

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

**ESTUDO DO PERFIL ARRITMOGÊNICO EM CÃES COM DOENÇA  
DEGENERATIVA MIXOMATOSA VALVAR MITRAL EM ESTÁGIOS  
B1 E B2**

BEATRIZ ALMEIDA SANTOS

Botucatu – SP  
Agosto 2022

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

**ESTUDO DO PERFIL ARRITMOGÊNICO EM CÃES COM DOENÇA  
DEGENERATIVA MIXOMATOSA VALVAR MITRAL EM ESTÁGIOS  
B1 E B2**

BEATRIZ ALMEIDA SANTOS

Dissertação apresentada junto ao  
Programa de Pós-graduação em  
Medicina Veterinária da Faculdade de  
Medicina Veterinária e Zootecnia da  
Universidade Estadual Paulista para  
obtenção do título de Mestre em  
Medicina Veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Maria Lucia  
Gomes Lourenço

Botucatu – SP  
Agosto 2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos, Beatriz Almeida.

Estudo do perfil arritmogênico em cães com doença degenerativa mixomatosa valvar mitral em estágios B1 e B2 / Beatriz Almeida Santos. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Maria Lucia Gomes Lourenço

Capes: 50501062

1. Cães - Doenças. 2. Valvopatia aórtica. 3. Doença crônica. 4. Eletrofisiologia. 5. Arritmias cardíacas.

Palavras-chave: Arritmologia; Eletrofisiologia canina; Endocardiose mitral; Equilíbrio simpátovagal; Valvopatia.

**Autora: Beatriz Almeida Santos**

Título: ESTUDO DO PERFIL ARRITMOGÊNICO EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA MIXOMATOSA VALVAR MITRAL EM ESTÁGIOS B1 E B2.

### **COMISSÃO EXAMINADORA**

Profa. Dra. Maria Lucia Gomes Lourenço  
Presidente e Orientadora  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ - UNESP - Botucatu /SP

Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado  
Membro titular  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ - UNESP - Botucatu /SP

Dr. Yudney Pereira da Motta  
Membro titular  
Profissional autônomo  
Accore Centro de Diagnóstico

Data da Defesa: 02 de Agosto de 2022.

*Dedico a minha família e a todos que se tornaram família, pelo apoio e carinho sem os quais nada teria sido possível.*

## AGRADECIMENTOS

*De todo o meu coração, agradeço à Selma, Paulo, Caio e aos demais membros de minha família, sem os quais jamais seria possível saber por quais caminhos trilhar.*

*Agradeço à minha orientadora Maria Lucia e a cada um de meus mestres, pelas lições e oportunidades que me permitiram e permitirão crescer enquanto pessoa e profissional.*

*Agradeço a todos meus amigos, pelos alicerces que estruturaram a esta jornada e a tantas outras.*

*Agradeço a cada um e a todos os animais, por serem a razão desta e de outras batalhas que virão.*

*Agradeço à Pós-Graduação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP Botucatu.*

*Minha gratidão é eterna a todos vocês.*

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Caracterização dos grupos.....	pg. 36
<b>Tabela 2</b> - Índices de dispersão de onda P e intervalo QT.....	pg. 38
<b>Tabela 3</b> - Análise da Instabilidade do intervalo QT.....	pg. 38
<b>Tabela 4</b> - Avaliação da VFC nos domínios do tempo e frequência ....	pg. 39

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1** - Corte sagital demonstrando lesão valvar mitral do tipo IV. (MV) valva mitral, (W) parede atrial esquerda, (CT) cordoalhas tendíneas, (P) músculos papilares, (LVPW) parede ventricular posterior esquerda, (LA) átrio esquerdo, (AO) aorta, (RV) ventrículo direito, (IVS) septo interventricular (FOX, 2012).....pg. 6
- Figura 2** - Traçado eletrocardiográfico de cão evidenciando ondas P.....pg. 10
- Figura 3** - Traçado eletrocardiográfico de cão evidenciando intervalo QT.....pg. 13
- Figura 4** - Tacograma de animal portador de DMVM em estágio B2.....pg. 16
- Figura 5** - Plotagem de Poincaré de animal portador de DMVM em estágio B2.....pg. 17
- Figura 6** - Gráfico de dispersão de paciente portador de DMVM em estágio B2 (azul).....pg.18
- Figura 7** - Gráficos de dispersão – Paciente B1.....pg. 36
- Figura 8** - Gráficos de dispersão – Paciente B2.....pg. 37

## LISTA DE ABREVIATÖES

- **DMVM** – Degeneração mixomatosa valvar mitral
- **HF** – *High frequency* (alta frequência)
- **ICC** – Insuficiência cardíaca congestiva
- **LF** – *Low frequency* (baixa frequência)
- **LTI** – *Long-Term Instability* (instabilidade a longo prazo)
- **pNN50** - Número de diferenças de intervalos de RR consecutivos maiores que 50 milissegundos
- **QTa** – Média dos intervalos QT
- **QTc** – QT corrigido
- **QTV** – Variância dos intervalos QT
- **rMSSD** - Raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre RR consecutivos
- **SDNN** - Desvio padrão das médias dos intervalos RR
- **STI** – *Short-Term Instability* (instabilidade a curto prazo)
- **TI** – *Total Instability* (instabilidade total)
- **VHS** – *Vertebral Heart Scale* (escala de tamanho cardíaco vertebral)

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO II – Artigo científico.....</b>	<b>27</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>30</b>
<b>Artigo .....</b>	<b>31</b>
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSÕES GERAIS .....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>

SANTOS, B. A. **Estudo do perfil arritmogênico em cães com Doença Degenerativa Mixomatosa Valvar Mitral em estágios B1 e B2**. Botucatu, 2022, 61p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## RESUMO

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é uma doença crônica adquirida que acomete entre 30 e 70 % da população de cães idosos, sendo a cardiopatia de maior prevalência na espécie. A degeneração progressiva leva a uma insuficiência do aparato valvar e sobrecarga de volume que promove, com o tempo, ativação dos mecanismos neuroendócrinos compensatórios, tônus simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, remodelamento cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e formação de substratos propensos ao surgimento, propagação e manutenção de arritmias supraventriculares e ventriculares. O presente estudo objetivou avaliar o perfil arritmogênico e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de cães portadores de DMVM em estágios B1 e B2. Foram analisados traçados eletrocardiográficos, exames radiográficos e prontuários de 60 cães de diferentes raças e idades, sendo avaliados parâmetros de VFC, dispersão de onda P, dispersão do intervalo QT e instabilidade do intervalo QT. Houve aumento significativo no grupo B2 ( $p < 0,05$ ) nos parâmetros de duração máxima e mínima de onda P ( $P_{max}$  e  $P_{min}$ ) e instabilidade a curto prazo (STI). Os resultados demonstraram que o remodelamento cardíaco presente em pacientes B2 não foi capaz de alterar significativamente o equilíbrio simpátovagal, apresentando pouca interferência sobre a predisposição a arritmias. Em função da heterogeneidade presente no estágio B2, mais estudos se fazem necessários para a subclassificação de pacientes e determinação precisa do momento de início da ocorrência do desequilíbrio simpátovagal e predisposição a eventos arrítmicos amplamente descritos no estágio C.

**Palavras-chave:** Endocardiose mitral, valvopatia, arritmologia, eletrofisiologia canina, equilíbrio simpátovagal, remodelamento cardíaco.

