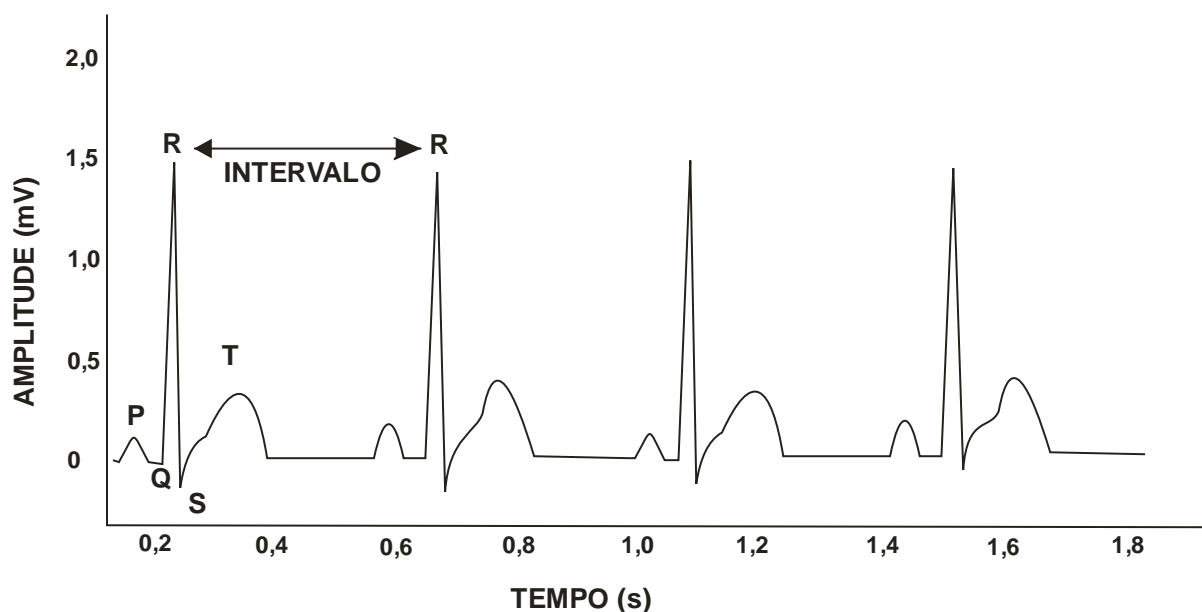


Figura 1. Onda P, complexo QRS, onda T e o intervalo R-R.

Alterações cardíacas são comuns em cães, e podem produzir sinais clínicos como exaustão, intolerância ao esforço, perda de peso e em casos mais severos podem causar ataxia, colapso, coma e morte súbita. As informações obtidas por meio do ECG são essenciais para a determinação do tipo, origem e severidade das alterações cardíacas, bem como no

direcionamento terapêutico (GARCIA, 1998; WOLF et al., 2000; GUYTON, 2011; ABEDIN e CONNER, 2008; SIGG et al., 2010).

Na figura 1 é mostrado um registro onde estão caracterizadas a onda P, Complexo QRS e a onda T. A onda P representa a atividade elétrica do impulso gerada no Nódulo Sinotrial e sua progressão através das aurículas promovendo a despolarização auricular. Ao atravessar estas aurículas, esta onda produz contração. A identificação destas ondas é importante para diferenciar ritmo sinusal e ritmos ectópicos. Quando registrados no ECG estão com forma e tamanho normais, indicam que o estímulo iniciou-se no nódulo sinusal, caso isso não ocorra, indica que foram formadas em focos ectópicos (se produz fora do local habitual). O complexo QRS caracteriza-se pela despolarização dos ventrículos e neste momento também existe a repolarização das aurículas, porém pelo sinal elétrico ser muito maior na despolarização ventricular, este fica obscuro. Essa onda é chamada de Ta, mas dificilmente é percebida no eletrocardiograma. Por fim a última onda visível é a onda T, referente à repolarização ventricular (BRAUNWALD et al., 2003; SÖRMNO e LAGUNA, 2005; CLIFFORD et al., 2006; ACHARYA et al., 2007; JONES, 2008; THALER, 2010; KANTHARIA, 2011; HOLZGREFE et al., 2012).

Os eixos de orientação do coração em relação às derivações são os mesmos para os cães e humanos, como mostrado na figura 2 e 3.

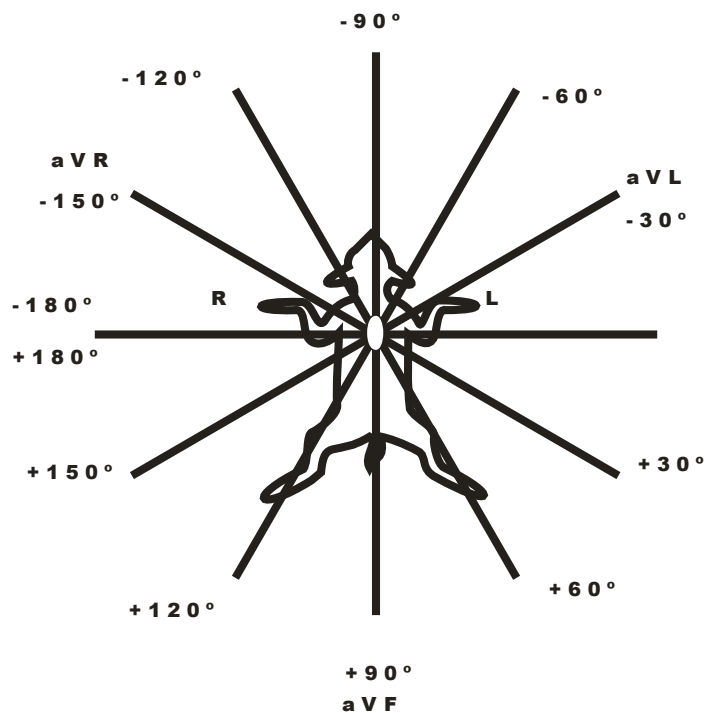


Figura 2. Eixos de orientação do coração para o ECG. Perspectivas no cão.

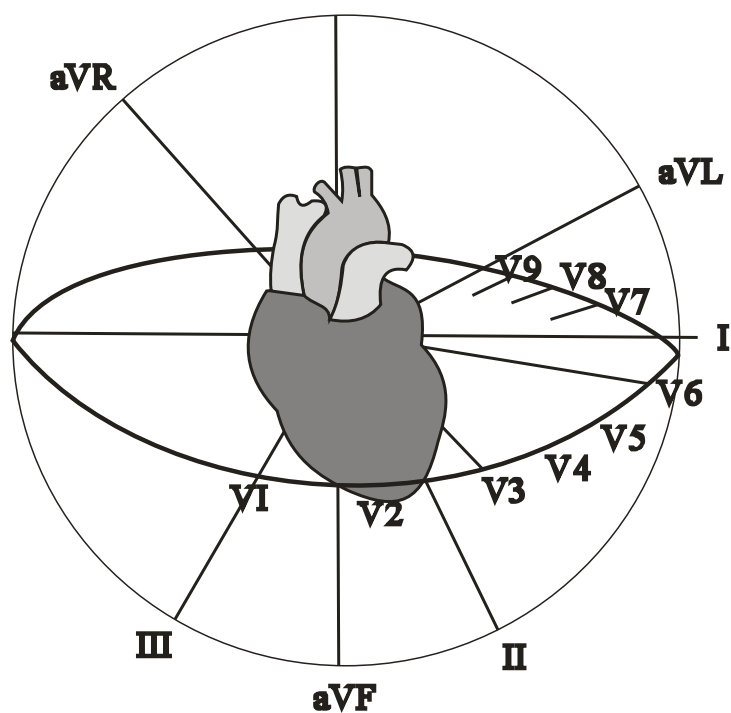


Figura 3. Eixos de orientação do coração para o ECG. Eixos de orientação em relação as derivações I,II,III, aVR, aVL, aVF e as pré-cordiais. Perspectivas no coração.

2.3. ALTERAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS NO CORAÇÃO SUBMETIDO A ESFORÇOS

O treinamento físico é caracterizado pelo esforço com intensidade e tempo controlados, e produz significativas modificações no sistema cardiovascular. O condicionamento físico é tradicionalmente avaliado pela determinação da resposta ao esforço (ARAÚJO e PINTO, 2005; CINTRA et al., 2010; WEEKS e MCMULLEN, 2011). A redução da FC ao repouso após o esforço e a magnitude de sua variação durante o esforço têm sido interpretadas como um efeito combinado dos sistemas simpático e parassimpático na atividade cardíaca. Alterações da FC provêm de estímulos que refletem as contribuições simpática e parassimpática e estas predominantemente da atividade vagal, são influenciados pelo treinamento físico (PASCHOAL et al., 2009).

Estas alterações oriundas do esforço sistematizado provocam alterações nos estímulos simpático e parassimpático nos cães (MARTIN, 2007). A produção de energia no funcionamento normal do coração é essencialmente dependente da fosforilação oxidativa, com 5% da produção de Adenosina Trifosfato (ATP) resultante do metabolismo glicolítico. Devido a esta dependência sobre a produção de energia oxidativa, o aumento da atividade cardíaca é dependente quase que instantaneamente e paralelamente ao aumento da disponibilidade de oxigênio (DUNCKER e BACHE, 2008).

Um dos primeiros trabalhos de resistência com cães foi em 1966, no qual foi realizado um teste onde cães correram 20,3 milhas (32,48 km) em 77 minutos, em temperaturas abaixo de zero e, posteriormente, introduzidos transdutores nas artérias Coronárias, Mesentérica, Renal, Aorta Abdominal Terminal, Pulmonar e Aorta Ascendente, além das Carótidas. Neste trabalho foi mostrado que o fluxo sanguíneo aumenta 9 a 12 vezes na aorta e 5 a 6 vezes nas coronárias e em órgãos envolvidos no esforço físico, mas não se altera em órgãos não fundamentais para a execução do mesmo (VAN CITTERS e FRANKLIN, 1969).

Os mecanismos que mediam o aumento do calibre dos vasos durante o esforço, assim como o aporte sanguíneo ao coração têm sido objeto de

estudos nos últimos anos em cães. É hoje reconhecido que a regulação da resistência vascular coronariana é o resultado de um equilíbrio entre uma atuação de vasodilatadores e vasoconstritores, que são exercidas no miocárdio, endotélio e sistemas neuro-humorais (DOXEY e BOSWOOD, 2004; DUNCKER e MERKUS, 2007; LATERZA et al., 2008; CARLL et al., 2012).

Em nosso trabalho, foram usados cães da raça Rottweiler. Por esta razão, será realizada uma descrição sobre algumas características deste cão e suas doenças cardíacas.

2.4. CÃES ROTTWEILER E SUAS DOENÇAS CARDÍACAS

A raça escolhida como objeto deste estudo foi o Rottweiler, que é uma das mais antigas criações conhecidas pelo homem. Este cão tem uma excepcional capacidade como cão de guarda e pastoreio e que também foi utilizado como cão de tração (CARTILHA DA CONFEDERAÇÃO BRASILEIRA DE CINOFILIA, 2008; CHEN et al., 2009; OLIVIER et al., 2010).

A raça vive em média até 10 anos (AKZONA et al., 2009; TULHA, 2010), têm predisposição a displasia de quadril e cotovelo ao longo da vida (MÄKI et al., 2000; BEUING et al., 2000; CACHON et al., 2010; INNES e CLEGG, 2010). Em relação aos problemas cardíacos o Rottweiler é susceptível a uma doença cardíaca chamada Estenose Aórtica (EA), que é uma doença onde as válvulas cardíacas ficam com seu funcionamento comprometido e podem permitir um vazamento anormal do sangue (insuficiência valvular) ou dificultar a passagem normal do sangue, por não apresentarem uma abertura adequada chamada estenose valvular (TIDHOLM, 1997; PASCON, 2009; DIAZ, 2010).

Em indivíduos mais jovens, a causa mais comum de alterações cardíacas é a estenose valvar aórtica congênita. A válvula aórtica estenosada pode não ser um problema durante os primeiros anos tornando-se problemática em idades mais avançadas. Nesta patologia a válvula mantém sempre a mesma forma à medida que o coração hipertrofia concentricamente e excentricamente e tenta, portanto, bombear volumes maiores de sangue através de uma válvula

agora pequena para o débito cardíaco (LEOMIL NETO et al., 2011; REIST-MARTI et al., 2012). O processo mecânico de resistência na estenosa valvular é semelhante ao da resistência periférica causando a hipertrofia da parede do ventrículo esquerdo sem angiogênese. Isto pode levar a um colapso cardíaco que vai do infarto à insuficiência cardíaca (BRIEND-MARCHAL, 2001; LEROY e BAUMUNG, 2011; OLIVEIRA et al, 2011).

A EA pode ser subvalvular, valvular ou supravalvular. A estenose subvalvular (subaórtica) é a forma mais frequente nos cães da raça Rottweiler e pode progredir com a idade (DIAZ, 2010; CHANGBAIG e PARK, 2006; SILVA, 2009; SILVA, 2010; COELHO, 2010; LEOMIL NETO et al., 2011).

Outra alteração cardíaca é a displasia mitral que é uma má formação na válvula atrioventricular do lado esquerdo do coração. Quando esta válvula falha pode ocorrer um refluxo sanguíneo. Esta é uma doença congênita. (DEL PALACIO et al., 1998; SILVA, 2009; OLIVEIRA et al, 2011; FONFARA et al., 2011)

Sendo a rede vascular cardíaca uma estrutura com hierarquia fractal o fluxo sanguíneo no coração obedece também a uma dinâmica fractal. A seguir faremos uma breve descrição sobre a dinâmica fractal na fisiologia.

2.5. DINÂMICA FRACTAL NA FISILOGIA

As formas geométricas das estruturas da natureza são, normalmente, bastante irregulares e a sua descrição pelas formas regulares da geometria euclidiana, tais como círculos, quadrados, cubos entre outras, não são adequadas. Portanto, se faz necessário uma geometria que seja capaz de descrever as irregularidades intrínsecas da natureza, uma tarefa realizada por Benoit Mandelbrot ao propor a geometria da natureza, denominada de geometria fractal. O termo fractal procede do radical *fractus* proveniente do verbo *frangere*, que se relacionam as estruturas irregulares ou quebradas. Esses objetos fractais são caracterizados por algumas propriedades: 1. Auto-similaridade, a qual significa que partes de um objeto ou processo são semelhantes ao objeto todo; 2. Dependência de escala (*scaling*), que significa

dizer que a medida de uma grandeza depende da escala na qual foi medida; 3. Dimensão Fractal, que descreve as irregularidades dos objetos fractais através de uma dimensão fracionária. Desta forma, a dimensão fractal ao contrário da dimensão euclidiana pode apresentar valores variando entre: a dimensão do ponto e da reta $0 < D_{\text{fractal}} < 1$; entre a dimensão da reta e do plano $1 < D_{\text{fractal}} < 2$ e entre a dimensão do plano e do espaço $2 < D_{\text{fractal}} < 3$, ou outras dimensões fracionárias quando se trabalha em espaços maiores que três. Algumas estruturas fractais podem ser criadas por meio do uso de algoritmos, que instrui como construir objetos fractais. A curva de Koch é um exemplo de uma estrutura geométrica com dimensão $1 < D_{\text{fractal}} < 2$. Vários algoritmos de construção de estruturas fractais podem ser encontrados na literatura especializada (BASSINGHTWAIGHTE et al., 1994). No entanto, a natureza constrói suas estruturas fractais através de hierarquias de repetições de padrões como por exemplo: a rede vascular sanguínea, árvore brônquica do pulmão, estados conformacionais de proteínas e várias outras estruturas. Desta maneira, a rede vascular cardíaca sendo uma estrutura com hierarquia fractal determina que o fluxo sanguíneo no coração obedeça a uma dinâmica fractal. Esta dinâmica esta presente em, basicamente, todos os sistemas fisiológicos, e os torna sistemas de alta complexidade. Esta complexidade é o resultado de interações entre unidades estruturais e processos regulatórios que operam nas várias escalas espaciais e temporais, possibilitando a resposta do organismo aos estresses e distúrbios (FERREIRA et al, 2010; GANIÈRE et al., 2012). Em 2002, Eke e colaboradores realizaram numa revisão sobre a geometria fractal, onde os autores introduzem sistematicamente os conceitos e métodos da análise de séries temporais fractais e mostraram que a aplicação de abordagens fractais na pesquisa biomédica, pode revelar complexos padrões de sinais que emergem de sistemas fisiológicos. Estes estudos demonstraram que subjacentes às flutuações aparentemente aleatórias de parâmetros fisiológicos, tais como postura, ritmo de respiração de um indivíduo ou seu ritmo cardíaco, emergem de uma dinâmica fractal. A busca de uma parametrização dessa dinâmica fractal tem sido objeto de vários estudos em dinâmica não-linear e serão de grande importância para avaliar as alterações

do ritmo cardíaco em resposta a atividade física, envelhecimento e/ou doenças cardíacas.