SANTOS, B. A. **Study of the arrhythmogenic profile of dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease in stages B1 and B2.** Botucatu, 2022, 61p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## **ABSTRACT**

Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is an acquired chronic condition that occurs in 30-70% of the senior dogs population, being the most prevalent cardiac disease in the canine species. Progressive degeneration leads to insufficiency of mitral valve apparatus and volume overload that promotes, over time, the activation of compensatory neuroendocrine mechanisms, sympathetic tone, renin angiotensin aldosterone system (RAAS), cardiac remodeling, congestive heart failure (CHF) and creation of substrates prone to development, propagation and maintenance of both supraventricular and ventricular arrhythmias. This study aimed to evaluate the arrhythmogenic profile and heart rate variability (HRV) of dogs with MMVD in stages B1 and B2. Electrocardiographic tracings, radiographic exams and medical records of 60 dogs of various breeds and ages were analyzed, and parameters of HRV, P wave dispersion, QT interval dispersion and QT interval instability were obtained. The results showed significantly increased values in group B2 ( $p < 0,05$ ) in the parameters of P wave maximum and minimum duration (Pmax and Pmin) and short-term instability (STI). The findings showed that cardiac remodeling present in the B2 stage was not able to significantly alter the sympathovagal balance, showing little interference with the predisposition of arrhythmias in dogs with MMVD. Due to the great heterogeneity present in B2 stage, further studies are required to sub-classify those patients and precisely determine the emergence of the sympathovagal imbalance and predisposition of arrhythmias, both widely described in stage C of the disease.

**Key words:** Mitral endocardiosis, valvulopathy, arrhythmology, canine electrophysiology, sympathovagal balance, cardiac remodeling.

# **CAPÍTULO I**

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) ou endocardiose valvar mitral consiste na degeneração do aparato valvar mitral, cursando com alterações histopatológicas que levarão ao mau funcionamento e consequentemente insuficiência valvar (FOX, 2012). Em cães, a DMVM é a doença cardiovascular de maior incidência (BORGARELLI et al., 2008). Na espécie humana, é a principal causa de indicação de correção cirúrgica para insuficiência mitral grave (OYAMA et al., 2020). Em ambas as espécies ocorre um acúmulo de proteoglicanos, alteração do colágeno e elastina presentes na matriz extracelular, levando ao espessamento, insuficiência e prolapso valvar, podendo também ocasionar a ruptura das cordoalhas tendíneas (OYAMA et al., 2020).

Na população humana a incidência de DMVM é de 2 a 3%, sendo que destes, 15% podem vir a precisar de intervenção cirúrgica. Na população canina, por sua vez, é mais comum em cães de porte médio e pequeno de raças condrodistróficas (raças de ossos longos encurtados, de aspecto rebaixado), chegando a acometer 30-70% dos indivíduos (OYAMA et al., 2020). A doença se associa a complicações como insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipertensão pulmonar e arritmias graves (BORGARELLI et al., 2008).

Atualmente cães portadores de DMVM são classificados em quatro estágios da doença. O estágio A corresponde ao grupo de cães de raças predispostas, porém ainda não acometidos pela DMVM; o estágio B, aos portadores da doença assintomáticos; o estágio C, ao grupo de portadores sintomáticos em decorrência da insuficiência cardíaca congestiva. Por fim, o estágio D, que corresponde aos pacientes insuficientes cardíacos refratários à terapêutica disponível. O estágio B ainda é subdividido em duas categorias: cães em estágio B1 (que não apresentam remodelamento cardíaco que preenche todos os critérios para indicação de tratamento) e estágio B2 (cujo remodelamento cardíaco preenche os critérios para indicação terapêutica, mas ainda não se encontra em insuficiência cardíaca congestiva) (KEENE et al., 2019).

O diagnóstico da DMVM é realizado por meio da ecocardiografia. Para a instituição de tratamento recomenda-se que o paciente apresente sopro sistólico  $\geq$  III/VI, relação átrio esquerdo/aorta  $\geq$  1,6 e diâmetro diastólico normatizado do ventrículo esquerdo  $\geq$  1,7. Em algumas situações nas quais as mensurações ecocardiográficas não estejam disponíveis, contudo, é possível a classificação dos pacientes conforme outros critérios, como a análise radiográfica demonstrando cardiomegalia com VHS acima de 11,5 (ou o correspondente, segundo a conformação racial); e evidências de aumento da silhueta cardíaca ao longo do tempo (em exames ecocardiográficos ou radiográficos) (KEENE et al., 2019).

Em 2010, um estudo em cães demonstrou que a ocorrência de arritmias em cães portadores de DMVM era comum, assim como observado em humanos. Em cães com aumento atrial esquerdo, a ocorrência de arritmias supraventriculares é maior, ao passo que arritmias ventriculares são mais observadas em cães com presença de sinais clínicos. Neste estudo, as arritmias apresentadas em cães pré-clínicos foram extrassístole supraventricular, taquicardia supraventricular sustentada e não sustentada, e extrassístoles ventriculares (incluindo bigeminismo e trigeminismo) e bloqueio atrioventricular. Dentre os cães com sinais clínicos, as arritmias apresentadas foram extrassístole supraventricular, taquicardia supraventricular não sustentada, fibrilação atrial (incluindo paroxística) e extrassístoles ventriculares (isoladas e taquicardia ventricular não sustentada) (CROSARA et al., 2010).

Dentre os marcadores de arritmogênese utilizados na Medicina Veterinária consta a dispersão de onda P, que consiste na mensuração eletrocardiográfica da duração da onda de despolarização atrial, refletindo as propriedades eletrofisiológicas da musculatura atrial. Em 2011, um estudo demonstrou maior dispersão de onda P em cães portadores de DMVM e de distúrbios de condução, quando comparados a cães hígidos (NOSZCZYK-NOWAK et al., 2011).

Outro marcador importante de arritmogênese consiste na dispersão do intervalo QT (mensurado do início da onda Q ao término da onda T), que por sua vez, consiste na mensuração eletrocardiográfica da duração do intervalo de despolarização e repolarização ventricular, representando assim a

atividade elétrica nos ventrículos, fornecendo informação sobre eventuais alterações de despolarização e repolarização dos mesmos. Em 2017, um estudo demonstrou que ocorre o prolongamento e instabilidade do intervalo QT em cães portadores de DMVM (BRÜLER et al., 2018).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) corresponde às diferenças entre intervalos de despolarização ventricular, e pode ser mensurada por meio do eletrocardiograma (RASMUSSEN et al., 2012). Atualmente na Medicina sabe-se que várias condições patológicas podem estar associadas à disfunção autonômica, e informações oriundas da avaliação da VFC demonstram maior risco de óbito e eventos cardiovasculares em cardiopatas (FANG; WU; TSAI, 2019).

Mais recentemente, em 2014, um estudo com 43 cães portadores de DMVM demonstrou que os cães que possuíam a doença em estágio avançado, com histórico de síncope, demonstravam ao eletrocardiograma ambulatorial (Holter), menor variabilidade da frequência cardíaca que cães que não possuíam os mesmos sinais (RASMUSSEN et al., 2014).

Em função do remodelamento cardíaco desenvolvido em cães portadores de DMVM predispor à ocorrência de arritmias e desencadear redução da variabilidade da frequência cardíaca, o presente estudo teve como objetivo a comparação associada dos marcadores de arritmogênese, como dispersão de onda P e de intervalo QT e análise da variabilidade da frequência cardíaca em cães portadores da endocardiose valvar mitral assintomática, com e sem remodelamento cardíaco – estágios B1 e B2, respectivamente, com a finalidade de avaliar se as alterações cardíacas estruturais, na ausência de insuficiência cardíaca, são capazes de predispor à ocorrência arritmias, distúrbios de condução e aumento da estimulação simpática como observado em cães em ICC.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. DOENÇA DEGENERATIVA MIXOMATOSA VALVAR MITRAL (DMVM)**

#### **2.1.1. ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DA DMVM EM CÃES**

A parede atrial esquerda, ânulo valvar, folhetos valvares, cordoalhas tendíneas, músculos papilares e parede ventricular esquerda constituem o aparato valvar mitral, cuja funcionalidade depende da integridade de tais estruturas. Doenças que alterem o funcionamento dos componentes do aparato valvar interferem na mecânica valvar, causando alterações nos fluxos e desencadeando, assim, insuficiência no mesmo (FOX, 2012).

A degeneração mixomatosa pode ser dividida em quatro tipos de lesões. O tipo 1 apresenta áreas de opacificação proximal valvar, com espessamento e nódulos discretos nas regiões de contato entre folhetos valvares. No tipo 2, os nódulos de espessamento podem coalescer nos pontos de contato, podendo haver opacificação difusa. Lesões do tipo 3 apresentam nódulos irregulares grandes e coalescidos, podendo acometer a região proximal das cordoalhas tendíneas. No tipo 4, mais avançado, há espessamento das cordoalhas proximais com importante distorção e prolapso valvar (FOX, 2012)(Figura 1).

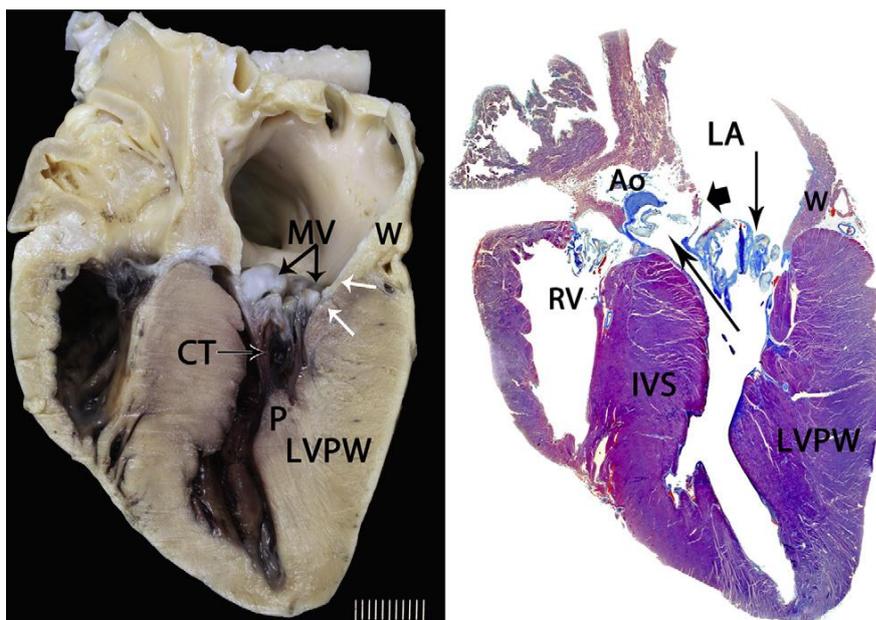


Figura 1. Corte sagital macroscópico (esquerda) e microscópico (direita) demonstrando lesão valvar mitral do tipo IV. (MV) valva mitral, (W) parede atrial esquerda, (CT) cordoalhas tendíneas, (P) músculos papilares, (LVPW) parede ventricular posterior esquerda, (LA) átrio esquerdo, (AO) aorta, (RV) ventrículo direito, (IVS) septo interventricular (FOX, 2012).

Quando em graus leves, a DMVM pode se comportar como uma doença benigna ao longo da vida do animal (BORGARELLI et al., 2008). Atualmente, sabe-se que idade avançada, raças (especialmente de porte médio e pequeno) e gênero (machos), são fatores associados ao surgimento e evolução da DMVM. Algumas raças, como o Dachshund e Cavalier King Charles Spaniel apresentam uma maior predisposição ao surgimento da doença (FOX, 2012).

Em humanos estima-se uma prevalência de 2 a 3% de DMVM, sendo que, destes, 15% necessitarão de intervenção cirúrgica (OYAMA et al., 2020). Na Medicina Veterinária, assim como na Medicina, o prognóstico após cirurgia de reparação da valva mitral possui bons resultados. Em cães, é descrito que os pacientes submetidos à reparação valvar apresentaram melhora nos sinais clínicos como tosse, dispneia, anorexia, sopro e diminuição da silhueta cardíaca ao exame radiográfico, do remodelamento cardíaco no exame ecocardiográfico e redução da necessidade de terapêutica cardiovascular

(UECHI, 2012). Atualmente novos dispositivos são testados como alternativas à abordagem do reparo tradicional. Em 2017, um estudo piloto com o dispositivo de implantação de cordoalhas *Harpoon TSD-5*, de abordagem transapical, demonstrou-se viável (BORGARELLI et al, 2017).

Em relação à terapêutica medicamentosa, em 2016 um estudo determinou que cães B2, isto é, com remodelamento cardíaco que possuíam sopro sistólico grau  $\geq$  III/VI audível em foco mitral, com exame ecocardiográfico sugestivo de DMVM associado à relação do diâmetro átrio esquerdo/aorta (AE/AO)  $\geq$  1,6; diâmetro diastólico normatizado do ventrículo esquerdo  $\geq$  1,7, e exame radiográfico com VHS  $>$  10,5 se beneficiariam com uso do inodilatador pimobendan. A terapêutica com pimobendan resultou em um prolongamento do estágio pré-clínico da doença em aproximadamente 15 meses, sendo bem tolerado (BOSWOOD et al., 2016).

Pacientes em estágio B1, isto é, pacientes assintomáticos cujo remodelamento não cumpre de forma simultânea todos os critérios supracitados, possuem atualmente a indicação de acompanhamento ecocardiográfico semestral a anual, a depender das alterações encontradas. Pacientes que por sua vez possuem a DMVM em quadro de ICC em estágio refratário ou não (estágios D e C) possuem indicações específicas de terapia cardiovascular adicional ao pimobendan, como o uso de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de aldosterona (KEENE et al., 2019).

Dentre os cães portadores de DMVM, cerca de 30% desenvolvem ICC e vem a óbito por causas relacionadas à doença (BORGARELLI; HAGGSTROM, 2010). Atualmente são conhecidas variáveis que podem ser utilizadas como fatores prognósticos para os portadores da doença. Cães com VHS superior a 10,5 vértebras, histórico de ocorrência de edema pulmonar cardiogênico e dispneia apresentam uma menor sobrevida, se comparados a pacientes que não apresentam. Em relação ao risco de óbito, o aumento do volume diastólico final e aumento da relação AE/AO, associaram-se a um maior risco de óbito (KIM et. al, 2017). Outros parâmetros ecodopplercardiográficos, como a velocidade da onda E mitral, presença e severidade do prolapso valvar mitral são preditores de mortalidade em cães com DMVM (SARGENT et al., 2015).