Quantificação e modelagem destes mecanismos são um dos maiores desafios da ciência moderna. A combinação de não linearidade e não estacionariedade nos sistemas fisiológicos não são explicadas usando modelos clássicos de controle fisiológico. Sistemas saudáveis se autorregulam, com tendência a diminuir a variabilidade e manter constância (NASCIMENTO, 2008). As flutuações na frequência cardíaca sob condições normais apresentam um tipo de correlação de longa duração, o que não ocorre na presença de determinadas cardiopatias, como nos casos de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, falha congestiva cardíaca, entre outras (PENG et al., 1994; HUIKURI et al., 2003; ISHII et al., 2012).

Os processos fractais geram flutuações irregulares em múltiplas escalas de tempo que possuem auto-similaridade estatística da mesma maneira que os objetos fractais possuem nas várias escalas espaciais (Nascimento, 2008). Vários métodos não lineares têm sido aplicados no estudo destas séries temporais complexas que emergem dos sistemas fisiológicos. Um desses métodos é a função de autocorrelação que avalia a evolução de um sistema dinâmico, como por exemplo, o ritmo cardíaco. Esta técnica mede o grau de semelhança existente numa série temporal ao passar do tempo, revelando regularidades ou irregularidades na série temporal (PETERSON et al., 2013). Outro método não-linear útil na análise de série temporais é Plot de Poincaré, que consiste na medida da dispersão do conjunto do espaço de fase de uma série temporal. Esta dispersão é mensurada traçando-se uma elipse contendo os pontos do conjunto do espaço de fase e calculando-se a razão dos desvios padrões desses pontos em relação ao eixo maior e o eixo menor da elipse (HUIKURI et al, 1996). Esta medida é um excelente parâmetro para predição de isquemia pós-operatória (LAITIO et al., 2002). Além do plot de Poincaré, vários outros métodos de análise não-linear de series temporais complexas são baseadas no traçado de um espaço de fase dessa série. O espaço de fase consiste em traçar-se um gráfico cartesiano de um sinal num determinado instante em função deste mesmo sinal num instante anterior. Isto permite

transformar uma série temporal num objeto com forma geométrica, cuja análise da sua topologia pode mostrar características não observáveis pelo especialista.

Outros métodos de análise de séries temporais usam a própria série, entre eles pode-se citar a Entropia Aproximada, a Complexidade de Lempel-Ziv, a Análise de Flutuação Destendenciada (Detrended Fluctuation Analysis - DFA) e outros. Neste trabalho as análises das séries temporais de frequências cardíacas serão realizadas através da Análise das Flutuações Destendenciadas (Detrended Fluctuation Analysis – DFA). Uma descrição desse método será realizada a seguir.

2.6. A ANÁLISE DE FLUTUAÇÕES DESTENDENCIADAS - DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS

O método da Análise de Flutuações Destendenciadas ou Detrended Fluctuations Analysis (DFA) tem se mostrado uma técnica muito segura para determinação das propriedades de escala monofractal e detecção de correlações de longo-alcance. Baseia-se em análise de flutuações dos dados após a retirada de tendências de uma série temporal integrada (PENG,1994). O procedimento para obter a série temporal integrada é o seguinte: sendo $x(i)$ com $i = 1, 2, \dots, N$, a série temporal original, então a série integrada é obtida como segue a Eq. 1:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x(i) - M) \quad (1)$$

onde M é a média dos valores de $x(i)$ com $i = 1, 2, \dots, N$ e k é um número inteiro.

A integração acima transforma a série original em um processo auto-similar. Em seguida, a série $y(k)$ é dividida em intervalos de comprimento igual a n . Para cada intervalo são feitos ajustes usando-se funções polinomiais que são classificadas como: linear (DFA-1), quadrática (DFA-2), cúbica (DFA-3) e de ordem m (DFA- m), que representa a tendência em cada intervalo. A ordenada do segmento linear (DFA-1), que representa a tendência no intervalo de tamanho n , é denotada $y_n(k)$. Essa tendência é retirada subtraindo-se o valor do ajuste linear $y_n(k)$ do valor correspondente da série integrada $y(k)$. A função que caracteriza o tamanho das flutuações para o tamanho n dos intervalos usados para remover a tendência é dada pela expressão, mostrada na equação 2:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2)$$

Esse cálculo é repetido para vários tamanhos do intervalo n para poder determinar a relação entre as flutuações ($F(n)$) e o tamanho do intervalo n . Para processos fractais (auto-similares) $F(n)$ aumenta com n por uma lei de potência, mostrada na equação 3

$$F(n) \sim n^\alpha \quad (3)$$

O expoente de auto-similaridade α pode ser calculado usando o coeficiente angular da reta obtida por regressão linear do gráfico $\log F(n)$ versus $\log n$. O parâmetro de auto-similaridade α da série integrada é relacionado com a função de correlação da série original (ZHU et al. 2008, PENG et al., 1994):

- a) Para ruído branco os valores em determinado instante não são correlacionados com valores de instantes anteriores, os valores integrados se assemelham a caminhadas aleatórias com $\alpha = 0,5$;

- b) O valor $0,5 < \alpha < 1,0$ indica as correlações de longo alcance persistentes, significando que os valores grandes/pequenos, têm maior probabilidade para ser seguidas por valores grandes/pequenos;
- c) O caso $\alpha \approx 1,0$ representa ruído do tipo $1/f$;
- d) Para $0 < \alpha < 0,5$ as correlações são anti-persistentes, significando que os valores grandes/pequenos têm maior probabilidade para ser seguidos por valores pequenos/grandes;
- e) Para $\alpha > 1,0$ correlações ainda existem, mas não se comportam pela lei de potência. O caso especial $\alpha = 1,5$ indica ruído browniano que representa integração do ruído branco.

O primeiro trabalho com DFA em análise cardíaca foi realizado por PENG et al. em 1994, que analisaram os intervalos R-R dos batimentos cardíacos de pessoas saudáveis e com batimentos estáveis, verificando-se que em registros de longa duração as séries temporais dos R-R estavam longe de uma regularidade. Huikuri e colaboradores (2009) analisaram os intervalos R-R em pacientes com depressão da função ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio (IAM) e verificaram que os métodos não-lineares era mais eficiente em prognósticos de infartos que os tradicionais métodos de análise de frequência cardíaca.

Kojima e colaboradores (2008) usando o DFA realizaram um estudo avaliando a relação entre a depressão e as propriedades não lineares do batimento cardíaco, em pacientes com insuficiência renal terminal e submetidos à hemodiálise. Estes autores verificaram que existe uma relação entre a perda da dinâmica fractal do batimento cardíaco e a depressão nestes pacientes.

Baumert e colaboradores (2009) realizaram um estudo entre pessoas saudáveis e pacientes com depressão e transtorno do pânico em relação às variações de frequência cardíaca e exacerbação de noradrenalina. O objetivo do estudo desses autores foi avaliar, com a técnica do DFA, a relação entre a quantidade de noradrenalina liberada pelos terminais simpáticos cardíacos e a duração da frequência cardíaca, em série de curta duração. Em 2009, Aubert e

colaboradores analisaram com a técnica do DFA e as técnicas convencionais a complexidade da regulação do coração de pequenos animais, tanto em registros de longa como curta duração, e evidenciaram que o método do DFA foi mais eficaz que os métodos convencionais na análise da complexidade cardíaca. Em 2009, Huikuri e colaboradores analisaram, usando o DFA, a variabilidade cardiovascular e sua regulação pelo sistema nervoso autonômico pela via vasovagal. Foi analisada a contribuição desta via no ritmo cardíaco. Em 2011, Castiglioni e colaboradores com a técnica do DFA analisaram as respostas do sistema nervoso autonômico, porém relacionando as respostas da pressão sanguínea.

Os vários trabalhos realizados com o DFA no estudo da frequência cardíaca mostram a disseminação desta técnica em diversos estudos clínicos e, portanto, legitima o seu uso em nossa proposta de investigar a frequência cardíaca após o esforço em cães.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Determinar um parâmetro (coeficiente α - DFA) que permita avaliar quantitativamente a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) antes e após o esforço em cães.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Testar a influencia do tamanho da série dos intervalos R-R dos ECG's sobre o valor do coeficiente α do DFA;
2. Determinar os valores dos coeficientes α – DFA da VFC antes e após o esforço em cães.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

4.1.1 grupos experimentais

Foram utilizados oito cães de ambos os sexos (quatro machos e quatro fêmeas) com idades entre 1 ano a 8 anos (idade média: 4,2 anos) da raça Rotweiller do canil GCM bulls. Os cães foram examinados por um médico veterinário no dia anterior ao estudo. Todos os animais estavam em boas condições de saúde, de acordo com os resultados obtidos do exame físico, hemograma e análises bioquímicas do plasma e ECG. Entretanto, um dos cães, apresentou extrassístole supraventricular, porém, permaneceu no experimento para posterior análise através da metodologia proposta nesse trabalho, passou por todas as etapas dos demais, mas não ficou entre os cães para análise estatística.

Em complemento, a alimentação ou a disponibilidade à água aos cães não foi mudada anteriormente ou posteriormente ao estudo; foram alimentados com a mesma dieta habitual.

Os dados foram divididos em duas etapas:

- a) Etapa 1 (n = 7) – cães em repouso;
- b) Etapa 2 (n = 7) – cães após esforço.

4.1.2 Exames clínicos

No início, os cães foram colocados em decúbito lateral esquerdo numa maca apropriada numa sala climatizada a $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e umidade controlada a 75% para a coleta de todos os dados. Não houve necessidade da aplicação de anestesia em nenhuma das etapas experimentais.

4.1.2.1 Hemograma e análises bioquímicas

O sangue coletado foi analisado pela quantidade de hemácias, concentração de Creatinina, fosfatase alcalina, glicose, Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), Transaminase glutâmico pirúvica (TGP), ureia, hemoglobina, hematócrito, Volume Corpuscular Médio (VCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), proteínas totais, plaquetas. Estes exames servem para fazer um perfil geral da saúde do animal. Nenhum desses exames reflete diretamente uma lesão estrutural cardíaca, porém alterações extra cardíacas podem refletir no funcionamento do coração, que de forma direta ou indireta ou compensatória podem produzir alterações cardíacas como taquicardia, arritmia e disfunção cardíaca (STEISS et al., 2004; McGAVIN, M.D.; ZACHARY, 2009; ROVIRA et al., 2007).

4.1.2.2 Pressão arterial e ultrassom

Logo após a coleta de sangue, o cão foi colocado na posição decúbito lateral direito e medida a pressão arterial pelo método oscilométrico com um petMAP(Ramsey medical Inc). Em todos os cães foram utilizadas medições pela pata traseira esquerda. Foram utilizados manguitos específicos e pinça hemostática para clipagem do garrote.

Em seguida foi realizado o ultrassom do coração ainda adotando a mesma posição inicial do cão deitado em decúbito lateral direito. O equipamento utilizado foi o modelo Malyb 30 CV, marca ESAOTE com um transdutor PA 230 de 3 a 5 MHz. Um gel foi usado para aumento da condução do sinal.

4.1.2.3 Eletrocardiograma

No registro do eletrocardiograma os eletrodos foram colocados na superfície do corpo sobre a pele ou nas extremidades dos membros avaliados,

no caso de cães são colocados nas patas na altura dos cotovelos e joelhos. Para as leituras destes sinais existem 12 tipos de leituras chamadas derivações. São 6 unipolares precordiais, 3 bipolares de membros e 3 unipolares de membros modificadas (BRAUNWALD et al., 2003; MARTIN, 2007). Nas bipolares de membros são colocados os eletrodos nos cotovelos e joelhos. Na primeira derivação (DI) é captada a diferença de potencial do cotovelo esquerdo para o cotovelo direito que servem de polo positivo e negativo, respectivamente. Na segunda derivação (DII) é captada a diferença de potencial do joelho esquerdo para o cotovelo direito e a terceira derivação (DIII) é do joelho esquerdo para o cotovelo esquerdo sempre utilizando o joelho direito como aterramento. Existe uma variação destes mesmos impulsos onde há uma amplificação destes sinais, chamadas derivações amplificadas, onde aVF é a diferença entre o joelho esquerda e zona média entre os cotovelos, aVR é a diferença entre o joelho direito e a zona média do joelho esquerdo e cotovelo esquerdo, e aVL é a diferença entre o cotovelo esquerdo e a zona média do cotovelo direito e joelho esquerdo, onde “a” vem de amplificação, “V” de voltagem e “R”, “L” e “F” vêm respectivamente de direito, esquerdo e pé em inglês (CLIFFORD et al., 2006; EISENBERGER et al., 2010; VALLÈS et al., 2011; WILSON et al., 2012; DALY et al., 2012; DREZNER et al., 2012). As Figuras 2 e 3 mostram as configurações descritas acima.

As medidas do ECG no presente trabalho tiveram duas etapas. Na primeira etapa foi realizado o ECG padrão com um eletrocardiógrafo modelo ECGPC VET-TEB, com 12 canais simultâneos (derivações) com a colocação dos eletrodos nos cotovelos dos cães nas posições padrões e também nas pré-cordiais (V1 - V6).

Numa segunda etapa o registro do ECG foi realizado com os eletrodos na derivação DI através de um eletrocardiógrafo acoplado ao toráx do animal e enviado via *Wireless (BlueTooth)*, com frequência de amostragem de 88 Hz, para um microcomputador que através de um software interpreta e salva o sinal do ECG num arquivo de extensão .csv conforme mostrado na figura 4. O software foi desenvolvido em linguagem Python pela QualiHouse Automação Predial LTDA. Esta empresa está desenvolvendo este sistema de monitoração

cardíaca à distância em colaboração com a Nokia Corporation. Os registros foram realizados na derivação DI com elétrodos colocados nas patas dianteiras no cotovelo e o de referência no peito próximo ao apêndice xifoide, como mostrado na figura 5. Esta derivação torna-se mais eficiente na captura dos sinais do ECG devido ao fato que as ondas R do Complexo QRS tornarem-se mais visíveis, permitindo uma adequada leitura das ondas R e conseqüentemente o cálculo dos intervalos R-R (GANIÈRE et al., 2012).

Os arquivos salvos em .csv foram processados no MATLAB da Mathworks®. Nesta plataforma foi desenvolvido um algoritmo para filtrar os possíveis artefatos de movimentação do cão e outro algoritmo foi usado para detectar os picos R do ECG. Depois de criada a série de intervalos R-R, foi aplicado o algoritmo do DFA para calcular o parâmetro alfa, que indica a correlação de longo alcance numa série temporal.

4.1.3 O esforço

Os animais foram submetidos ao teste de esforço em marcha numa frequência de 140 batidas por minuto marcados em um metrônomo, que é o equivalente a uma marcha de 3,1m/s, acompanhados por um condutor com uma guia durante 4 minutos, aonde todos os cães chegaram à exaustão.

A área de teste utilizada tinha cerca de 20 metros de comprimento por 10 metros de largura ocupando uma área total de 200m², gramado com terreno irregular. A temperatura ambiente no momento do esforço estava em torno de 26°C.

4.1.4 Pós-esforço

Após atingir a exaustão, os cães tiveram os eletrodos reconectados para a obtenção do registro durante 10 minutos.

4.1.5 Aspectos éticos

Este estudo se encontra na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), para aprovação.



Figura 4. Cão 7 em preparação para o experimento

4.8. Estatística

Depois de realizado o DFA de todos os cães, foi aplicado um teste não paramétrico de Wilcoxon para os valores dos α -DFA com $p < 0,05$, usando-se o programa OriginPro 8 SRO[®]. Um teste não paramétrico foi escolhido devido à inadequação da nossa amostra ($n=7$) para se testar a normalidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão dos dados serão descritas no artigo:

Análise de Flutuações Destendenciadas (DFA) aplicada ao ECG em cães submetidos ao esforço físico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEDIN, Z; CONNER, R. ECG Interpretation the Self-Assessment Approach, **Blackwell Publishing**, pp 1-16, 2008.

ACHARYA, U.R.; SURI, J.S.; SPAAN, J.A.E.; KRISHNAN, S.M. advances in cardiac signal processing. **Springer**, PP 1-33, 2007.

ALMEIDA, M. B.; ARAÚJO, C. G. S. Efeitos do treinamento aeróbico sobre a frequência cardíaca. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 9, n. 2, p. 104 – 112, 2003.