Um estudo mais recente elaborou um escore de mensurações ecocardiográficas para avaliação da severidade da degeneração mixomatosa, atribuindo pontuações conforme critérios de remodelamento ecocardiográfico pré-estabelecidos, obtendo com base nas pontuações, informações prognósticas. Neste estudo, pacientes portadores de maiores pontuações apresentaram tempo de sobrevida significativamente menor, sendo o escore superior a 8 (em uma escala de 0 a 14), considerado preditivo de óbito por causas cardiovasculares (VEZZOSI et al., 2021). Outro estudo, demonstrou que cães com concentrações elevadas de biomarcadores cardíacos (NT-proBNP, cTnl), maiores frequências cardíacas, idade avançada, sexo (fêmeas), comorbidades associadas e histórico de dispneia e intolerância ao exercício físico tem mais risco de vir a óbito por causas gerais, ao passo que animais com maiores valores de biomarcadores plasmáticos, maiores frequências cardíacas e maior intensidade do sopro auscultado, intolerância ao exercício e uso de diuréticos tem maior probabilidade de vir a óbito por causas cardiovasculares (MATTIN et al., 2019)

### **2.1.2. DISTÚRBIOS DO RITMO E DESEQUILÍBRIO AUTONÔMICO NA DMVM**

A fibrilação atrial (FA) é a taquiarritmia mais comum em cães, sendo comumente associada a DMVM e cardiomiopatia dilatada (CMD) nesta espécie, em decorrência das alterações estruturais que promovem o ambiente favorável para o surgimento, propagação e manutenção da FA. Em cães portadores de DMVM e CMD em insuficiência cardíaca congestiva direita (ICCD), a presença de FA foi o mais forte preditor de ICCD (WARD; WARE; VIALI, 2019).

Quando avaliados por eletrocardiografia ambulatorial de longa duração (Holter), a presença de arritmias supraventriculares e ventriculares em cães portadores de DMVM se demonstrou comum, independentemente do grau de insuficiência cardíaca. Cães que apresentaram sinais clínicos, todavia, apresentavam mais arritmias ventriculares e maior frequência cardíaca quando comparados a cães assintomáticos. Arritmias supraventriculares, por

sua vez, foram mais presentes em cães com maiores câmaras atriais (CROSARA et al., 2010).

Outro estudo conduzido em cães portadores de DMVM demonstrou diferenças nos índices de prematuridade em pacientes sintomáticos e assintomáticos, além de cães sintomáticos apresentarem mais arritmias supraventriculares e ventriculares em comparação ao outro grupo. Tais cães também apresentaram padrões polimórficos e repetitivos de arritmias ventriculares (CARVALHO et al., 2018).

## **2.2. ANÁLISE DA DISPERSÃO DE ONDA P**

Denomina-se onda P a ativação elétrica atrial sequencial, cujo início ocorre no nodo sinoatrial. O impulso elétrico se propaga no sentido direita-esquerda, superior-inferior e cranial-caudal. Nos átrios, a condução ocorre paralelamente à superfície atrial. Em condições fisiológicas tais fenômenos promovem uma onda P positiva nas derivações DII, DIII e AVF, negativa em AVR e AVL e, na DI, pode apresentar-se como positiva, difásica ou isodifásica (SANTILLI et. al., 2018) (Figura 2).

A mensuração de dispersão de onda P realizada no exame eletrocardiográfico consiste em um marcador importante de remodelamento atrial e preditor de fibrilação atrial, e consiste na mensuração da onda P em sua maior e menor duração. Falhas na homogeneidade de propagação do impulso sinusal nos átrios bem como o prolongamento da condução interatrial e intraatrial são parâmetros refletidos pela dispersão da onda P, e ambos consistem em características presentes em pacientes portadores de arritmias supraventriculares (PÉREZ-RIERA et al., 2016).



Figura 2. Traçado eletrocardiográfico de cão, evidenciando ondas P (branco) (Fonte: Arquivo pessoal - Serviço de Cardiologia Veterinária FMVZ Unesp Botucatu).

Existem duas principais teorias para explicar a dispersão de onda P: a teoria da heterogeneidade da condução do impulso atrial e a teoria vetorial. A primeira sugere velocidades diferentes de condução em diferentes regiões do átrio, gerando uma variação na duração de onda P eletrocardiográfica. A teoria vetorial, por sua vez, sugere que algumas regiões da onda P (originadas de um mesmo vetor) podem estar ocultas em algumas derivações, e portanto, não sendo mensuradas, dando origem à dispersão (PUERTA et al., 2021). Outro estudo, contudo, sugere que o fenômeno de dispersão da onda P, na realidade, resulta de uma falha na mensuração, sendo, portanto, originada em decorrência da imprecisão ao se obter as medidas (ZAWADZKI et al., 2021).

Recentemente um estudo em humanos concluiu que a teoria vetorial é capaz de explicar o fenômeno da dispersão de onda P, sendo o fenômeno da heterogeneidade de maior importância em casos nos quais há lentificação da condução atrial (PUERTA et al., 2021).

Na Medicina, observa-se maior dispersão de onda P em jovens atletas como um evento fisiológico, decorrente da redução da mínima duração de onda P. Em circunstâncias patológicas um aumento da dispersão de onda P pode ser observada em pacientes com afecções cardiovasculares, como em hipertensão arterial, doença coronariana, lesões valvares, pacientes que passaram por cirurgias cardiovasculares, ablação, terapia de ressincronização cardíaca, excisão do apêndice atrial esquerdo, neoplasias cardíacas, síncope neuromediada em crianças, cardiopatias congênitas e cardiomiopatia hipertrófica. Além do sistema cardiovascular, pode estar presente em neuropatias, distúrbios endócrinos, nefropatias, doenças do trato respiratório, alterações neurológicas, reumatológicas, doenças gastrointestinais, doenças ginecológicas, doenças hematológicas e em resposta a fármacos (PÉREZ-RIERA et al., 2016).

Em humanos, situações em que ocorrem remodelamento cardíaco atrial (como aumento de pressão da câmara, doenças isquêmicas e metabólicas) podem cursar com redução da condução atrial com regiões de perda de homogeneidade da recuperação de tais impulsos, o que origina substratos propensos à fibrilação atrial. Neste caso, a heterogeneidade da onda P se deve aos atrasos regionais na despolarização atrial, ao que se dá o nome de dispersão da onda P, que reflete a distribuição não-homogênea e anisotrópica das conexões entre cardiomiócitos (OKUTUCU; AYTEMIR; OTO, 2016).

Na hipertensão arterial sistêmica o remodelamento atrial esquerdo secundário a hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica leva ao estiramento das fibras, fibrose e dilatação atrial, o que gera alterações da condução elétrica atrial induzindo a mudanças eletrocardiográficas da onda P (OKUTUCU; AYTEMIR; OTO, 2016). Outro estudo, em humanos, observou maiores valores de dispersão de onda P e intervalo QT em gestantes hipertensas (DINCGEZ CAKMAK et al., 2019).

Na Medicina Veterinária, em um estudo de 2011 avaliando a dispersão de onda P em cães saudáveis, cães portadores de DMVM e cães portadores de distúrbios de condução supraventricular foi demonstrado que a dispersão da onda P mantém-se constante em cães hígdos, independentemente de fatores como peso, idade e gênero. O mesmo trabalho evidenciou que em pacientes portadores de DMVM com sinais clínicos de insuficiência cardíaca

houve maior dispersão da onda P, mesmo na ausência de correlação entre o tamanho do átrio esquerdo e o grau de dispersão. Neste mesmo estudo, cães com distúrbios de condução elétrica também apresentaram maior dispersão de onda P (NOSZCZYK-NOWAK et al., 2011).

Além das cardiopatias, maior dispersão de onda P foi descrita em cães em DRC estágio IV submetidos a sessões de hemodiálise quando comparados a cães hígidos ou em tratamento com fluidoterapia sem terapias substitutivas, tendo os pacientes dialíticos, apresentado maior ocorrência de arritmias que os demais grupos (ALFONSO et al., 2020).