ARAÚJO, C. G. S; CASTRO, C.L.B.; FRANCA, J.F.C. Prevalência de Marcador de Risco Tardio no Eletrocardiograma de Repouso de Futebolistas Brasileiros e Africanos. **Revista SOCERJ.**, n 21, v1, pp42-49 , 2008.

ARAÚJO, C.G.S.; PINTO, V. L M. Maximal Heart Rate in Exercise Tests on Treadmill and in a Cycloergometer of Lower Limbs. Clínica de Medicina do Exercício - CLINIMEX e Universidade Gama Filho - Rio de Janeiro, RJ, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, V 85, Nº 1, 2005.

AUBERT, A.E.; VANDEPUT, S.; BECKERS, F.; LIU, J.; VERHEYDEN, B.; VAN HUFFEL, S. Complexity of cardiovascular regulation in small animals. **Philosophical Transactions of Royal Society A**, n 367, pp 1239-1250, 2009.

BAGGISH, A.L.; WOOD, M.J. Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete : scientific and clinical update. **Circulation**, n 123, pp 2723-2735, 2011.

BARBOSA, E. C.; BARBOSA, P.R.B; BOMFIM, A.S.; ROCHA, P.J.; GINEFRA, P. Repolarização Precoce no Eletrocardiograma do Atleta. Bases Iônicas e Modelo Vetorial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, volume 82, número 1, pp 103-7, 2004.

BASSINGHTWAIGHTE, J.B.; LIEBOVITCH, L.S.; WEST, B.J. Fractal Physiology. **American Physiological Society**, pp 11-42, 1994.

BAUMERT, M.; LAMBERT, G.W.; DAWOOD, T.; LAMBERT, E.A.; ESLER, M.D.; MCGRANE, M.; BARTON, D.; SANDERS, P.; NALIVAÏKO, E. Short-term heart rate variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, n 297, pp H674–H679, 2009.

BELKE, D.D. swim-exercised mice show a decreased level of protein o-

glcnacylation and expression of o-glcnac transferase in heart. **Journal of Applied Physiology**, n 111, pp 157–162, 2011.

BEUING, R.; MUES, C.H.; TELLHELM, B.; ERHARDT, G. Prevalence and inheritance of canine elbow dysplasia in German Rottweiler. **Journal of Animal Breeding and Genetics.**, n 117, pp 375–383, 2000.

BOLLMANN, A.; TVEIT, A.; HUSSER, D.; STRIDH, M.; SÖRNMO, L.; SMITH, P.; OLSSON, S.B. Fibrillatory rate response to candesartan in persistent atrial fibrillation. **Behalf of the European Society of Cardiology**, 2008.

BRAUNWALD, E., ZIPES, D.P., LIBBY, P. Tratado de Medicina Cardiovascular. **Ed. Roca.** 6 ed., vol.1, pp 2134- 2158, 2003.

BRIEND-MARCHAL AC. Gestion Medicale perioperatoire et anesthesie du chien lors de surrenalectomie dans le cas d'une tumeur corticosurrenalienne : Etude bibliographique, These pour le grade de Docteur Veterinaire, **Ecole Nationale de Toulouse.** Tou 3, 2001.

CACHON, T.; GENEVOIS, J.P.; REMY, D.; CAROZZO, C.; VIGUIER, E.; MAITRE, P.; ARNAULT, F.; FAU, D. Risk of simultaneous phenotypic expression of hip and elbow dysplasia in dogs a study of 1,411 radiographic examinations sent for official scoring. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology.**, n 1, 2010.

CARLL, A.P.; HAZARI, M.S.; PEREZ, C.M.; KRANTZ, Q.T.; KING, C.J.; WINSETT, D.W.; COSTA, D.L.; FARRAJ, A.K. Whole and Particle-Free Diesel Exhausts Differentially Affect Cardiac Electrophysiology, Blood Pressure, and Autonomic Balance in Heart Failure-Prone Rats. **Toxicological Sciences**, v. 128, n 2, pp 490–499, 2012.

CASTIGLIONI, P.; PARATI, G.; DI RIENZO, M.; CARABALONA, R.; CIVIDJIAN, A.; QUINTIN, L. Scale exponents of blood pressure and heart rate during autonomic blockade as assessed by detrended fluctuation analysis. **Physiology**, n 589, v 2, pp 355–369, 2011.

CHANGBAIG, H., I-C. PARK. Congenital heart diseases in small animals: part II. Potential genetic a etiologies based on human genetic studies. **Veterinary Journal.**, n 171, v2, pp 256-262, 2006.

CHEN, W.K.; SWARTZ, J.D.; RUSH, L.J.; ALVAREZ, C.E. Mapping DNA structural variation in dogs. **Genome Research.**, v 19, pp 500-509, 2009.

CINTRA, F.D.; MAKDISSE, M.R.P.; OLIVEIRA, W.A.A.; RIZZI, C.F.; LUIZ, F.O.O.; TUFIK, S.; PAOLA, A.A.V.; POYARES, D. Exercise-induced ventricular arrhythmias: analysis of predictive factors in a population with sleep disorders , **Einstein**, n 8(1 Pt 1), pp 62-67, 2010.

CLIFFORD, G.D.; AZUAJE, F.; MCSHARRY, P.E. Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis. **Artech House**, Norwood, MA, pp. 1 – 33, 2006.

COELHO, A.C.G. Estudo Retrospectivo da Estenose Aórtica no Cão. Mestrado Integrado em Medicina Veterinária Ciências Veterinárias. **Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro Vila Real**, 2010.

CORCORAN, S.J.; LAMBERT, E.A. Vasovagal syncope – the electricity, the pump or the input pressure? **Journal of Physiology**, n 590, v8, pp 1775–1776, 2012.

CORRIAS, A.; GILES, W.; RODRIGUEZ, B. Ionic mechanisms of electrophysiological properties and repolarization abnormalities in rabbit Purkinje fibers. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, n 300, pp H1806-H1813, 2011.

DALY, M.J.; FINLAY, D.D.; GULDENRING, D.; NUGENT, C.D.; TOMLIN, A.; SMITH, B.; ADGEY, A.A.J.; HARBINSON, M.T. Detection of acute coronary occlusion in patients with acute coronary syndromes presenting with isolated ST-segment depression. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**, n 1, v 2, pp 128–135, 2012.

DEL PALACIO, M.J.F.; BAYON, A.; BERNAL, L.J.; CERON, J.J.; NAVAR, J.A. Clinical and pathological findings of severe subvalvular aortic stenosis and mitral dysplasia in a rottweiler puppy. **Journal of Small Animal Practice**, n 39, pp 481-485, 1998.

DIAZ, C.A.M. Principales Afecciones Cardíacas Congénitas en Caninos. Universidad de Concepción. Facultad de Ciencias Veterinarias. **Departamento de Ciencias Clínicas**, 2010.

DOXEY, S.; BOSWOOD, A. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. **Veterinary Record**, n 154, pp 713-717, 2004.

DREZNER, J.A.; ASIF, I.M.; OWENS, D.S.; PRUTKIN, J.M.; SALERNO, J.C.; FEAN, R.; RAO, A.L.; STOUT, K.; HARMON, K.G. Accuracy of ECG interpretation in competitive athletes: the impact of using standardized ECG criteria. **British Journal of Sports Medicine.**, n 46, pp 335–340, 2012.

DUKES-McEWAN, J. A foundation for future research: The developmental genetics of congenital heart disease in animals. Guest editorial. **The Veterinary Journal**, n 171, pp 195–197, 2006.

DUNCKER, D.J.; MERKUS, D. Exercise Hyperaemia in the Heart: The Search for Dilatador Mechanism. **Journal Physiological Society**, 2007.

EISENBERGER, M.; DAVIDSON, N.C.; TODD, D.M.; GARRATT, C.J.; FITZPATRICK, A.P. A new approach to confirming or excluding ventricular pre-excitation on a 12-lead ECG. **Europace**, n 12, pp 119–123, 2010.

EKE, A.; HERMAN, P.; KOCSIS, L.; KOZAK, L.R. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. **Physiological Measurement**, n 23, pp R1–R38, 2002.

FARINATTI, P.T.V.; ASSIS, B.S.T.B. Estudo da frequência cardíaca, pressão arterial e duplo produto em exercícios de contra-resistência e aeróbicos contínuos. **Revista Brasileira Atividade Física e Saúde**, v 5, n 2, 2000.

FARRAJ, A.K.; HAZARI, M.S.; CASCIO, W.E. The Utility of the Small Rodent Electrocardiogram in Toxicology. **Toxicological Sciences**, v 121, n 1, pp 11–30, 2011.

FERREIRA, M.T.; MESSIAS, M.; VANDERLEI, L.C.M. Caracterização do Comportamento Caótico da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) em Jovens Saudáveis. **Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional**, n 2, pp 141-150, 2010.

FONFARA, S.; HETZEL, U.; TEW, S.R.; DUKES-McEWAN, J.; CRIPPS, P.; CLEGG P.D. LEPTIN Expression in Dogs with Cardiac Disease and Congestive Heart Failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n 25, pp 1017–1024, 2011.

GANIÈRE, V.; DOMENICHINI, G.; NICULESCU, V.; CASSAGNEAU, R.; DEFAYE, P.; BURRI, H. A new electrocardiogram algorithm for diagnosing loss of ventricular capture during cardiac resynchronisation therapy. **Europace**, eus330, 2012.

GARCIA, E.A.C. Biofísica. **Sarvier**, 1a edição, São Paulo, pp.60-61, 1998.

GOLDBERGER, A.L.; AMARAL, L.A.N.; HAUSDORFF, J.M.; IVANOV, P.C.; PENG, C-K.; STANLEY, H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v 99, Supl 1, pp 2466–2472, 2002.

GUYTON A; HALL J. Textbook of Medical Physiology. 11 ed. **W.B. Saunders Company**, USA, 2011.

HERPEN, G.; VAN ECK, H.J.R.; VAN GELOVEN, N.; BAKKER, J.M.T.; WILDE, A.A.M.; TAN, H.L. Depolarization Abnormalities Are the Dominant Pathophysiologic Mechanism for Type 1 Electrocardiogram in Brugada Syndrome A Study of Electrocardiograms, Vectorcardiograms, and Body

Surface Potential Maps During Ajmaline Provocation. **Journal of the American College of Cardiology**, v 55, n 8, 2010.

HILLIS, G.S.; HATA, J.; WOODWARD, M.; PERKOVIC, V.; ARIMA, H.; CHOW, C.K.; ZOUNGAS, S.; PATEL, A.; POULTER, N.R.; MANCIA, G.; WILLIAMS, B.; CHALMERS, J. Resting Heart Rate and the Risk of Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of the American Heart Association**, n 1, 2012.

HOLZGREFE, H.H.; FERBER, G.; MORRISON, R.; MEYER, O.; GREITER-WILKE, A.; SINGER, T. Characterization of the Human QT Interval: Novel Distribution-Based Assessment of the Repolarization Effects of Moxifloxacin. **The Journal of Clinical Pharmacology**, n 52, pp 1222-1239, 2012.

HU, K.; SCHEER, F.A.J.L.; LAKER, M.; SMALES, C.; SHEA, S.A. endogenous circadian rhythm in vasovagal response to head-up tilt. **Circulation: An Journal of The American Heart Association**, n 123, pp 961-970, 2011.

HUIKURI, H.V.; MAKIKÄLLIO, T.H.; PERKIÖMÄKI, J. Measurement of Heart Rate Variability by Methods Based on Nonlinear Dynamics. **Journal of Electrocardiology**, Vol. 36, pp 95-99, 2003.

HUIKURI, H.V.; PERKIÖMÄKI, J.S.; MAESTRI, R.; PINNA, G.D. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. **Philosophical Transactions of Royal Society A.**, v 367, pp 1223–1238, 2009.

HUIKURI, H.V.; SEPPÄNEN, T.; KOISTINEN, M.J.; AIRAKSINEN, K.E.J.; IKÄHEIMO, M.J.; CASTELLANOS, A.; MYERBURG, R.J. Abnormalities in Beat-to-Beat Dynamics of Heart Rate Before the Spontaneous Onset of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Prior Myocardial Infarction. **Circulation**, 93, pp1836-1844, 1996.

HUSSER, D., CANNOM, D.S., BHANDARI, A.K., STRIDH, M., SÖRNMO, L., OLSSON, B., BOLLMANN, A. Electrocardiographic characteristics of fibrillatory waves in new-onset atrial fibrillation. **Europace: The European Society of Cardiology**, n 9, pp 638–642, 2007.

INNES, J.F.; CLEGG, P. Comparative rheumatology: what can be learnt from naturally occurring musculoskeletal disorders in domestic animals? **Rheumatology**, n 49, pp 1030–1039, 2010.

ISHII, T.; TWORETZKY, W.; HARRILD, D.M.; MARCUS, E.N.; McELHINNEY, D.B. Left ventricular function and geometry in fetuses with severe tricuspid regurgitation. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, n 40, pp 55–61, 2012.

ISHIZAWA, T.; YOSHIUCHI, K.; TAKIMOTO, Y.; YAMAMOTO, Y.; AKABAYASHI, A. Heart Rate and Blood Pressure Variability and Baroreflex Sensitivity in Patients With Anorexia Nervosa. **Psychosomatic Medicine**, n 70, pp 695–700, 2008.

JONES, S.A. ECG Success Exercises in ECG Interpretation. F. A. **Davis Company**, pp 9-54, 2008.

KANG, G.; GIOVANNONE, S.F.; LIU, N.; LIU, F-Y.; ZHANG, J.; PRIORI, S.G.; FISHMAN, G.I. Purkinje Cells From RyR2 Mutant Mice Are Highly Arrhythmogenic But Responsive to Targeted Therapy. **Circulation Research**, n 107, pp 512-519, 2010.

KANTHARIA, B.K. P waves in the electrocardiogram recording of tachycardia: 'You can run, but you cannot hide'. **Europace**, n 13, pp 916–917, 2011.

KOCHIADAKIS, G.; MARKETOU, M.; KOUKOURAKI, S.; PARTHENAKIS, F.; CHLOUVERAKIS, G.; KARKAVITSAS, N.; VARDAS, P. Cardiac autonomic disturbances in patients with vasovagal syndrome: comparison between iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability. **Europace**, n 14, pp 1352–1358, 2012.

KOIKE, D. C.; NASCIMENTO, V.C.; ZUCCO, R.C.; GALIMBERTTI, T.M.; MARQUES, T.M.M.; WICH, R.B. Avaliação de fatores de risco cardiovascular em praticantes de atividade física não orientada. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, n7 (3), pp 189-194, 2008a.

KOIKE, D.C.; MACHI, J.F.; WICHI, R.B. Morte súbita durante o exercício físico. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, n 7 (1), pp 131-135, 2008b.

KOJIMA, M.; HAYANO, J.; FUKUTA, H.; SAKATA, S.; MUKAI, S.; OHTE, N.; SENO, H.; TORIYAMA, T.; KAWAHARA, H.; FURUKAWA, T.A.; TOKUDOME, S. Loss of Fractal Heart Rate Dynamics in Depressive Hemodialysis Patients. **Psychosomatic Medicine**, n 70, pp177–185, 2008.

KRAEMER, W.J.; FLECK, S.J.; DESCHENES, M.R. EXERCISE PHYSIOLOGY. INTEGRATING THEORY AND APPLICATION. First Edition. **Ed. Lippincott Williams e Wilkins**, pp 135-150, 2012.

KURACHI, Y; TERZIK, A; COHEN, M.V.; SPERELAKIS, N. Heart Physiology and Pathophysiology. **Academic Press**, 4^a edition, pp 4-6, 2000.

LAITIO TT, HUIKURI HV, KENTALA ES, MÄKIKALLIO TH, JALONEN JR, HELENIUS H, SARIOLA-HEINONEN K, YLI-MAYRY S, SCHEININ H. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in

coronary artery bypass surgery patients. **Anesthesiology**, 93, 1, pp 69-80, 2000.

LANNEK, N., A clinical and experimental study on the electrocardiogram in dogs. **Thesis**. Stockholm, pp 170 – 175, 1949.

LATERZA, M.C.; AMARO, G.; NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.U.P.B. Exercício Físico Regular e Controle Autônomo na Hipertensão Arterial. **Revista SOCERJ**, n 21(5), pp 320-328, 2008.

LEOMIL NETO, M.; BALIEIRO, J.C.C.; PEREIRA, E.C.S.; PEREIRA, G.G.; OLIVEIRA, V.M.; LARSSON, M.H.M.A. Clínica de cães com cardiomiopatia dilatada idiopática, tratados ou não com carvedilol. **Ciência Rural**, Santa Maria, v 41, n 4, pp 653-659, 2011.