### **2.3. ANÁLISE DA DISPERSÃO DE INTERVALO QT**

O intervalo QT corresponde à “sístole elétrica” cardíaca, compreendendo as fases de despolarização e repolarização do miocárdio ventricular, sendo mensurado do início do complexo QRS, ao término da onda T. O valor do intervalo QT varia conforme a frequência cardíaca, e deve se manter menor que 50% do intervalo R-R anterior. Em função do intervalo QT variar conforme a frequência cardíaca, alguns métodos para sua correção e determinação de valores corrigidos (QTc) foram criados (SANTILLI et. Al., 2018)(Figura 3).

Enquanto a dispersão de onda P faz referência a propriedades eletrofisiológicas da musculatura atrial (NOSZCZYK-NOWAK et al., 2011), a dispersão do intervalo QT atua como um marcador de homogeneidade da repolarização ventricular (DENNIS; SUMMERFIELD; BOSWOOD, 2002). Em seres humanos, maior dispersão do intervalo QT está associada a maior predisposição a morte súbita, desenvolvimento de arritmias ventriculares severas, miocardiopatia hipertrófica, síndrome do QT longo, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva (DENNIS; SUMMERFIELD; BOSWOOD, 2002).

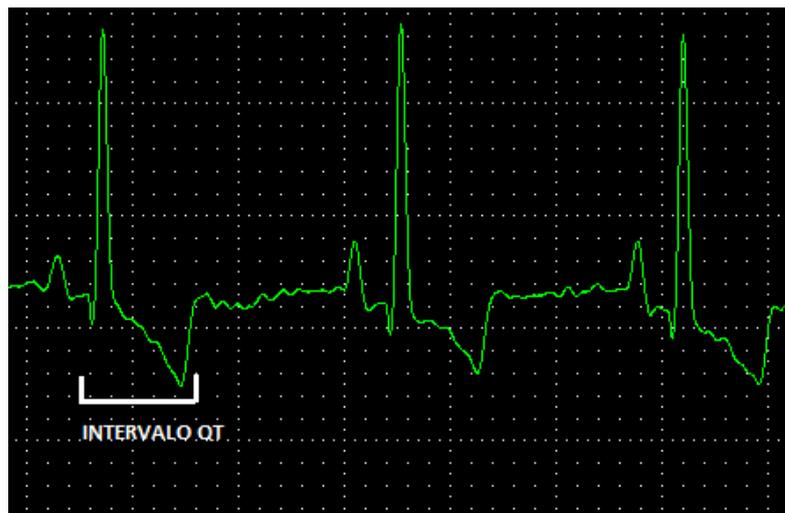


Figura 3. Traçado eletrocardiográfico de cão, evidenciando intervalo QT (Fonte: Arquivo pessoal - Serviço de Cardiologia Veterinária FMVZ Unesp Botucatu).

Na Medicina Veterinária, um estudo de 2001 não demonstrou correlação entre a dispersão do QT e a gravidade das arritmias ventriculares em cães da raça boxer (SPIER et al., 2001).

Embora valores de QT sejam influenciados pela função autonômica (HARADA, et. Al., 2005), em algumas situações, cães com maior evidência de dispersão do QT podem apresentar melhores índices de variabilidade da frequência cardíaca, como observado em um estudo de 2020, que comparou cães hígidos, pacientes doentes renais crônicos em estágio IV em terapia hemodialítica e cães em terapia conservativa. Os cães hemodialisados apresentaram maior dispersão do QT, porém melhores índices de variabilidade da frequência cardíaca, acompanhados de melhora clínica e laboratorial (ALFONSO et al., 2020).

#### **2.4 INSTABILIDADE DO INTERVALO QT**

A duração do intervalo QT eletrocardiográfico é uma manifestação da duração do potencial de ação das células ventriculares (CHEN et al., 2011). A instabilidade do intervalo QT é um marcador capaz de prever a instabilidade de repolarização ventricular. É considerada um marcador para a síndrome do

QT longo e predição de *Torsades de Pointes* (uma importante forma de arritmia ventricular) (VAN DER LINDE et al., 2005). Na presença de prematuridade, a instabilidade da repolarização ventricular desempenha um papel importante na influência sobre os mecanismos desencadeadores de arritmias (CHEN et al., 2011).

Um estudo em 2017 que analisou 167 cães portadores de DMVM objetivou avaliar a instabilidade do intervalo QT bem como sua relação com a arritmogênese nestes pacientes. Dentre os indicadores analisados - QT médio (QTa), variância do QT (QTv), instabilidade total (TI), instabilidade a curto prazo (STI) e instabilidade a longo prazo (LTI) - , todos, exceto LTI e QTv apresentaram-se como fatores prognósticos, demonstrando assim que a evolução da doença levou ao aumento da duração bem como instabilidade do intervalo QT, podendo levar tais pacientes a apresentarem maior predisposição a arritmias, especialmente arritmias ventriculares como taquiarritmias por reentrada, e, fibrilação ventricular. Tal predisposição decorre do aumento de instabilidade da membrana celular, aumento do tônus simpático, maiores oportunidades de despolarizações precoces e miocárdio ventricular despolarizado, ainda que em sua fase de relaxamento (BRÜLER et al., 2018).

## **2.5. ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

O sistema nervoso autônomo compreende o sistema nervoso simpático e parassimpático, sendo os efeitos simpáticos correspondentes a mecanismos de defesa e resposta a estímulos de estresse, ao passo que efeitos parassimpáticos se relacionam a funções de reserva de energia (TARALOV; TERZIYSKI; KOSTIANEV, 2015). À oscilação entre os batimentos cardíacos denomina-se variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em decorrência da atuação autonômica sobre a atividade cardíaca (LOPES et al., 2013).

Aumentos de atividade simpática resultam em aumento da frequência cardíaca, ao passo que o aumento da atividade parassimpática causa sua desaceleração. Desde modo, sua análise permite avaliar o “*status*” autonômico (ACHARYA et al., 2006), e estará reduzida também em doenças

cardíacas e insuficiência cardíaca, como reflexo do aumento do tônus simpático em detrimento do parassimpático (OLIVEIRA et al., 2012).

Além do sistema cardiovascular, a redução da VFC pode ser preditora de outras doenças e/ou eventos adversos (LOPES et al., 2013). Um exemplo de sua aplicabilidade inclui a avaliação e manejo da dor, conforme observado em um estudo com pacientes humanos que observou diferenças na avaliação do sistema nervoso autônomo por meio da VFC em pacientes com e sem dor lombar (HAUTALA; KARPPINEN; SEPPANEN, 2016). Em um estudo recente que avaliou cães hígidos, foi possível observar uma redução dos parâmetros da VFC por redução da estimulação parassimpática em animais idosos e, em contraste, um aumento do tônus simpático em cães jovens devido a aumento da estimulação simpática, demonstrando assim o equilíbrio simpátovagal em vários momentos da vida (MARTINELLO et al., 2022).

Em 1996 um estudo demonstrou eficácia da VFC na avaliação de cães portadores de degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM), auxiliando na diferenciação entre cães compensados e descompensados (HÄGGSTRÖM et. al., 1996). Mais recentemente, em 2012, um estudo em cães observou uma queda da VFC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) secundária à degeneração mixomatosa da valva mitral, em relação a cães hígidos (OLIVEIRA et al., 2012).

Outro estudo, em 2017, demonstrou alterações da VFC em cães com síndrome do nó sinusal doente, bem como em portadores de degeneração mixomatosa da valva mitral. Cães portadores da síndrome do nó sinusal doente apresentaram elevação da VFC se comparados a cães saudáveis. Cães portadores de degeneração mitral, por sua vez, apresentaram redução da VFC, correspondendo a menor tônus parassimpático. (BOGUCKI; NOSZCZYK-NOWAK, 2017).

Para análise da VFC é possível, além da utilização do eletrocardiograma, o uso de conversores analógicos e frequencímetros cardíacos (LOPES et al., 2013).