LEROY, G. e BAUMUNG, R. Mating practices and the dissemination of genetic disorders in domestic animals, based on the example of dog breeding. **Animal Genetics**, n 42, pp 66-74, 2011.

LI, D.; CHIANG, A.Y.; CLAWSON, C.A.; MAIN, B.W.; LEISHMAN, D.J. Heartbeat dynamics in adrenergic blocker treated conscious beagle dogs. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, n 58, pp 118–128, 2008.

LI, P.; RUDY, Y. A Model of Canine Purkinje Cell Electrophysiology and Ca²⁺ Cycling : Rate Dependence, Triggered Activity, and Comparison to Ventricular Myocytes. **Circulation Research**, n 109, pp 71-79, 2011.

LIMA, C. S.; MINOZZI, M.A.; MARSON, R.A. A morte súbita no esporte. EFDeportes.com, **Revista Digital**, Buenos Aires, Año 15, n 148, 2010.

MÄKI, K.; LIINAMO, A. E.; OJALA, M. Estimates of genetic parameters for hip and elbow dysplasia in Finnish Rottweilers. **Journal of Animal Science**, n 78, pp 1141-1148, 2000.

MARTIN, M. Small Animal ECGs. An introductory guide. **Blackwell Publishing**, second edition, pp 59-60, 2007.

MARUYAMA, M.; JOUNG, B.; TANG, L.; SHINOHARA, T.; ON, Y-K.; HAN, S.; CHOI, E-K.; KIM, D-H.; SHEN, M.J.; WEISS, J.N.; LIN, S.F.; CHEN, P.S. Diastolic Intracellular Calcium-Membrane Voltage Coupling Gain and Postshock Arrhythmias : Role of Purkinje Fibers and Triggered Activity. **Circulation Research**, n 106, pp 399-408, 2010.

McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. Exercise Physiology: Nutrition, Energy and Human Performance. Seventh Edition, **Ed. Lippincott Williams e Wilkins**, 460-470, 2009.

McGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. Bases da Patologia em Veterinária. **Ed**

Elsevier, 4ª Edição, pp. 559-569, 2009.

MEURS, K.M. Genetics of Cardiac Disease in the Small Animal Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.**, n 40, pp 701–715, 2010.

MIZUNO, M.; KAWADA, T.; KAMIYA, A.; MIYAMOTO, T.; SHIMIZU, S.; SHISHIDO, T.; SMITH, S.A.; SUGIMACHI, M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, n 300, pp 969–977, 2011.

NASCIMENTO, R.S. Análise de Correlação de Longo Alcance no Registro da atividade elétrica cortical no fenômeno da depressão alastrantes em ratos. Dissertação de Biometria e Estatística da Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2008.

OCON, A.J.; MEDOW, M.S.; TANEJA, I; STEWART, J.M. respiration drives phase synchronization between blood pressure and rr interval following loss of cardiovagal baroreflex during vasovagal syncope. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.**, n 300, pp 527–540, 2011.

OLIVEIRA, P.; DOMENECH, O.; SILVA, J.; VANNINI, S.; BUSSADORI, R.; BUSSADORI, S. Retrospective Review of Congenital Heart Disease in 976 Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine.**, n 25, pp 477–483, 2011.

OLIVEIRA, M. S.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B., MUZZI, L. A. L. ; FERREIRA, D. F.; NOGUEIRA, R.; SILVA, E. F. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. **Veterinary Record**, Paper, 2012.

OLIVIER, A.K.; PARKES, J.D.; FLAHERTY, H.A.; KLINE, K.L.; HAYNES, J.S. Idiopathic eosinophilic meningoencephalomyelitis in a Rottweiler dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v 22, pp 646–648, 2010.

PALLANTE, B.A.; GIOVANNONE, S.; FANG-YU, L.; ZHANG, J.; LIU, N.; KANG, G.; DUN, W.; BOYDEN, P.A.; FISHMAN, G.I. Contactin-2 Expression in the Cardiac Purkinje Fiber Network. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.**, n 3, pp 186-194, 2010.

PALMISANO, P.; ZACCARIA, M.; LUZZI, G.; NACCI, F.; ANACLERIO, M.; FAVALE, S. Closed-loop cardiac pacing vs. conventional dual-chamber pacing with pecialized sensing and pacing algorithms for syncope prevention in patients with refractory vasovagal syncope: results of a long-term follow-up. **Europace**, n 14, pp 1038–1043, 2012.

PARKER, H.G.; MEURS, K.M.; OSTRANDER, E.A. Finding

cardiovascular disease genes in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, n 8, pp 115-127, 2006.

PASCHOAL, M.A., TREVIZAN, P.F., SCODELER, N. F. Variabilidade da Frequência Cardíaca, Lípidos e Capacidade Física de Crianças obesas e Não-obesas. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, n 93(3), pp 239-246, 2009.

PASCON, J.P.E. Estudo Da Variabilidade Da Frequência Cardíaca Em Cães. Universidade Estadual Paulista “Julio De Mesquita Filho”. **Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias**. Campus de Jaboticabal. Tese Doutorado, 2009.

PAVRI, B.B.; HILLIS, M.B.; SUBACIUS, H.; BRUMBERG, G.E.; SCHAECHTER, A.; LEVINE, J.H.; KADISH, A. Prognostic Value and Temporal Behavior of the Planar QRS-T Angle in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. **Journal of the American Heart Association**, n 117, pp 3181-3186, 2008.

PENG, C.K.; BULDYREV, S.V.; HAVLIN, S.; SIMONS, M.; STANLEY, H.E.; GOLDBERGER, A.L. Mosaic organization of DNA nucleotides. **Physical Review E**, v 49, pp 1685-1689, 1994.

PENG, C-K.; HAVLIN, S.; HAUSDORFF, J.M.; MIETUS, J.E.; STANLEY, E.H.; GOLDBERGER, A.L. Fractal Mechanisms and Heart Rate Dynamics: Long-range Correlations and Their Breakdown With Disease. **Journal of Electrocardiology**, v 28, pp 59 -65, 1995.

PETERSON, P.; KALDA, M.; VENDELIN, M. Real-time determination of sarcomere length of a single cardiomyocyte during contraction. **American Journal of Physiology Cell Physiology**, 304, C519–C531, 2013.

PFISTER, R.; MICHELS, G.; SHARP, S.J.; LUBEN, R.; WAREHAM, N.J.; KHAW, KT. Resting heart rate and incident heart failure in apparently healthy men and women in the EPIC-Norfolk study. **European Journal of Heart Failure**, n 14, pp 1163–1170, 2012.

RAMOS, A. P; SOUZA, B. S. Eletrocardiograma: Princípios, Conceitos e Aplicações. Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício - **CEFE**, 15p 2007.

RAVEN, P.B.; WASSERMAN, D.H.; SQUIRES JR, W.G.; MURRAY, T. Exercise physiology an integrated approach. **Ed.Wadsworth Cengage Learning**, pp 209-240, 2012.

REIST-MARTI, S. B. ; DOLF, G.; LEEB, T.; KOTTMANN, S.; KIETZMANN, S.; BUTENHOFF, K.; RIEDER, S. Genetic evidence of subaortic stenosis in the Newfoundland dog. **Veterinary Record**, Papers, 2012.

ROVIRA S., MUNOZ A., BENITO M. Fluid and electrolyte shifts during

and after agility competitions in dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, n 69, pp 32–35, 2007.

SAMPSON, K.J.; IYER, V.; MARKS, A.R.; KASS, R.S. A computational model of Purkinje fibre single cell electrophysiology: implications for the long QT syndrome. **Journal of Physiology**, n 588, v 14, pp 2643–2655, 2010.

SIGG, D.C.; IAIZZO, P.A.; XIAO, Y.F.; He, B. Cardiac Electrophysiology Methods and Models. **Springer**, pp 1-115, 2010.

SILVA, D.L. Cardiopatias Congênitas de Maior Ocorrência em Cães. Universidade Castelo Branco. Curso de Medicina Veterinária. Trabalho apresentado à Coordenação de Pós-Graduação do curso de Medicina Veterinária – **Universidade Castelo Branco** – UCB/QUALITTAS, para obtenção do título de Especialização *latu sensu* em Clínica Médica e Cirúrgica em Pequenos Animais, 2009.

SILVA, N.G. Persistência do Canal Arterial: Revisão Bibliográfica e Estudo Retrospectivo de 26 Casos Clínicos. **Universidade Técnica de Lisboa**. Faculdade de Medicina Veterinária. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa, 2010.

SÖRMNO, L.; LAGUNA, P. Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications. **Elsevier**, pp 411-438, 2005.

SOUZA, A. R. C. Desenvolvimento e implementação em FPGA de um sistema portátil para aquisição e compressão sem perdas de Eletrocardiogramas/ Tese. – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Departamento de Informática, Programa de Pós-Graduação em Informática, **Universidade Federal da Paraíba**, João Pessoa, 2008.

STEISS J., AHMAD H.A., COOPER P., LEDFORD C. Physiologic responses in healthy Labrador Retrievers during field trial training and competition. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n 18, pp 147–151, 2004.

THALER, M. S. ECG Essencial: Eletrocardiograma na prática diária. **ArtMed**, 5ª Edição, pp 21-161. 2008.

TIDHOLM, A. Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, n 38, pp 94-98, 1997.

TULHA, H.R.S.S.C. Patologias em Cães Geriátricos no Centro Veterinário de Santo Tirso. Universidade De Trás-Os-Montes e Alto Douro. Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias - Departamento de Ciências Veterinárias. Dissertação apresentada à Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias - Departamento de Ciências Veterinárias - da **Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro**, como requisito para a obtenção do título de

Mestre em Medicina Veterinária. Vila Real, 2010.

VAHEDI, F.; ODENSTEDT, J.; HARTFORD, M.; GILLJAM, T.; BERGFELDT, L. Vectorcardiography analysis of the repolarization response to pharmacologically induced autonomic nervous system modulation in healthy subjects. **Journal of Applied Physiology**, n 113, pp 368–376, 2012.

VALLÈS, E.; BAZAN, V.; MARCHLINSKI, F.E. ECG Criteria to Identify Epicardial Ventricular Tachycardia in Nonischemic Cardiomyopathy. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, n 3, pp 63-71, 2011.

VAN CITTERS, R., L.; FRANKLIN, D.L. Circulation Cardiovascular Performance of Alaska Sled Dogs during Exercise, **Research**, Vol. XXIV, January, 1969.

VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; FREITAS JÚNIOR, I.F.; GODOY, M.F. Geometric Indexes of Heart Rate Variability in Obese and Eutrophic Children. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v 95, n 1, Epub, 2010.

VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, n 24(2), pp 205-217, 2009.

WEEKS, K.L.; MCMULLEN, J.R. The Athlete's Heart vs. the Failing Heart: Can Signaling Explain the Two Distinct Outcomes? **Physiology**, n 26, pp 97–105, 2011.

WIGGERS, C.J. Special Article: Willem Einthoven (1860 -1927) Some Facets of His Life and Work. **Circulation Research**, 9, pp 225-234, 1961.

WILSON, M.G.; SHARMA, S. CARRÉ, F.; CHARRON, P.; RICHARD, P.; O'HANLON, R.; PRASAD, S.K.; HEIDBUCHEL, H.; BRUGADA, J.; SALAH, O.; SHEPPARD, M.; GEORGE, K.P.; WHYTE, G.; HAMILTON, B.; CHALABI, H. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. **British Journal of Sports Medicine**, n 46, Suppl 1, pp i51–i58, 2012.

WOLF, R.; CAMACHO, A.A.; SOUZA, R.C.A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v 52, n.6, 2000.

ZHANG, S.S.; KIM, K-H.; ROSEN, A.; SMYTH, J.W.; SAKUMA, R.; DELGADO-OLGUÍN, P.; DAVIS, M.; CHI, N.C.; PUVIINDRAN, V.; GABORIT, N.; SUKONNIK, T.; WYLIE, J.N.; BRAND-ARZAMENDI, K.; FARMAN, G.P.; KIM, J.; ROSE, R.A.; MARSDEN, P.A.; ZHU, Y.; ZHOU, Y-Q.; MIQUEROL, L.; HENKELMAN, R.M.; STAINIER, D.Y.R.; SHAW, R.M.; HUI, C-C.; BRUNEAU, B.G.; BACKX, P.H. Iroquois homeobox gene 3 establishes fast conduction in

the cardiac His–Purkinje network. **PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES**, v 108, n 33, pp13576–13581, 2011.

ZHU, X.; LIU, Z.; TANG, M. Detrended fluctuation analysis of traffic data
Cornell University Library. **PACS, numbers:** 89.75.Hc,89.40.-a,89.20.Hh,
2008.

CAPITULO I (Artigo)

Artigo para ser submetido à revista *European Journal of Heart Failure*.

Análise de Flutuações Destendenciadas (DFA) aplicada ao ECG em cães submetidos ao esforço físico.

Claudio R.O.B. Castro^a, R.B. Moraes^a, José R.F.Silva^a, Rinaldo C. Ferri^a, Alceu D. Alves^{a,b}, Isvânia M.S Silva^c, Alessandro V.P. Albertini^a, Luciano A. Colin^d, Romildo A. Nogueira^{a,*}

^aUniversidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal - Departamento de Morfologia e Fisiologia. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos - CEP: 52171-900 – Recife/PE, Brasil.

^bUniversidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Matemática Computacional, CCEN, Cidade Universitária, CEP: 50740-540, Recife/PE, Brasil.

^cUniversidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Biofísica e Radiobiologia, CCS, Cidade Universitária, CEP:50670-901, Recife/PE, Brasil.

^dQualiHouse Automação Predial LTDA. Rua Francisco da Cunha, 87, Boa Viagem, Recife - PE. CEP: 51020-050 – Recife/PE, Brasil

* Corresponding author. Tel.: +55 081 9827 4335. *E-mail address:* ran.pe@terra.com.br (R.A. Nogueira).

RESUMO

A identificação precoce de alterações na atividade cardíaca é de grande importância na medicina veterinária de pequenos animais como os cães. Essas alterações vão desde problemas cardíacos congênitos até os decorrentes da idade. Quando estes animais são submetidos a esforços é possível observar o aparecimento de alterações cardíacas antes assintomáticas, que podem levar à morte do animal. É possível prevenir e diagnosticar alguma dessas cardiopatias, através de exames clínicos e laboratoriais. Um exame de baixo custo e de extrema importância na clínica é o Eletrocardiograma (ECG). Nesta pesquisa foi usado na análise do ECG um método matemático não-linear, a Análise de Flutuações sem Tendência (Detrended Fluctuation Analysis – DFA), que permite identificar alterações de padrões numa série temporal da frequência cardíaca, algumas vezes imperceptíveis ao cardiologista. Neste trabalho o DFA foi usado na avaliação das oscilações da frequência cardíaca, observadas através dos intervalos R-R do ECG em cães hípidos adultos, objetivando estabelecer parâmetros para caracterizar alterações na frequência cardíaca. As oscilações das frequências cardíacas em cães da raça Rottweiler puderam ser parametrizadas através de seus coeficientes α -DFA, cujas medianas e intervalos interquartis foram, respectivamente, iguais a $\alpha=0,6618(0,6161-0,6953; n=7)$ no repouso e $\alpha=0,8293(0,7837-0,8811; n=7)$ no pós-esforço, valores que diferem entre si ao nível de significância $p<0,05$. Portanto, o DFA foi eficiente para distinguir as séries das frequências cardíacas de cães no repouso em relação ao esforço.

PALAVRAS-CHAVE: Cães, Intervalos R-R, Detrended Fluctuations Analysis-DFA, Eletrocardiograma, Esforço.

ABSTRACT

The early identification of cardiac activity changes is of great importance in veterinary medicine for small animals like dogs. These changes can be due congenital cardiac problems, including that arising the aging. When these pets are submitted to effort is possible the observation of cardiac diseases before without symptoms and that can lead to death of the animal. It's possible prevent and to diagnosis a series of cardiopathies with clinical exams and lab exams. A low cost exam and of fundamental importance in clinical is the electrocardiogram (ECG). In this research was applied a nonlinear mathematical method, the Detrended Fluctuation Analysis that allows identifies changes of the patterns in a heart rate time series, observed through of RR interval from ECG in adult higid dogs, aiming to establish parameters to characterize changes in heart rate. The heart rate fluctuations in Rottweiler breed dogs could be parameterized by the coefficients α -DFA, whose median \pm interquartile deviation was, respectively equals for: $\alpha= 0.6618(0.6161-0.6953$; $n=7)$ in the rest and $\alpha=0.8293(0.7837-0.8811$; $n=7)$ post-effort, values which differ at a significance level $p < 0.05$. Therefore, the DFA was efficient to differentiate the heart rate series in the rest relative to post-effort.

KEYWORDS: Dogs, RR Intervals, Detrended Fluctuations Analysis-DFA, ECG, Effort.

Introdução

A prevenção de doenças cardíacas em pequenos animais desperta interesse no diagnóstico precoce de cardiopatias, que vão desde os problemas congênitos até os distúrbios relacionados ao envelhecimento, os quais podem gerar insuficiência cardíaca, arritmias e até a morte. Por esta razão, é muito importante a avaliação cardiológica precoce desses indivíduos. O aumento nas atividades físicas dos animais, principalmente de cães, tem sido proposto visando proporcionar melhor qualidade de vida nesses animais. Além disso, o esforço permite diagnosticar alterações cardíacas em animais aparentemente saudáveis (Parker et al., 2006, Dukes-McEwan, 2006.; Araújo et al., 2008; Koike et al., 2008a; Koike et al., 2008b; Lima et al., 2010; Meurs, 2010). Portanto, um bom acompanhamento clínico associado a exames complementares como o eletrocardiograma (ECG) é fundamental para o mais preciso diagnóstico, prognóstico e tratamento de possíveis disfunções cardíacas assintomáticas em animais durante o esforço. O ECG é um exame complementar valioso em medicina veterinária, que pode ser feito em todos os animais que chegam as clínicas, necessitando ou não de avaliação cardíaca. Este exame é relativamente barato e extremamente útil para os clínicos e/ou cirurgiões, quando estes necessitam de informações sobre a situação cardíaca. Ademais, este exame permite a avaliação preliminar de várias patologias cardiovasculares. No entanto, o ECG registrado num curto intervalo de tempo como usado na clínica veterinária, pode mascarar a observação de alterações cardíacas que poderiam ser reveladas quando registradas em intervalos de tempos maiores. Protocolos de registros da atividade cardíaca em registros de longa duração, com o uso do Holter podem trazer informações importantes na clínica veterinária cardiológica e evitar diagnósticos errôneos (Oliveira et al., 2012). É uma questão da maior relevância o desenvolvimento de métodos teóricos e computacionais que auxiliem, com eficiência, a análise de registros de longa duração da atividade cardíaca em cães. Quantificação e modelagem

destes mecanismos são um dos maiores desafios da ciência moderna. A combinação de não linearidade e não estacionariedade nos sistemas fisiológicos não são explicadas usando modelos clássicos de controle fisiológico. Sistemas saudáveis se autorregulam, com tendência a diminuir a variabilidade e manter constância (Nascimento, 2008). As flutuações na frequência cardíaca sob condições normais apresentam um tipo de correlação de longa duração, o que não ocorre na presença de determinadas cardiopatias, como nos casos de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, falha congestiva cardíaca, entre outras (Peng et al., 1994; Huikuri et al., 2003; Ishii et al., 2012).

Os processos fractais geram flutuações irregulares em múltiplas escalas de tempo que possuem auto-similaridade estatística da mesma maneira que os objetos fractais possuem nas várias escalas espaciais (Nascimento, 2008). Vários métodos não lineares têm sido aplicados no estudo destas séries temporais complexas que emergem nos sistemas fisiológicos. Um desses métodos é a função de autocorrelação que avalia a evolução de um sistema dinâmico, como por exemplo, o ritmo cardíaco. Esta técnica mede o grau de semelhança existente numa série temporal ao passar do tempo, revelando regularidades ou irregularidades na série temporal (Peterson et al., 2013). Entre os métodos de análise de séries temporais pode-se citar a entropia aproximada, a Complexidade de Lempel-Ziv, a Análise de Flutuação Destendenciada (Detrended Fluctuation Analysis - DFA) e outros (Vyverman et al., 2012). Neste trabalho, as análises das séries temporais de frequências cardíacas foram realizadas através da Análise das flutuações destendenciadas (Detrended Fluctuation Analysis – DFA) (Peng et al., 1995, Goldberger et al. 2002). O DFA é um método que mostra a existência de correlação de longo alcance numa série temporal. O principal objetivo foi usar o DFA para investigar a existência de correlação de longo alcance na série da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) após o esforço, visando propor uma metodologia para o diagnóstico diferencial das alterações cardíacas após o esforço em cães.

Material e Métodos

Animais

Foram utilizados oito cães (*Canis familiaris*) da raça Rottweiler, todos adultos entre 1 e 8 anos de idade (idade média: 4,2 anos), de ambos os sexos (quatro machos e quatro fêmeas), escolhidos com base na avaliação de um cardiologista veterinário e em exames clínicos (tabela 1) e laboratoriais.

Um dos cães apresentou extrassístole supraventricular, porém, permaneceu no experimento para posterior análise através da metodologia proposta nesse trabalho, passou por todas as etapas dos demais, mas não ficou entre os cães para análise estatística

Os exames realizados com os animais em repouso foram: Leucograma, Eritrograma, Bioquímicos, imagens de ultrassom do coração e ECG. Os cães foram colocados em decúbito lateral esquerdo numa maca apropriada numa sala climatizada a $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e umidade controlada a 75% para a coleta de todos os dados.

Não houve necessidade da aplicação de anestesia em nenhuma das etapas experimentais. Todos os cães pertencem ao mesmo canil e são tratados por veterinários periodicamente, sendo alguns destes campeões mundiais.

Todos os animais tiveram acesso à comida de acordo com a rotina regular do canil e água *ad libitum*.

Eletrocardiograma

Logo após a coleta de sangue, o cão foi colocado na posição decúbito lateral direito e medida a pressão arterial pelo método oscilométrico com um petMAP, (Ramsey medical Inc). Em todos os cães foram utilizadas medições

pela pata traseira esquerda. Foram utilizados manguitos específicos e pinça hemostática para clipagem do garrote.

Em seguida foi realizado o ultrassom do coração ainda adotando a mesma posição inicial do cão deitado em decúbito lateral direito com um equipamento modelo Malyb 30 CV (ESAOTE) com um transdutor PA 230 de 3 a 5 MHz. Um gel foi usado para aumento da condução do sinal.

As medidas do ECG no presente trabalho tiveram dois momentos:

- a) Etapa 1 (n = 7) – cães em repouso;
- b) Etapa 2 (n = 7) – cães após esforço.

No primeiro momento foi realizado o ECG padrão com um eletrocardiógrafo modelo ECGPC VET-TEB, com 12 canais simultâneos (derivações) com a colocação dos eletrodos nos cotovelos dos cães nas posições padrões e também nas pré-cordiais (V1 - V6).

No segundo momento o registro do ECG foi realizado com os eletrodos na derivação DI através de um eletrocardiógrafo acoplado ao toráx do animal e enviado via *Wireless (BlueTooth)*, com frequência de amostragem de 88 Hz, para um microcomputador que através de um software interpreta e salva o sinal do ECG num arquivo de extensão .csv conforme mostrado na figura 1. O software foi desenvolvido em linguagem Python pela QualiHouse Automação Predial LTDA. Este registro foi realizado durante 10 minutos em cada condição, repouso e pós-esforço. Este tempo é o bastante para obtenção de no mínimo 1000 batimentos, suficiente para permitir a verificação de possíveis alterações da atividade elétrica cardíaca. Apenas um dos cães apresentou uma extrassístole e não foi o mesmo que apresentou Hipertensão Ventricular Esquerda (HVE).

Esforço

Nos primeiros 10 minutos, os animais ficaram em repouso. Posteriormente, foram submetidos ao teste de esforço em marcha numa frequência média de 140 batimentos por minuto marcados com um metrônomo, que é o equivalente a uma marcha de 3,1m/s. Os animais foram acompanhados por um guia e realizaram o esforço durante 4 minutos, que foi

um tempo suficiente para todos os animais chegarem à exaustão. Dez minutos após o esforço todos os animais retornaram a sua frequência de repouso (Ganière et al, 2012). Entretanto, nos primeiros 3 minutos do período Pós-Esforço é onde se verifica a mudança mais brusca na frequência cardíaca.

Análise Computacional

Os registros realizados com o ECG-mobicare® são salvos no computador na extensão .csv e visualizados no programa MATLAB® da MathWorks Inc. para filtragem e remoção de artefatos do sinal de ECG. Após a remoção dos artefatos foi aplicado um algoritmo para detecção de picos R no sinal de ECG, necessário para o cálculo dos intervalos R-R. Ao final desta etapa, foi gerada uma nova série, composta pelos valores dos intervalos R-R (Figura 2). O algoritmo do DFA foi aplicado às séries de intervalos R-R. Finalmente, foi calculado o alfa do DFA em cada uma das condições, Repouso e Pós-Esforço.

Detrended Fluctuation Analysis

É um método não-linear que baseia-se na análise de flutuações dos dados após a retirada de tendências de uma série temporal integrada (Peng et al., 1994). O procedimento para obter a série temporal integrada é: sendo $x(i)$ com $i = 1, 2, \dots, N$, a série temporal original, então a série integrada é obtida como segue a equação 1:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x(i) - M) \quad (1)$$

onde M é a média dos valores de $x(i)$ com $i = 1, 2, \dots, N$ e k um número inteiro.

A integração acima transforma a série original em um processo auto-similar. A série $y(k)$ é dividida em intervalos de comprimento n . Cada intervalo é ajustado usando-se funções polinomiais, representando a tendência em cada intervalo. A função que caracteriza o tamanho das flutuações para o tamanho n dos intervalos usados para remover a tendência é dada pela expressão, mostrada na equação 2:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2)$$

O cálculo é repetido para vários tamanhos do intervalo n para determinar a relação entre as flutuações ($F(n)$) e o tamanho do intervalo n . Para processos fractais (auto-similares) $F(n)$ aumenta com n pela lei de potência, mostrada na equação 3 :

$$F(n) \sim n^\alpha \quad (3)$$

O expoente de auto-similaridade α pode ser calculado usando o coeficiente angular da reta obtida por regressão linear do gráfico $\log F(n)$ versus $\log n$. O parâmetro de auto-similaridade α da série integrada é relacionado com a função de correlação da série original (Peng et al., 1994 and Zhu et al, 2008).

O valor $0,5 < \alpha < 1,0$ indica correlações de longo alcance persistentes, significando que o comportamento da série se mantém com perfis análogos ao longo do tempo.

Análise Estatística

Um teste não paramétrico de Wilcoxon com $p < 0,05$, foi usado na comparação dos valores do α -DFA no repouso e no pós-esforço.

Resultados

Os exames laboratoriais mostraram que os animais estavam em boas condições de saúde. A tabela 1 mostra a frequência de pulso, a massa corrigida do ventrículo esquerdo e relação volume / massa do ventrículo esquerdo. Nesta tabela pode-se observar que apenas o cão 3 apresentou alteração da massa corrigida do ventrículo esquerdo e da relação volume / massa do ventrículo esquerdo. Portanto, os cães usados em nossa investigação estavam dentro de um perfil adequado no que diz respeito a sua saúde cardiovascular.

Cálculos do α -DFA para ECG do animal em repouso para séries com 500 e 700 intervalos R-R mostraram que as medianas e intervalos interquartis foram, respectivamente, iguais a: α -0,6618 (0,6161-0,6953; n=7) e α -0,7313 (0,5891-0,7781; n=7), valores que não diferiram significativamente ao nível de 5%.

A análise das séries temporais dos intervalos R-R mostra valores de mediana e intervalo interquartil, respectivamente, iguais a: α = 0,6618 (0,6161-0,6953; n=7) com o animal em repouso e 0,8293 (0,7837-0,8811; n=7), logo após o esforço, o que representa um aumento de cerca 27,48% no α -DFA.

No cão 3 o α -DFA foi no repouso 0,7990 e no pós-esforço diminuiu para 0,7230, mostrando que o método proposto nesse trabalho foi sensível para perceber as alterações cardíacas, já que este cão apresentou uma extrassístole supra ventricular durante o repouso. O cão 8 que é o de maior idade mostrou um valor α -DFA na condição de pós-esforço cerca de 40% maior que na condição de repouso. Esse cão apresentava um valor de α no repouso de 0,5828 e pós-esforço este parâmetro aumentou 0,8147.

Discussão

A primeira etapa deste estudo foi testar se o tamanho da série dos intervalos R-R influenciava o coeficiente alfa do DFA (α -DFA). Este teste foi realizado devido ao fato que após o esforço o nível da frequência cardíaca retorna muito rapidamente a valores próximos ao repouso (Willie et al., 2011; Chin et al., 2011) e desta forma, com séries pequenas pode-se garantir que está analisando-se uma condição que reflete a condição de esforço do animal. Considerando as características neuromecânicas do barorreflexo cardíaco após o esforço, seria inadequado avaliar alterações pós-esforço com uma série R-R longa. A tendência é que em cerca de 5 minutos os níveis da frequência cardíaca retornam quase aos seus níveis de repouso (Tang et al., 2010, Willie et al, 2011).

Os resultados obtidos evidenciaram que o tamanho da série dos intervalos R-R não influenciaram significativamente ($p < 0.05$) o coeficiente alfa do DFA (α -DFA), no intervalo de 500 a 700 pontos, um resultado que não está em consonância com aqueles mostrados por Peng e colaboradores (1994), os quais sugeriram que as séries dos intervalos R-R deveriam ser grandes para trazer informações fidedignas.

Na Figura 2 percebe-se que a série dos intervalos R-R foi mais irregular quando os animais estavam em repouso (A) que em condição de pós-esforço (B), resultado compatível com outros estudos (de Chazal et al., 2009; Kallmünzer et al., 2012 ; Ganière et al., 2012).

A figura 3 representa o gráfico $\log F(n)$ versus $\log n$ no repouso e pós-esforço para o mesmo cão e mostra um aumento da correlação de longo alcance no pós-esforço. A análise das várias séries temporais dos intervalos R-R mostra que após o esforço houve um aumento de cerca 27,48% no α -DFA. Este aumento de correlação significa uma tendência para uma maior auto-similaridade no ritmo cardíaco destes animais, após o esforço. Alguns estudos tem verificado que animais que apresentam arritmias no repouso, diminuem o

padrão arritmico, após o esforço (Kurtzwald-Josefson et al., 2012). Em nosso estudo com animais condicionados fisicamente, mesmo aqueles que apresentaram pequenas alterações no ritmo cardíaco no repouso tiveram essas discretas arritmias regularizadas na condição pós-esforço.

Em indivíduos hígidos, tem sido mostrado que um valor do α -DFA em torno de 0,8 reflete uma ótima condição de saúde cardíaca ou de um coração com batimentos dentro de um padrão caótico (Hautala et al., 2010; Castiglioni et al., 2011). Em outros estudos foi mostrado que a perda de correlação está relacionada à insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, dentre outras alterações cardíacas (Peng et al., 1995, Mandel et al, 2012; Castiglioni et al, 2011). Em nosso trabalho, na condição pós-esforço os animais apresentaram um expoente de escalonamento α médio de 0.80, o que significa que houve um ganho de correlação entre os intervalos R-R e uma tendência a uma perda de aleatoriedade entre esses intervalos (Li et al, 2008; Rovira et al, 2008).

Os dados estatísticos comprovaram que houve diferença significativa dos α -DFA entre a condição em repouso e os primeiros 4 min da condição de pós-esforço. Este tipo de reação é comum em animais hígidos, pois o retorno ao estado de repouso se caracteriza por uma queda exponencial do ritmo cardíaco, até atingir os níveis de batimento cardíaco próximo aos de repouso em poucos minutos (Billat et al., 2009, BuSha, 2010, Chin et al., 2011).

Este decaimento rápido da frequência cardíaca pós-esforço para condição da frequência no repouso é um indicativo de resposta esperada para um coração sadio. Um aumento no tempo de decaimento da frequência cardíaca após o esforço é um indicativo de fator de risco de morte mais relevante que a pressão alta, diabetes ou doença crônica de pulmão.

O cão 3, teve seu α -DFA diminuído mostrando que a extrassístole supraventricular altera a ritmicidade cardíaca podendo comprometer o coração durante um esforço físico de intensidade maior (Idorn et al., 2013), diferente dos demais cães que tiveram seu α -DFA aumentado. Desta forma, α -DFA é um parâmetro que pode mostrar a presença de arritmias na dinâmica cardíaca mostrando que o método proposto nesse trabalho foi sensível para perceber alterações cardíacas.