A mensuração da VFC é possível por meio de índices lineares (do domínio do tempo e da frequência) e não lineares (VANDERLEI et al., 2009). Análises do domínio do tempo são obtidas utilizando-se intervalos de despolarizações ventriculares ou a frequência cardíaca em períodos de tempo

determinados. Destes, obtêm-se os intervalos de despolarização normais (NN ou RR), a partir dos quais serão realizadas mensurações. Tais intervalos são oriundos de despolarizações sinusais. Em contrapartida, as análises do domínio da frequência utilizam-se da densidade de potência espectral para compreender como a variabilidade se distribui em uma função de frequência. Há correlação entre os parâmetros de avaliação do domínio do tempo e frequência, todavia, o primeiro é preferível para análises a longo prazo ao passo que às análises espectrais são utilizadas em situações controladas (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013).

### 2.5.1. ANÁLISES DO DOMÍNIO DO TEMPO

As análises estatísticas de domínio do tempo são realizadas sobre séries de intervalos RR (despolarizações ventriculares), registrados em um período de tempo (Figura 4). Sobre estes, podem ser obtidos índices estatísticos e métodos geométricos (VANDERLEI et al., 2009). São índices estatísticos o desvio padrão dos intervalos RR (SDNN), desvio padrão das médias dos intervalos RR registrados em períodos curtos (SDANN), média do desvio padrão dos intervalos RR registrados em períodos curtos (SDNNi), raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre RR consecutivos (rMSSD), número de diferenças de intervalos de RR consecutivos maiores que 50 milissegundos (NN50) e divisão do NN50 pelo número total de intervalos RR (pNN50) (*Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996*),(VANDERLEI et al., 2009).

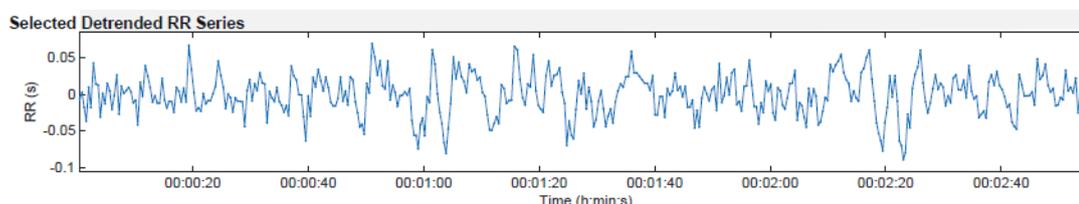


Figura 4. Tacograma de animal portador de DMVM em estágio B2 (Fonte: Arquivo pessoal - Serviço de Cardiologia Veterinária FMVZ Unesp Botucatu).

O SDNN é o parâmetro mais utilizado para avaliação da VFC (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013), e consiste em uma representação da atividade do sistema nervoso autônomo, refletindo-a diretamente. A atividade parassimpática, por sua vez, é representada pelo rMSSD e pNN50 (TARALOV; TERZIYSKI; KOSTIANEV, 2015), (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013). Deste modo, pNN50 e RMSSD avaliam redução da atividade vagal, ao passo que SDNN e SDANN avaliam alterações no tônus simpático (XHYHERI et al., 2012).

Uma das formas de se interpretar valores de VFC nos domínios do tempo consiste na plotagem de Poincaré (Plot de Poicaré) (Figura 5), um método geométrico (VANDERLEI et al., 2009). A plotagem utiliza-se de mensurações R-R dispostas em eixo X e Y (horizontal e vertical, respectivamente), no qual cada ponto é estabelecido por uma medida localizada em X, e pela medida seguinte localizada em Y. Deste modo permite-se observar visualmente a dispersão dos intervalos, que podem ser classificados em formas como “torpedo”, figuras complexas/parabólicas e forma de “cometa”, sendo esta última o formato de uma distribuição normal (CATAI et al., 2020).

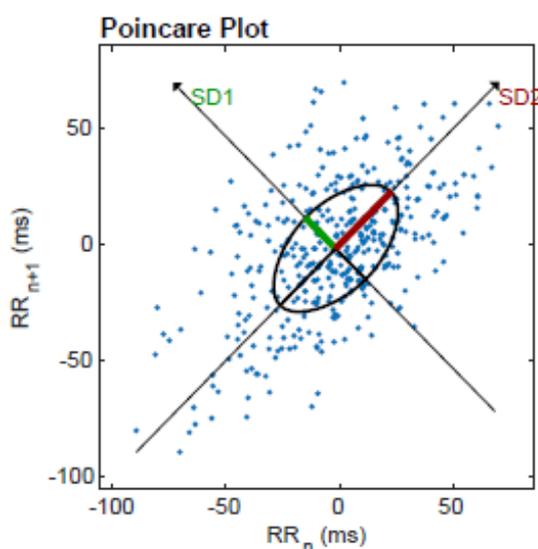


Figura 5. Plot de Poincaré de animal portador de DMVM em estágio B2 (Fonte: Arquivo pessoal - Serviço de Cardiologia Veterinária FMVZ Unesp Botucatu).

Recentemente um software foi desenvolvido para a análise da VFC na Medicina Veterinária. O software, denominado “*The Next Heartbeat*” foi desenvolvido pela Universidade de Cornell e permite a observação bidimensional e tridimensional de plots de Poincaré elaborados a partir do programa, fornecendo maior praticidade e compreensão das análises (Figura 6). O conteúdo está disponível online, sendo permitida a análise de sequências de batimentos, fornecendo gráficos de dispersão tridimensionais, tacogramas e comparações entre pacientes, ou momentos de registro (Disponível em: <https://www.thenextheartbeat.com>).

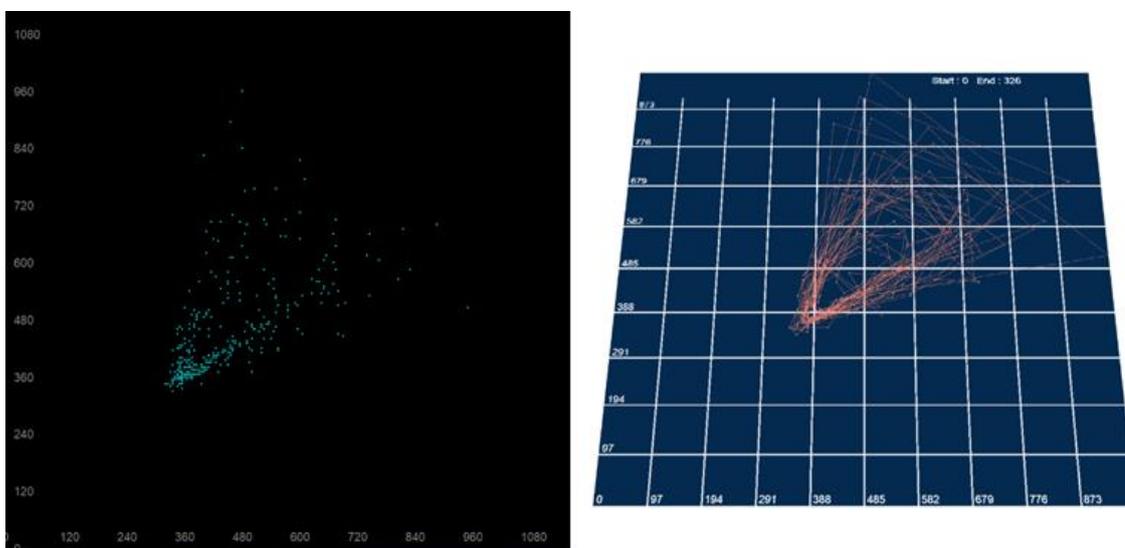


Figura 6. Gráfico de dispersão de paciente portador de DMVM em estágio B2 (azul) (Fonte: Dados pessoais processados em software The Next Heartbeat).