O cão 8 (animal idoso), possuía segundo os dados clínicos uma hipertrofia ventricular leve e apresentava no repouso um α -DFA igual 0,5828 e após o esforço chegou aos níveis de frequência cardíaca de um cão saudável, como mostra o valor do α -DFA igual 0,8147 da série dos intervalos R-R. Estes dados mostram que mesmo um animal idoso, que apresenta um valor para o α -DFA próximo de 0,5, após o esforço atingiu um valor para α -DFA observado nos animais jovens e hígidos.

Conclusões

1- Os tamanhos das séries dos intervalos R-R, dos ECG's de cães da raça Rottweiler, não influenciaram, significativamente, os coeficientes α do DFA (α -DFA), para séries de tamanhos entre 500 e 700 pontos.

2- As séries temporais dos intervalos R-R mostraram que em repouso, os animais apresentaram uma correlação de longo alcance, com a mediana e intervalo interquartil igual a $\alpha = 0,6618$ (0,6161-0,6953; n=7) e que após o esforço houve um aumento significativo da correlação, com α apresentando um valor de mediana e intervalo interquartil de 0,8293 (0,7837-0,8811; n=7), o que representa um aumento de cerca 27,48% no α -DFA.

3- O DFA foi eficiente para distinguir o ECG de cães em repouso em relação ao esforço.

Agradecimentos:

Ao Laboratório de Realidades Complexas (LRC) do CENAPESq-UFRPE, pelo suporte computacional. Ao Canil GCM Bull's pelo acesso aos cães para obtenção do ECG. A Qualihouse pelo empréstimo do equipamento para obtenção do ECG.

Financiamento:

Este trabalho foi financiado pela CAPES pelas bolsas e insumos concedidos.

Conflito de interesse:

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

Referências:

Araújo, C.G.S., Castro, C.L.B., Franca, J.F.C., 2008. Prevalência de Marcador de Risco Tardio no Eletrocardiograma de Repouso de Futebolistas Brasileiros e Africanos. *Rev SOCERJ.*, 21, 1, 42-49.

Billat, V.L, Mille-Hamard, L., Meyerb, Y., Wesfreid, E., 2009. Detection of changes in the fractal scaling of heart rate and speed in a marathon race. *Physic A* 388, 3798-3808

BuSha, B.F., 2010. Exercise modulation of cardiorespiratory variability in humans. *Respiratory Physiology e Neurobiology* 172, 72–80.

Castiglioni, P., Parati, G., Di Rienzo, M., Carabalona, R., Cividjian, A., Quintin, L., 2011. Scale exponents of blood pressure and heart rate during autonomic blockade as assessed by detrended fluctuation analysis. *Journal of Physiology* 589:2, 355–369.

Chin, L.M.K., Kowalchuk, J.M., Barstow, T.J., Kondo, N., Amano, T., Shiojiri, T., Koga, S., 2011. The relationship between muscle deoxygenation and activation in different muscles of the quadriceps during cycle ramp exercise. *Journal of Applied Physiology* 111, 1259 –1265.

de Chazal, P., Heneghan, C., McNicholas, W.T., 2009. Multimodal detection of sleep apnoea using electrocardiogram and oximetry signals. *Philosophical Transactions of the Royal Society A* 367,369–389.

Dukes-McEwan, J., 2006. A foundation for future research: The developmental genetics of congenital heart disease in animals. *The Veterinary Journal* 171, 195–197.

Ganière, V., Domenichini, G., Niculescu, V., Cassagneau, R., Defaye, P., Burri, H., 2012. A new electrocardiogram algorithm for diagnosing loss of ventricular capture during cardiac resynchronisation therapy. *Europace* eus330.

Goldberger, A.L.; Amaral, L.A.N.; Hausdorff, J.M.; Ivanov, P.C.; Peng, C-K.; Stanley, H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*, v 99, Supl 1, pp 2466–2472, 2002.

Hautala, A.J., Karjalainen, J., Kiviniemi, A.M., Kinnunen, H., Mäkikallio, T.H., Huikuri, H.V., Tulppo, M.P., 2010. Physical activity and heart rate variability measured simultaneously during waking hours. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298, H874–H880.

Huikuri, H.V., Mäkikallio, T.H., Perkiömäki, J., 2003. Measurement of Heart Rate Variability by Methods Based on Nonlinear Dynamics. *Journal of Electrocardiology* 36, 95-99.

Idorn, L., Juul, K., Jensen, A.S., Hanel, B., Nielsen, K.G., Andersen, H., Reimers, J.I., Sørensen, K.E., Søndergaard, L., 2013. Arrhythmia and exercise intolerance in Fontan patients: Current status and future burden. *International Journal of Cardiology*, Article in Press.

Ishii, T., Tworetzky, W., Harrild, D.M., Marcus, E.N., Mcelhinney, D.B. 2012. Left ventricular function and geometry in fetuses with severe tricuspid regurgitation. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 40, 55–61.

Johnson, D.M., de Jong, M.M.J., Crijns, H.J.G.M., Carlsson, L.G., Volders, P.G.A., 2012. Reduced Ventricular Proarrhythmic Potential of the Novel Combined Ion-Channel Blocker AZD1305 Versus Dofetilide in Dogs With Remodeled Hearts. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5, 201-209.

Kallmünzer, B., Breuer, L., Hering, C., Raaz-Schrauder, D., Kollmar, R., Huttner, H.B., Schwab, S., Köhrmann, M., 2012. A Structured Reading Algorithm Improves Telemetric Detection of Atrial Fibrillation After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 43, 994-999.

Koike, D. C., Nascimento, V.C., Zucco, R.C., Galimberti, T.M., Marques, T.M.M., Wich, R.B., 2008a. Avaliação de fatores de risco cardiovascular em praticantes de atividade física não orientada. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, 7, 3, 189-194.

Koike, D.C., Machi, J.F., Wichi, R.B., 2008b. Morte súbita durante o exercício físico. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, 7, 1, 131-135.

Kurtzswald-Josefson, E., Hochhauser, E., Katz, G., Porat, E., Seidman, J.G., Seidman, C.E., Chepurko, Y., Shainberg, A., Eldar, M., Arad, M., 2012. Exercise training improves cardiac function and attenuates arrhythmia in CPVT mice. *J Appl Physiol* 113, 1677–1683.

Li, D., Chiang, A.Y., Clawson, C.A., Main, B.W., Leishman, D.J., 2008. Heartbeat dynamics in adrenergic blocker treated conscious beagle dogs. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 58, 118–128.

Lima, C. S., Minozzi, M.A., Marson, R.A., 2010. A morte súbita no esporte. *EFDeportes.com, Revista Digital, Buenos Aires*, 15, 148.

Mandel, Y., Weissman, A., Schick, R., Barad, L., Novak, A., Meiry, G., Goldberg, S., Lorber, A., Rosen, M.R., Itskovitz-Eldor, J., Binah, O., 2012. Human Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Exhibit Beat Rate Variability and Power-Law Behavior. *Circulation* 125, 883-893.

Meurs, K.M., 2010. Genetics of Cardiac Disease in the Small Animal Patient. *Veterinary Clinic of Small Animal* 40, 701–715.

Nascimento, R.S. 2008. Análise de Correlação de Longo Alcance no Registro da atividade elétrica cortical no fenômeno da depressão alastrantes em ratos. *Dissertação de Biometria e Estatística da Universidade Federal Rural de Pernambuco*.

Nogueira, R.B., Palacio, M.J.F., López, J.T., Muzzi, R.A.L., 2011. Alterations in the large peripheral circulation in dogs with heart failure. *The Veterinary Journal* 188, 101–104

Oliveira, P., Domenech, O., Silva, J., Vannini, S., Bussadori, R., Bussadori, C. 2011. Retrospective Review of Congenital Heart Disease in 976 Dogs. *Journal of Veterinary and Internal Medicine* 25, 477–483.

Parker, H.G., Meurs, K.M., Ostrander, E.A., 2006. Finding cardiovascular disease genes in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 8, 115-127.

Peng, C.K., Buldyrev, S.V., Havlin, S., Simons, M., Stanley, H.E., Goldberger, A.L., 1994. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical Review E* 49, 1685-1689.

Peng, C-K., Havlin, S., Hausdorff, J.M., Mietus, J.E., Stanley, H.E., Goldberger, A.L., 1995. Fractal Mechanisms and Heart Rate Dynamics. *Journal of Eletrocardiology* 28, 59-65.

Peterson, P.; Kalda, M.; Vendelin, M. Real-time determination of sarcomere length of a single cardiomyocyte during contraction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 304, C519–C531, 2013.

Rovira, S., Munoz, A., Benito, M., 2008. Effect of exercise on physiological, blood and endocrine parameters in search and rescue-trained dogs. *Veterinari Medicina* 53:6, 333–346.

Tang, M., Zhang, X., Li, Y., Guan, Y., Ai, X., Szeto, C., Nakayama, H., Zhang, H., Ge, S., Molkentin, J.D., Houser, S.R., Chen, X., 2010. Enhanced basal contractility but reduced excitation-contraction coupling efficiency and α -adrenergic reserve of hearts with increased Cav1.2 activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299, H519–H528.

Vyverman, M., De Baets, B., Fack, V., Dawyndt, P., 2012. Prospects and limitations of full-text index structures in genome analysis. *Nucleic Acids Research, Survey And Summary*, 1–23.

Willie, C.K., Ainslie, P.N., Taylor, C.E., Jones, H., Sin, P.Y.W., Tzeng, Y-Z., 2011. Neuromechanical Features of the Cardiac Baroreflex. After Exercise. *Hypertension* 57, 927-933.

Zhu, X., Liu, Z., Tang, M., 2008. Detrended fluctuation analysis of traffic data Cornell University Library. *PACS numbers* 89, 20-40.

Tabela 1

	Relação Volume Massa							
	C1	C2	C3*	C4	C5	C6	C7	C8
FP	90	100	95	95	110	95	85	75
MCVE	158,11	176,49	145,89	185,4 1	158,11	161,85	146,7	127,74
Vol / MCVE	0,95	0,72	0,55	0,68	0,95	0,56	0,58	0,45**

Abreviações foram: frequência de pulso (FP), massa corrigida do ventrículo esquerdo (MCVE), cães C1 até C8. * Cão com Extrassístole **Representa o cão com hipertrofia ventricular esquerda.

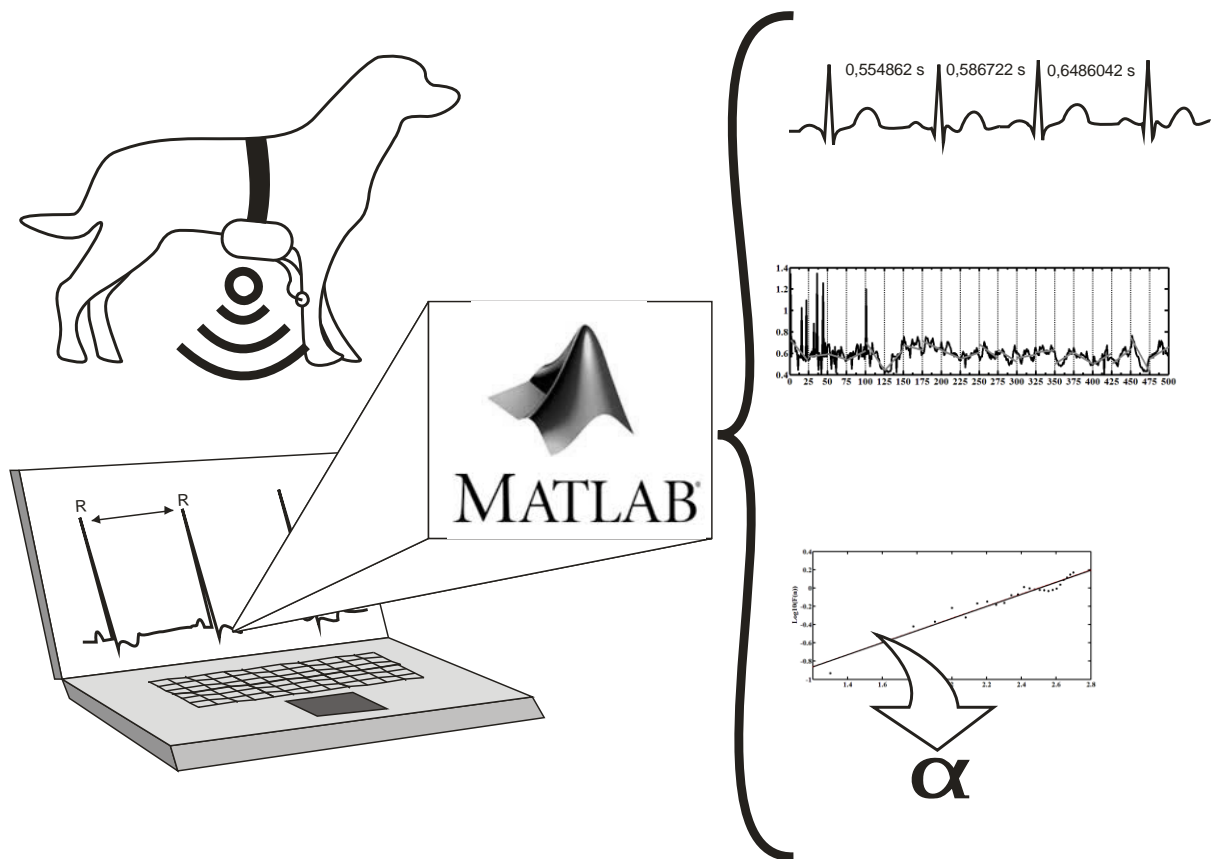


Figura 1. O sinal captado pelo aparelho conectado ao cão é transmitido via wireless para o computador onde é interpretado e tratado pelo MatLab®. Este transforma os intervalos RR em uma série temporal e em seguida é extraído o α -DFA.

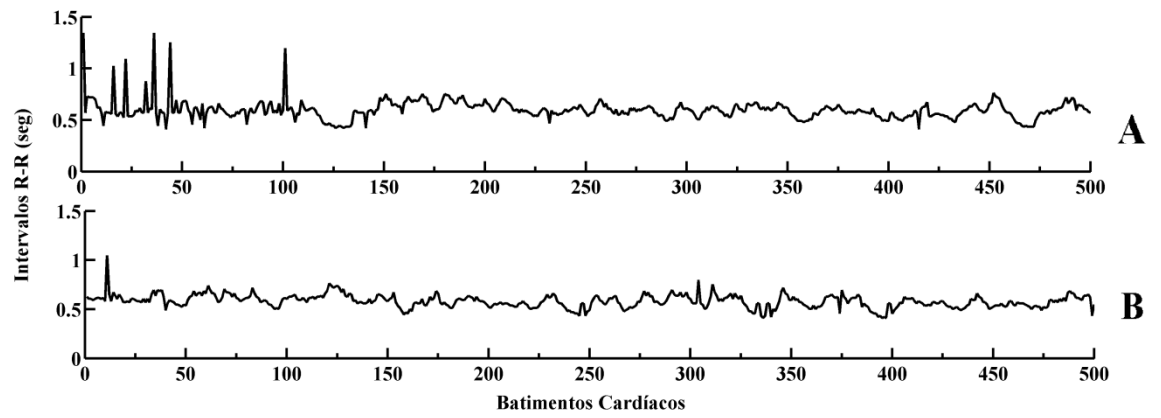


Figura 2: Séries de intervalos RR do Cão1. A figura A é o sinal do animal em repouso e o B após o esforço.

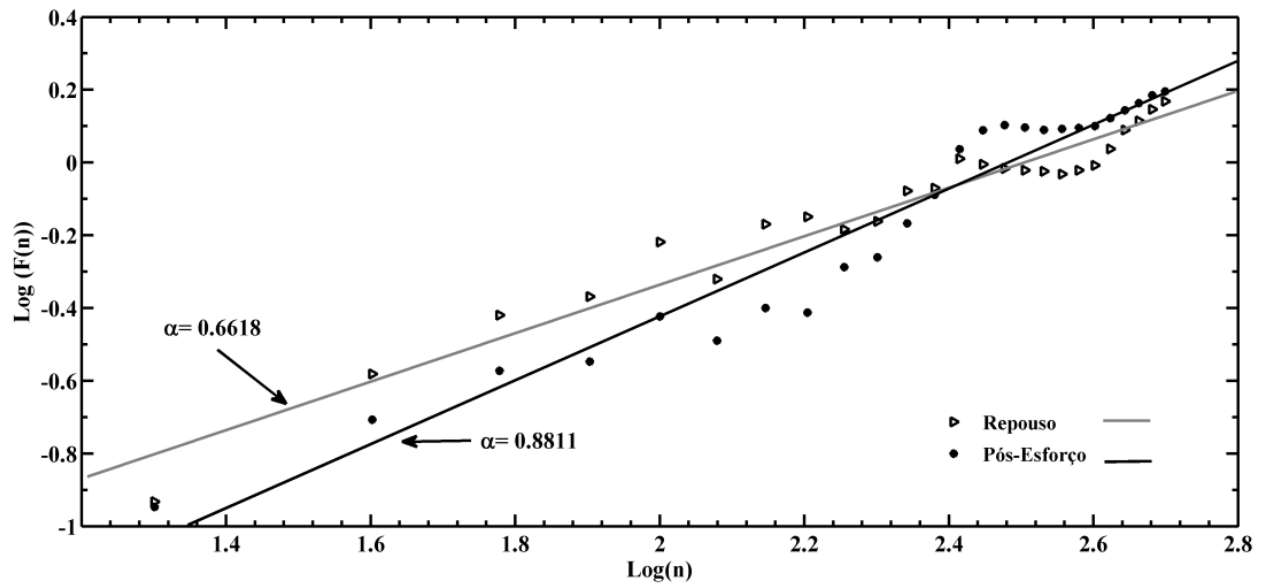


Figura 3. Determinação do α do DFA para o Cão 1, na condição de repouso e pós-esforço.