### 2.5.2. ANÁLISES DO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA

A análise do domínio da frequência também pode ser utilizada para avaliar a VFC, sendo a densidade de potência espectral (PSD) a ferramenta mais utilizada (VANDERLEI et al., 2009).

A forma mais comum de obtenção dos índices espectrais é por meio da transformação de Fourier, que decompõe as informações obtidas no domínio do tempo em domínio da frequência (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013).

Existem componentes espectrais de alta frequência (HF), baixa frequência (LF) e muito baixa frequência (VLF) em gravações curtas (de 2 a 5 minutos), e ultrabaixa frequência (ULF) em gravações maiores (24 horas) (*Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*, 1996).

O componente de frequência (HF) está associado à atuação vagal sobre o coração, e é influenciado pela respiração. A avaliação da LF, por sua vez, pode ser considerada como atividade simpática e/ou um conjunto de atividades simpática e vagal (XHYHERI et al., 2012), além de se correlacionar à sensibilidade barorreflexa (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013). A razão entre ambas, LF/HF, representaria portanto a relação entre sensibilidade barorreflexa e modulação parassimpática (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013).

### **3. HIPÓTESE:**

Em função do remodelamento cardíaco presente no estágio B2 da DMVM que predispõe a lesões e fibrose tecidual (formação de substratos propensos ao desenvolvimento de arritmias), bem como início do desequilíbrio simpático e parassimpático, cães em estágio B2 apresentam maiores valores de dispersão de onda P, dispersão do intervalo QT, instabilidade do intervalo QT bem como menor variabilidade da frequência cardíaca quando comparados a cães em estágio B1.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVOS GERAIS**

- Avaliar a predisposição e ocorrência de arritmias em portadores de DMVM assintomáticos em estágios B1 e B2;

- Avaliar o tônus simpático e parassimpático por meio da análise da VFC em pacientes com e sem remodelamento de câmaras cardíacas esquerdas;

- Avaliar se a presença de mudanças nos marcadores de arritmogênese entre pacientes portadores de DMVM assintomáticos em estágios B1 e B2

são acompanhadas por alterações na VFC, e se é possível estabelecer correlação entre ambas.

- Avaliar se as alterações estruturais que sugerem o início de terapia para portadores de DMVM no estágio B2 da doença são acompanhadas por alterações no status autonômico e eletrofisiológico.

## **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar os marcadores de arritmogênese dispersão de onda P, dispersão do intervalo QT e instabilidade do intervalo QT em associação com a análise da VFC em cães portadores de DMVM em estágios B1 e B2 da doença, por meio dos parâmetros dP (Pmax-Pmin), dQT (QTmax-QTmin), QTa (média do QT), QTv (variância do QT), TI (instabilidade total), STI (instabilidade a curto-prazo), LTI (instabilidade a longo prazo), SDNN, rMSSD e pNN50 (avaliação da VFC nos domínios do tempo), e VLF, LF, HF e razão LF/HF (avaliação da VFC nos domínios da frequência).

## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1. LOCAL**

O estudo foi conduzido de forma retrospectiva por meio dos dados de prontuários obtidos no Serviço de Cardiologia Veterinária do Departamento de Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), campus Botucatu no período de 2019 a 2022, sendo conduzido segundo as normas de bem-estar animal, após aprovação do protocolo pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA (protocolo 0165/2021).

### **5.2. ANIMAIS**

O estudo foi conduzido de forma retrospectiva por meio dos dados obtidos dos prontuários, no qual foram selecionados 60 cães portadores de DMVM de ambos os sexos (53,33% fêmeas e 46,67% machos), de idades

entre 1,8 a 17 anos. O grupo contemplou cães sem raça definida (SRD) (43,33%) e cães de raça definida (56,67%), sendo estes compostos por cães da raça poodle (20,59%), dachshund (17,64%), yorkshire terrier (11,76%), lhasa apso (11,76%), pinscher (8,82%), schnauzer (5,88%), shih-tzu (5,88%), maltês (5,88%), jack russel terrier (2,94%), australian cattle dog (2,94%), basset hound (2,94%) e labrador (2,94%).

Os cães inclusos no estudo contemplaram dois grupos. Cães portadores de DMVM em estágio B1 (30 cães) e pacientes portadores DMVM em estágio B2 (30 cães) foram classificados conforme os critérios das diretrizes do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM) em 2018 (alterações ecocardiográficas compatíveis com DMVM, sopro sistólico em foco mitral  $\geq$  III/VI, relação átrio esquerdo/aorta  $\geq$ 1,6 e diâmetro diastólico normatizado do ventrículo esquerdo  $\geq$ 1,7). Ambos os grupos contemplaram cães submetidos a exame clínico, ecocardiográfico e eletrocardiográfico, além de anamnese, avaliação de escore corporal, turgor cutâneo, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, palpação de linfonodos, palpação abdominal, ausculta cardiorrespiratória, contagem de frequência cardíaca, frequência respiratória, mensuração de temperatura corporal e mensuração de pressão arterial sistêmica. Em relação à administração medicamentosa, nenhum dos grupos fazia uso de terapêutica cardiovascular voltada para o tratamento de DMVM.

Os animais incluídos no estudo foram atendidos no Serviço de Cardiologia Veterinária por meio de encaminhamento de médico veterinário para avaliação cardiológica/interconsulta, realização de avaliação pré-anestésica e acompanhamento cardiológico.

### **5.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

**Critérios de inclusão adotados exclusivamente para o grupo de cães portadores de DMVM estágio B1:**

- Presença de degeneração valvar mitral diagnosticada por exame ecocardiográfico, sem remodelamento cardíaco ou que não contemplassem, de forma simultânea relação AE/AO  $\geq$  1,6 e diâmetro diastólico normatizado do ventrículo esquerdo  $\geq$  1,7, e sem sinais clínicos de ICC.

### **Critérios de inclusão adotados exclusivamente para o grupo de cães portadores de DMVM estágio B2:**

- Presença de degeneração valvar mitral diagnosticada por exame ecocardiográfico com remodelamento cardíaco que apresentassem simultaneamente relação AE/AO  $\geq 1,6$  e diâmetro diastólico normatizado do ventrículo esquerdo  $\geq 1,7$ , sem, contudo, apresentarem alterações ecocardiográficas que sugerissem insuficiência cardíaca congestiva e sem sinais clínicos de ICC.

### **5.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram estabelecidos como critérios de exclusão pacientes em estado terminal, pacientes com DMVM em estágio C (em insuficiência cardíaca) ou D (insuficientes cardíacos refratários ao tratamento), pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, cardiopatias congênitas, síndrome do nó sinusal doente, miocardites, doenças infectocontagiosas, uso de medicações vasoativas e/ou sedativos na ocasião da coleta de dados, presença de azotemia em níveis acima de moderados (creatinina sérica  $>2,8$  segundo classificação IRIS).

### **5.3. EQUIPAMENTOS**

Os dados dos cães participantes do estudo foram obtidos por exames realizados previamente (estudo retrospectivo) em aparelho Logiq V5 Expert Vet (Logiq V5 Expert Vet®, GE Healthcare, São Paulo, Brasil), radiografia digital com acesso em software Synapse e aparelho eletrocardiógrafo veterinário TEB de 6 derivações (TEB ECG-PC VET®, Brazilian Electronic Technology, São Paulo, Brasil).