CAPITULO II

Artigo para ser submetido à revista *European Journal of Heart Failure*.

Detrended Fluctuations Analysis (DFA) applied to ECG in dogs subjected to physical effort.

Claudio R.O.B. Castro^a, R.B. Moraes^a, José R.F.Silva^a, Rinaldo C. Ferri^a, Alceu D. Alves^{a,b}, Isvânia M.S Silva^c, Alessandro V.P. Albertini^a, Luciano A. Colin^d, Romildo A. Nogueira^{a,*}

^aUniversidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal - Departamento de Morfologia e Fisiologia. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos - CEP: 52171-900 – Recife/PE, Brasil.

^bUniversidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Matemática Computacional, CCEN, Cidade Universitária, CEP: 50740-540, Recife/PE, Brasil.

^cUniversidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Biofísica e Radiobiologia, CCS, Cidade Universitária, CEP:50670-901, Recife/PE, Brasil.

^dQualiHouse Automação Predial LTDA. Rua Francisco da Cunha, 87, Boa Viagem, Recife - PE. CEP: 51020-050 – Recife/PE, Brasil

* Corresponding author. Tel.: +55 081 9827 4335. *E-mail address:* ran.pe@terra.com.br (R.A. Nogueira).

ABSTRACT

The early identification of cardiac activity changes is of great importance in veterinary medicine for small animals like dogs. These changes range from congenital cardiac problems to those arising from aging. When those animals are submitted to effort it is possible to observe the existence of cardiac alterations that showed no symptoms earlier and that can lead to the death of the animal. It's possible prevent and to diagnose some of those cardiopathies with clinical and lab exams. A low cost exam of fundamental importance in clinical veterinary is the electrocardiogram (ECG). In this survey a nonlinear mathematical method was applied in the analysis of ECG, the Detrended Fluctuation Analysis, which allows the identification of changes in patterns in a heart rate time series, sometimes undetectable to the cardiologist. DFA was used in the evaluation of the heart rate oscillations, observed in the ECG RR intervals in adult healthy dogs, aiming at establishing parameters to characterize changes in heart rate. The heart rate fluctuations in Rottweiler dogs could be parameterized by means of their α -DFA coefficients, whose median and interquartile ranges were, respectively, equal to: $\alpha= 0.6618$ (0.6161-0.6953; n=7) at rest and $\alpha=0.8293$ (0.7837-0.8811; n=7) at post-effort, values which differ at a $p < 0.05$ significance level. Therefore, the DFA was efficient to contrast the dogs' heart rate series at rest in relation to a post-effort situation.

KEYWORDS: Dogs, RR Intervals, Detrended Fluctuations Analysis-DFA, ECG, Effort.

Introduction

The prevention of heart disease in small animals arouses interest in the early diagnosis of heart diseases, ranging from birth defects to disorders related to aging, which may cause heart failure, arrhythmias and even death. For this reason, it is very important to carry out early cardiac evaluation in those individuals. The increase in physical activity of animals, especially dogs, has been proposed aiming at improving their quality of life. Furthermore, the effort allows to diagnose cardiac disorders in apparently healthy animals (Parker et al., 2006, Dukes-McEwan, 2006.; Araújo et al., 2008; Koike et al., 2008a; Koike et al., 2008b; Lima et al., 2010; Meurs, 2010). Therefore, a good clinical follow-up associated with tests such as electrocardiogram (ECG) are essential for a most accurate diagnosis, prognosis and treatment of possible cardiac dysfunction in asymptomatic animals during the effort. The ECG exam is a valuable complement to veterinary medicine, which can be done in all animals arriving at the clinic, whether they need cardiac assessment or not. This test is relatively inexpensive and extremely useful to clinicians and / or surgeons when they need information on cardiac condition. Furthermore, this test allows the preliminary assessment of various cardiovascular pathologies. However, the ECG recorded within a short time interval as used in clinical veterinary may mask the observation of cardiac alterations which could be revealed when recorded at longer time intervals. Protocols of heart activity in long-term records when using Holter may provide important information to clinical veterinary cardiology and avoid misdiagnosis (Oliveira et al., 2012). It is a question of great importance to develop theoretical and computational methods in order to efficiently assist in the analysis of long-term records of cardiac activity in dogs. Quantification and modeling of such mechanisms are some of the greatest challenges to modern science. The combination of non-linearity and non-stationarity in physiological systems is not explained by using classical models of physiological control. Healthy systems self-regulate, tending to reduce variability and maintain consistency (Nascimento, 2008). The fluctuations in the heart rate in normal conditions show a kind of long-term correlation, which does

not happen in the presence of certain cardiac diseases, such as in cases of patients who suffered acute myocardial infarcts, congestive heart failures, among others (Peng et al., 1994; Huikuri et al., 2003; Ishii et al., 2012).

Fractal processes generate irregular fluctuations on multiple time scales that have statistical self-similarity in the same way that fractal objects do in various spatial scales (Nascimento, 2008). Several non-linear methods have been applied in the study of those complex time series which have emerged from the physiological systems. One of those methods is the autocorrelation function which evaluates the evolution of a dynamic system, such as the heart rate. This technique measures the degree of similarity in a time series along time, revealing regularities or irregularities in the time series (Peterson et al., 2013).

Among the methods of time series analysis, the approximate entropy, the Lempel-Ziv Complexity and the Detrended Fluctuation Analysis can be mentioned among others (Vyverman et al., 2012). In this paper, the time series analyses of the heart rate were performed by using the Detrended Fluctuation Analysis – DFA (Peng et al., 1995, Goldberger et al. 2002). The DFA is a method that shows the existence of a long range correlation in a time series. The main aim was to use the DFA to investigate the existence of a long range correlation in the Heart Rate Variability (HRV) after the effort, aiming at proposing a methodology for a differential diagnosis of heart alterations after the effort in dogs.

Material and Method

Animals

Eight Rottweiler dogs (*Canis familiaris*) were used, all adults between 1 and 8 years of age (mean age: 4.2 years), both sexes (four male and four female), chosen based on an evaluation by a cardiologist veterinarian and on clinical (table 1) and laboratorial exams.

One of the dogs presented supraventricular extrasystole; however, it was kept in the experiment for later analysis by using the proposed methodology. It went through the same steps as the others, but was not included in the statistical analysis.

The exams carried out with the animals at rest were: Leucogram, Eritrogram, Biochemical exams, Heart Ultrasound Scanning and ECG. The dogs were placed in the left lateral decubitus position on an appropriate stretcher in an air-conditioned room with temperature at $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ and controlled humidity level by 75% to collect all data.

There was no need for the application of anesthesia in any of the experimental steps. All dogs belong to the same kennel and are periodically treated by veterinarians; some dogs are world champions.

All animals had access to food following their regular routine in the kennel and water *ad libitum*.

Electrocardiogram

After the blood was collected, the dogs were placed in the right lateral decubitus position and had their blood pressure measured by the oscillometric method with a petMAP, all from their left rear paws. Specific cuffs and hemostats were used to clip the tourniquet.

The heart ultrasound scanning was carried out after that, still with the dog lying in the right lateral decubitus position. The equipment used was a Malyb 30CV model (ESAOTE), with a PA 230 of 3 to 5 MHz transducer. Gel was used to increase the driving signal.

There were two phases in measuring the ECG for this study:

- a) Phase 1 (n = 7) – dogs at rest;
- b) Phase 2 (n = 7) – dogs after the effort.

In the first phase, a standard ECG was performed with an ECG ECGPC VET-TEB model electrocardiograph, with 12 simultaneous channels (leads), placing the electrodes on the elbows of the dogs in standard positions as well as in the pre-cordial region (V1 - V6).

In the second phase, the ECG recording was performed with the electrodes in lead DI by means of an electrocardiograph attached to the animal's chest and sent via wireless (BlueTooth), with a sampling frequency of 88 Hz to a microcomputer that has a software to interpret and save the ECG signal in a .csv file extension as shown in Figure 1. The software was developed in Python by QualiHouse Building Automation LTDA. This record was held for 10 minutes in each condition, rest and post-effort. This time is enough to obtain at least 1000 beats, enough to allow for the verification of possible changes in the cardiac electrical activity. Only one of the dogs showed extrasystole, though it was not the same that presented Left Ventricular Hypertension (LVH).

Effort

In the first 10 minutes, the animals were at rest. They later underwent effort test in motion in a 140 beats per minute average frequency marked with a metronome, which is equivalent to a 3.1m/s motion. The animals were accompanied by a guide and they made the effort along 4 minutes, which was long enough for all of them to reach exhaustion. Ten minutes after the effort all animals returned to their resting rate (Ganière et al, 2012). However, the first three minutes of the post-effort period were when the most abrupt change in their heart rate was verified.

Computational Analysis

The records made with the ECG-mobicare® are saved on the computer in the extension .csv file and displayed in the MATLAB® program by MathWorks Inc. for filtering and removal of artifacts from the ECG signal. After the removal of the artifacts, an algorithm was applied to detect R peaks in the ECG signal, necessary for calculating RR intervals. At the end of this step, a new series composed by the values of RR intervals (Figure 2) was generated. The DFA algorithm was applied to the series of RR intervals. Finally, the DFA alpha was calculated in each condition, rest and post-effort.

Detrended Fluctuation Analysis

It is a non-linear method based on fluctuation analysis of the data after removal of trends in an integrated time series (Peng et al., 1994). The procedure to obtain the integrated time series is: where $x(i)$ with $i = 1, 2, \dots, N$, the original time series, then the integrated series is obtained as in the following equation 1:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x(i) - M) \quad (1)$$

where M is the mean value of $x(i)$ with $i = 1, 2, \dots, N$ and k is a whole number.

The integration above transforms the original series into a self-similar process. The series $y(k)$ is divided into intervals of length n . Each interval is set by using polynomial functions, representing the trend in each interval. The function which characterizes the length of the fluctuations to length n of the intervals used to remove the trend is given by the expression shown in equation 2:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2)$$

The calculation is repeated at various interval lengths n to determine the relationship between fluctuations ($A(n)$) and the length of interval n . For fractal processes (self-similar), $F(n)$ increases with n by the power law, as shown in equation 3:

$$F(n) \sim n^\alpha \quad (3)$$

The self-similarity exponent α can be calculated by using the slope obtained by linear regression of graph $\log F(n)$ versus $\log n$. The self-similarity parameter α in the integrated series is connected with the correlation function of the original series (Peng et al., 1994 and Zhu et al, 2008).

The value $0.5 < \alpha < 1.0$ indicates long-range persistent correlations, meaning that the behavior of the series remains with similar profiles over time.

Statistical Analysis

A nonparametric Wilcoxon test with $p < 0.05$ was used to compare values of α -DFA at rest and post-effort.

Results

Laboratory exams showed that the animals were in good health. Table 1 shows the pulse frequency, the corrected left ventricular mass and the volume / mass ratio of the left ventricle. In this table it can be seen that only one dog had alteration in the left ventricular mass and in the volume / mass ratio of the left ventricle. Therefore, the dogs used in our study were within a suitable profile in as far as their cardiovascular health was concerned.

In the first stage of this paper values for α -DFA of series with 500 or 700 intervals were calculated, with medians and interquartile ranges respectively equal to $\alpha = 0.6618$ (0.6161 to 0.6953, $n = 7$) and $\alpha = 0.7313$ (0.5891 to 0.7781, $n = 7$), both at rest. The nonparametric Wilcoxon test showed that these values do not differ significantly at the 5% level.

In dog 3 the α -DFA was 0.7990 at rest and decreased to 0.7230 in post-effort, showing that the method proposed in this study was sensitive in perceiving cardiac changes, since this dog showed a supra ventricular extrasystole during rest. The extrasystole is characterized by the presence of an extra pulse rhythm (Johnson et al., 2012).

Dog 8, who was the oldest, showed a post-effort α -DFA value by about 40% higher than at rest. This dog had an α value of 0.5828 at rest and this parameter increased to 0.8147 in the post-effort.

Discussion

The first step in this study was to test whether the length of the series of RR intervals influenced the DFA alpha coefficient (α -DFA). The use of a shorter series (500 points) in this survey is justified by the fact that after the effort, the level of the heart rate returns very rapidly to values close to when at rest (Willie et al., 2011; Chin et al., 2011) Thus, with short series an analysis of a condition which reflects the state of effort of the animal can be ensured.

Considering the neuromechanical characteristics of the cardiac baroreflex after effort, it would be inappropriate to evaluate post-effort changes by means of a long RR series, since the tendency is that the heart rate levels change in about 5 minutes after the effort, nearly returning to resting levels (Tang et al., 2010, Willie et al, 2011).

The results showed that the length of the series of RR intervals did not significantly affect the DFA alpha coefficient (DFA- α) in the 500-700 points range, a result that is not in line with those shown by Peng and colleagues (1994), who suggested that the series of RR intervals should be long to bring about reliable information. The nonparametric Wilcoxon test showed that those values do not differ significantly at the 5% level.

In Figure 2, it can be seen that the series of RR intervals of the ECG records was more irregular when the animals were at rest, a result consistent with other studies (de Chazal et al., 2009; Kallmünzer et al., 2012; Ganière et al., 2012). To a series of 500 points, it can be observed that the RR intervals ranged basically between 0.5 and 0.7 seconds.

Figure 3 represents log graph $F(n)$ versus $\log n$ at rest and post-effort for the same dog and shows an increase in the long-range correlations at post-effort.

The examination of multiple time series of RR intervals shows that at rest the animals presented a long-range correlation and after the effort there was a significant increase by 27.48% in the α -DFA. This increase in the correlation means a greater tendency to self-similarity in the heart rate of the animals after the effort.

Some studies have found that animals with arrhythmias at rest have their arrhythmic pattern reduced after effort (Kurtzwald-Josefson et al., 2012). In this study with physically conditioned animals, even those with small changes in heart rate at rest had those discrete arrhythmias regularized after the effort.

In healthy subjects, it has been shown that the α -DFA values should be between 0.5 and 1.0, where 0.8 is the best result for a healthy heart or for a heart with heartbeats within a chaotic pattern (Hautala et al., 2010 and Castiglioni et al., 2011).

Other studies have shown that the loss of correlation is related to congestive heart failure, arrhythmia, among other cardiac disorders (Peng et al., 1995, Mandel et al, 2012 and Castiglioni et al, 2011). In this study, in the post-effort the animals showed an average α scaling exponent of 0.80, which means that there was a correlation gain between the RR intervals and a tendency to loss of randomness between those intervals (Li et al, 2008 and Rovira et al, 2008).

Statistical data showed that there was a significant difference between the α -DFA at rest and in the first 4 min of post-effort. This type of reaction is common in healthy animals, as the return to the resting state is characterized by an exponential decrease in heart rate, reaching levels close to the heartbeat at rest in a few minutes (Billat et al., 2009, BuSha, 2010, and Chin et al., 2011).

This fast decay in post-effort heart rate to the rate at rest indicates the expected response from a healthy heart. An increase in the decay time of heart rate after the effort indicates a more relevant death risk factor than that from high blood pressure, diabetes or chronic pulmonary disease.

Dog 3 had its α -DFA reduced, showing that the supraventricular extrasystole alters cardiac rhythmicity and may compromise heart function

during physical effort of greater intensity (Idorn et al., 2013), unlike the other dogs whose α -DFA increased.

Thus, α -DFA is a parameter that can show the presence of arrhythmias in cardiac dynamics, demonstrating that the method proposed in this study was sensitive to perceive cardiac alterations.

Dog 8 had, according to clinical data, a mild ventricular hypertrophy and reached, after the effort, the same heart rate levels as a healthy dog, as shown by the α -DFA value of 0.8147 in the series of RR intervals.

Hypertrophy does not compromise the heartbeat, but does not rule out the possibility of damage to the wall of the ventricle due to the ongoing effort (Nogueira et al., 2011). These data show that even an elderly animal, with an α -DFA close to 0.5, has reached the same α -DFA value observed in the young and healthy animals after the effort.

Conclusions

After analyzing the data, we have reached the following conclusions:

1. The length of the RR interval series of the ECGs of the Rottweiler dogs did not influence significantly in α DFA (α -DFA) coefficients, for series of length between 500 and 700 points.
2. The time series of RR intervals showed that at rest the animals showed a long-range correlation, with the median and interquartile range equal to $\alpha = 0.6618$ (from 0.6161 to 0.6953, $n = 7$) and after the effort there was a significant increase in the correlation, with α presenting a median value and interquartile range of 0.8293 (0.7837 to 0.8811, $n = 7$), representing an increase by 27.48% in the α -DFA.
3. The DFA was efficient to contrast the ECG of dogs at rest in relation to the effort situation.

Acknowledgements:

To Laboratório de Realidades Complexas (LRC) at CENAPESq-UFRPE, for the computational data support. To GCM Bull's Kennel, for the access to the dogs in order to obtain the ECG. To Qualihouse, for the equipment loan for the ECG.

Funding:

This work was funded by grants and inputs provided by CAPES.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

References:

Araújo, C.G.S., Castro, C.L.B., Franca, J.F.C., 2008. Prevalência de Marcador de Risco Tardio no Eletrocardiograma de Repouso de Futebolistas Brasileiros e Africanos. *Rev SOCERJ.*, 21, 1, 42-49.

Billat, V.L, Mille-Hamard, L., Meyerb, Y., Wesfreid, E., 2009. Detection of changes in the fractal scaling of heart rate and speed in a marathon race. *Physic A* 388, 3798-3808

BuSha, B.F., 2010. Exercise modulation of cardiorespiratory variability in humans. *Respiratory Physiology e Neurobiology* 172, 72–80.

Castiglioni, P., Parati, G., Di Rienzo, M., Carabalona, R., Cividjian, A., Quintin, L., 2011. Scale exponents of blood pressure and heart rate during autonomic blockade as assessed by detrended fluctuation analysis. *Journal of Physiology* 589:2, 355–369.

Chin, L.M.K., Kowalchuk, J.M., Barstow, T.J., Kondo, N., Amano, T., Shiojiri, T., Koga, S., 2011. The relationship between muscle deoxygenation and activation in different muscles of the quadriceps during cycle ramp exercise. *Journal of Applied Physiology* 111, 1259 –1265.

de Chazal, P., Heneghan, C., McNicholas, W.T., 2009. Multimodal detection of sleep apnoea using electrocardiogram and oximetry signals. *Philosophical Transactions of the Royal Society A* 367,369–389.

Dukes-McEwan, J., 2006. A foundation for future research: The developmental genetics of congenital heart disease in animals. *The Veterinary Journal* 171, 195–197.

Ganière, V., Domenichini, G., Niculescu, V., Cassagneau, R., Defaye, P., Burri, H., 2012. A new electrocardiogram algorithm for diagnosing loss of ventricular capture during cardiac resynchronisation therapy. *Europace* eus330.

Goldberger, A.L.; Amaral, L.A.N.; Hausdorff, J.M.; Ivanov, P.C.; Peng, C-K.; Stanley, H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*, v 99, Supl 1, pp 2466–2472, 2002.

Hautala, A.J., Karjalainen, J., Kiviniemi, A.M., Kinnunen, H., Mäkikallio, T.H., Huikuri, H.V., Tulppo, M.P., 2010. Physical activity and heart rate variability measured simultaneously during waking hours. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298, H874–H880.

Huikuri, H.V., Makikällio, T.H., Perkiömäki, J., 2003. Measurement of Heart Rate Variability by Methods Based on Nonlinear Dynamics. *Journal of Electrocardiology* 36, 95-99.

Idorn, L., Juul, K., Jensen, A.S., Hanel, B., Nielsen, K.G., Andersen, H., Reimers, J.I., Sørensen, K.E., Søndergaard, L., 2013. Arrhythmia and exercise intolerance in Fontan patients: Current status and future burden. *International Journal of Cardiology*, Article in Press.

Ishii, T., Tworetzky, W., Harrild, D.M., Marcus, E.N., Mcelhinney, D.B. 2012. Left ventricular function and geometry in fetuses with severe tricuspid regurgitation. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 40, 55–61.

Johnson, D.M., de Jong, M.M.J., Crijns, H.J.G.M., Carlsson, L.G., Volders, P.G.A., 2012. Reduced Ventricular Proarrhythmic Potential of the Novel Combined Ion-Channel Blocker AZD1305 Versus Dofetilide in Dogs With Remodeled Hearts. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5, 201-209.

Kallmünzer, B., Breuer, L., Hering, C., Raaz-Schrauder, D., Kollmar, R., Huttner, H.B., Schwab, S., Köhrmann, M., 2012. A Structured Reading Algorithm Improves Telemetric Detection of Atrial Fibrillation After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 43, 994-999.

Koike, D. C., Nascimento, V.C., Zucco, R.C., Galimberti, T.M., Marques, T.M.M., Wich, R.B., 2008a. Avaliação de fatores de risco cardiovascular em praticantes de atividade física não orientada. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, 7, 3, 189-194.

Koike, D.C., Machi, J.F., Wichi, R.B., 2008b. Morte súbita durante o exercício físico. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, 7, 1, 131-135.

Kurtzswald-Josefson, E., Hochhauser, E., Katz, G., Porat, E., Seidman, J.G., Seidman, C.E., Chepurko, Y., Shainberg, A., Eldar, M., Arad, M., 2012. Exercise training improves cardiac function and attenuates arrhythmia in CPVT mice. *J Appl Physiol* 113, 1677–1683.

Li, D., Chiang, A.Y., Clawson, C.A., Main, B.W., Leishman, D.J., 2008. Heartbeat dynamics in adrenergic blocker treated conscious beagle dogs. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 58, 118–128.

Lima, C. S., Minozzi, M.A., Marson, R.A., 2010. A morte súbita no esporte. *EFDeportes.com, Revista Digital, Buenos Aires*, 15, 148.

Mandel, Y., Weissman, A., Schick, R., Barad, L., Novak, A., Meiry, G., Goldberg, S., Lorber, A., Rosen, M.R., Itskovitz-Eldor, J., Binah, O., 2012. Human Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Exhibit Beat Rate Variability and Power-Law Behavior. *Circulation* 125, 883-893.

Meurs, K.M., 2010. Genetics of Cardiac Disease in the Small Animal Patient. *Veterinary Clinic of Small Animal* 40, 701–715.

Nascimento, R.S. 2008. Análise de Correlação de Longo Alcance no Registro da atividade elétrica cortical no fenômeno da depressão alastrantes em ratos. *Dissertação de Biometria e Estatística da Universidade Federal Rural de Pernambuco*.

Nogueira, R.B., Palacio, M.J.F., López, J.T., Muzzi, R.A.L., 2011. Alterations in the large peripheral circulation in dogs with heart failure. *The Veterinary Journal* 188, 101–104

Oliveira, P., Domenech, O., Silva, J., Vannini, S., Bussadori, R., Bussadori, C. 2011. Retrospective Review of Congenital Heart Disease in 976 Dogs. *Journal of Veterinary and Internal Medicine* 25, 477–483.

Parker, H.G., Meurs, K.M., Ostrander, E.A., 2006. Finding cardiovascular disease genes in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 8, 115-127.

Peng, C.K., Buldyrev, S.V., Havlin, S., Simons, M., Stanley, H.E., Goldberger, A.L., 1994. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical Review E* 49, 1685-1689.

Peng, C-K., Havlin, S., Hausdorff, J.M., Mietus, J.E., Stanley, H.E., Goldberger, A.L., 1995. Fractal Mechanisms and Heart Rate Dynamics. *Journal of Eletrocardiology* 28, 59-65.

Peterson, P.; Kalda, M.; Vendelin, M. Real-time determination of sarcomere length of a single cardiomyocyte during contraction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 304, C519–C531, 2013.

Rovira, S., Munoz, A., Benito, M., 2008. Effect of exercise on physiological, blood and endocrine parameters in search and rescue-trained dogs. *Veterinari Medicina* 53:6, 333–346.

Tang, M., Zhang, X., Li, Y., Guan, Y., Ai, X., Szeto, C., Nakayama, H., Zhang, H., Ge, S., Molkentin, J.D., Houser, S.R., Chen, X., 2010. Enhanced basal contractility but reduced excitation-contraction coupling efficiency and α -adrenergic reserve of hearts with increased Cav1.2 activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299, H519–H528.

Vyverman, M., De Baets, B., Fack, V., Dawyndt, P., 2012. Prospects and limitations of full-text index structures in genome analysis. *Nucleic Acids Research, Survey And Summary*, 1–23.

Willie, C.K., Ainslie, P.N., Taylor, C.E., Jones, H., Sin, P.Y.W., Tzeng, Y-Z., 2011. Neuromechanical Features of the Cardiac Baroreflex. After Exercise. *Hypertension* 57, 927-933.

Zhu, X., Liu, Z., Tang, M., 2008. Detrended fluctuation analysis of traffic data Cornell University Library. *PACS numbers* 89, 20-40.

Table 1

Relationship Mass Volume								
	C1	C2	C3*	C4	C5	C6	C7	C8
PP	90	100	95	95	110	95	85	75
LVMC	158,11	176,49	145,89	185,4 1	158,11	161,85	146,7	127,74
Vol / LVMC	0,95	0,72	0,55	0,68	0,95	0,56	0,58	0,45**

Abbreviations were: pulse rate (PP), left ventricular mass corrected (LVMC), dogs C1 through C8. * Dog with extrasystole ** Represents the dog with left ventricular hypertrophy.

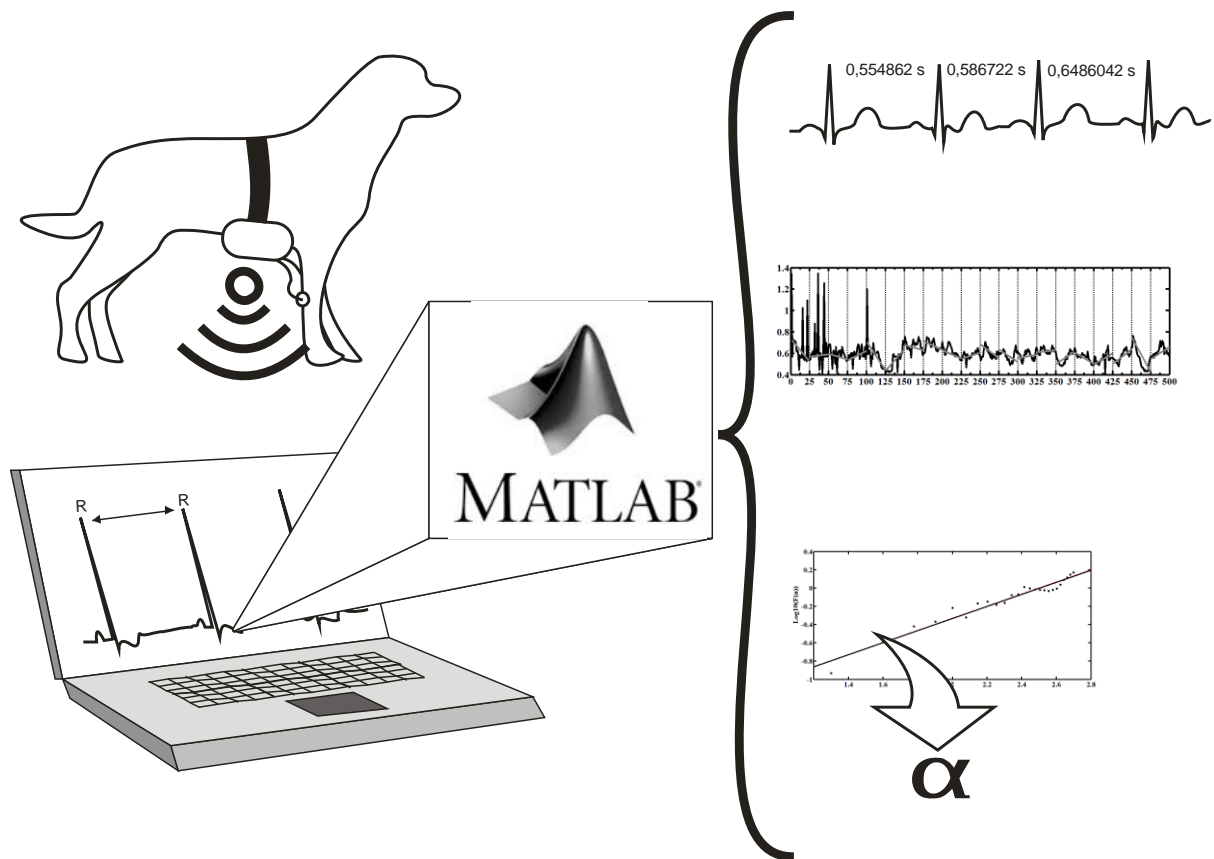


Figure 1. The signal received by the device connected to the dog is transmitted wirelessly to the computer where it is interpreted and handled by MatLab ®. This transforms the RR intervals in a time series and then is extracted α -DFA.

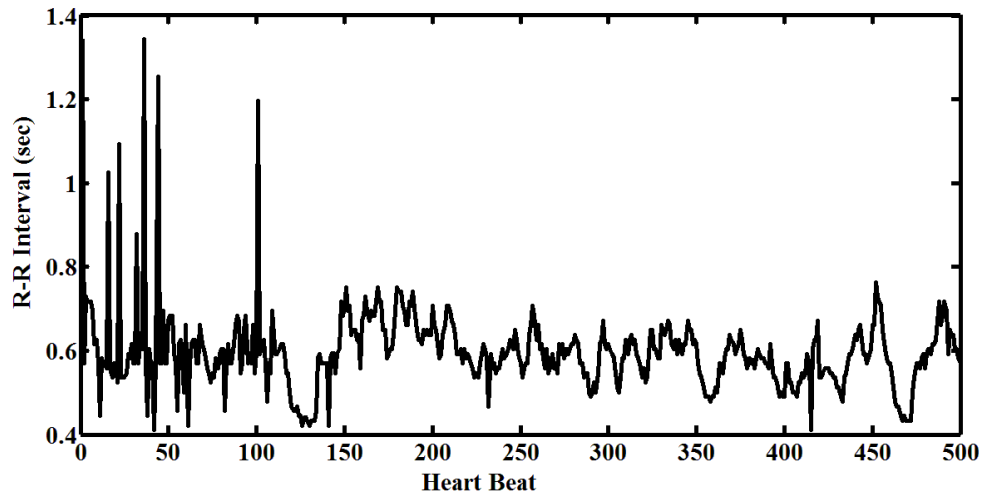


Figure 2: Series of RR intervals Cão1. Figure A is the sign of the animal at rest and after exertion B.

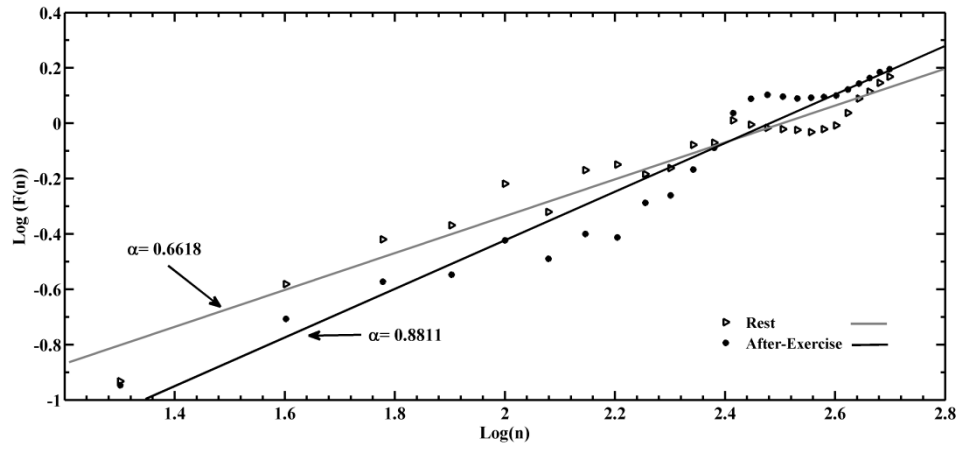


Figure 3. Determination of α DFA for dog 1, at rest and after effort.