Os dados clínicos dos animais foram avaliados conforme as informações dispostas nos prontuários. A mensuração dos intervalos eletrocardiográficos para o presente estudo foi repetida, sendo realizada manualmente por único examinador. Os dados coletados por eletrocardiograma de curto prazo para análise da VFC foram processados em software Kubios HRV Standart (Kubios

HRV 3.1, Kubios, Kuopio, Finland). Após processamento foram realizadas as análises nos domínios do tempo (SDNN, rMSSD e pNN50), da frequência (LF, HF, razão LF/HF), e obtidos os índices de média dos intervalos RR (Mean RR) e da frequência cardíaca (Mean HR).

#### **5.4. MOMENTOS DE ANÁLISE**

A coleta e análise de dados foi realizada em etapa única, por único avaliador.

#### **5.5. EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL**

Os exames eletrocardiográficos contemplados para análise foram registrados em períodos de três a cinco minutos com aparelho eletrocardiógrafo veterinário de seis derivações simultâneas (TEB ECG-PC VET®, Brazilian Electronic Technology) (registrando DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) em velocidade 25 mm/s e calibração N (1mm correspondendo a 0,1mV), com eletrodos tipo “boca de jacaré” embebidos em solução alcoólica 70%, com o animal posicionado em decúbito lateral direito sobre mesa de inox com cobertura emborrachada.

Todos os exames eletrocardiográficos foram reanalisados por único avaliador, a fim de se manter a padronização das análises.

#### **5.6. EXAME ECOCARDIOGRÁFICO**

Os exames ecocardiográficos foram realizados nas dependências do Hospital Veterinário da FMVZ – Unesp Botucatu, por membro da equipe de pós graduandos e/ou docente do Serviço de Cardiologia Veterinária da FMVZ – Unesp, Botucatu em aparelho ultrassonográfico veterinário (Logiq V5 Expert Vet® GE Healthcare), com transdutores 6S e 3S (à escolha do examinador), uso de gel ultrassonográfico, com animal em decúbito lateral esquerdo e direito, sobre mesa acolchoada adaptada para realização de exame ecocardiográfico.

## **5.7. EXAME RADIOGRÁFICO**

Os exames radiográficos do tórax foram realizados em duas projeções (latero-lateral e ventrodorsal) em aparelho digital GE modelo BRIVO - DRF para análise em software Synapse, laudado por médico veterinário residente do Serviço de Diagnóstico por Imagem da FMVZ – Unesp, Botucatu.

## **5.8. EXAMES LABORATORIAIS**

Os pacientes que possuíam em seus prontuários exames laboratoriais realizados nas dependências do HV-Unesp por médico veterinário residente do Serviço de Laboratório Clínico, foram analisados e utilizados como informações complementares aos critérios de exclusão

## **5.9. MENSURAÇÕES DE DISPERSÃO DE ONDA P, DISPERSÃO DE INTERVALO QT, INSTABILIDADE DO INTERVALO QT E VFC**

As mensurações da dispersão de onda P (dP) foram obtidas de cada uma das seis derivações eletrocardiográficas registradas (D1, D2, D3, aVR, aVL e aVF), sendo a distância entre o início da onda P e o seu término, registradas em milissegundos. Para cada animal, as durações máxima e mínima (Pmax e Pmin) foram obtidas, e a dP calculada através da fórmula  $dP = P_{max} - P_{min}$ .

As medidas de dispersão do intervalo QT (dQT) foram obtidas de cada uma das seis derivações eletrocardiográficas registradas (D1, D2, D3, aVR, aVL e aVF), sendo a distância entre seu início e término registrado em milissegundos. Para cada animal, as durações máxima e mínima (QTmax e QTmin) foram obtidas, e a dQT calculada através da fórmula  $dQT = QT_{max} - QT_{min}$ .

As mensurações de QT foram corrigidas (QTc) com auxílio do software TEB ECG-PC VET®. A partir das mensurações prévias, foram realizados os cálculos dos centros de gravidade e centros de gravidade rotacionados e, em

sequência, QTa, QTv, TI, LTI e STI foram obtidos segundo modelo proposto por Van der Linde (2005):

$$cg(x) = \sum_{i=m}^{m+49} (QT_i)/50$$

$$cg(y) = \sum_{i=m+1}^{m+50} (QT_i)/50$$

$$Rcg(x) = (\cos \theta \times cg(x)) - (\sin \theta \times cg(y))$$

$$Rcg(y) = (\sin \theta \times cg(x)) - (\cos \theta \times cg(y))$$

em que  $\theta = \frac{\pi}{4}$

$$TI_n = \sqrt{((cg(x) - QT_n)^2 + (cg(y) - QT_{n+1})^2)}$$

$$TI = M(TI_n)$$

$$LTI_n = [Rcg(x) - ((\cos \theta \times QT_{n+1}) - (\sin \theta \times QT_n))]$$

$$LTI = M(LTI_n)$$

$$STI_n = [Rcg(y) - ((\sin \theta \times QT_{n+1}) - (\cos \theta \times QT_n))]$$

$$STI = M(STI_n)$$

- **n**: Número de um batimento entre 1 e 50
- **m**: Primeiro batimento de um trecho selecionado
- **cg(x)**: Coordenada x do centro de gravidade
- **cg(y)**: Coordenada y do centro de gravidade
- **M**: Mediana
- $\theta = \frac{\pi}{4}$

As mensurações da VFC foram obtidas por meio da contagem manual de intervalos RR (em milissegundos) na derivação D2, em trechos de três minutos de duração em aparelho TEB ECG-PC VET®, sendo posteriormente tabulados em Microsoft Excel e transferidos para software Kubios. Os dados foram processados pelo software originando os tacogramas, gráficos de dispersão e de frequência para análise e obtenção dos índices de SDNN, rMSSD, pNN50, LF, HF e LF/HF.

## **5.10. DELINEAMENTO ESTATÍSTICO**

### **5.10.1. ESCOLHA DO N AMOSTRAL**

No presente estudo foram utilizados dados de 60 cães, divididos em dois grupos de 30 cães. Para cálculo do N amostral foi utilizado como base os estudos de Alfonso et al. (2020) (30 cães), Nowak et al. (2011) (88 cães) e Brüler et al. (2018) (167 cães).

O objetivo visou a comparação da dispersão de onda P, dispersão do intervalo QT, instabilidade do intervalo QT e análise da VFC entre os dois grupos distintos de animais (portadores de DMVM em estágio B1 e B2).

### **5.10.2. TESTES ESTATÍSTICOS**

A suposição de normalidade da distribuição das variáveis dos grupos de cães portadores de DMVM em estágio B1 e em estágio B2 foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. Na comparação entre os grupos B1 e B2, para as variáveis nas quais a suposição de normalidade foi atendida utilizou-se o teste T para amostras independentes. Para as variáveis nas quais a suposição de normalidade não foi atendida, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O valor de p menor do que 0,05 indica diferença significativa entre os grupos.

## **CAPÍTULO II**

### **Trabalho Científico**

**Normas da Revista  
Topics in Companion  
Animal Medicine**

[https://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws\\_home/714001?generatepdf=true](https://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/714001?generatepdf=true)

ESTUDO DO PERFIL ARRITMOGÊNICO EM CÃES COM DOENÇA  
DEGENERATIVA MIXOMATOSA VALVAR MITRAL EM ESTÁGIOS  
B1 E B2

Beatriz Almeida Santos<sup>a</sup>, Jaqueline Valença Corrêa<sup>a</sup>, Carolina Dragone Latini<sup>a</sup>,  
Miriam Harumi Tsunemi<sup>b</sup>, Angélica Alfonso<sup>a</sup>, Simone Biagio Chiacchio<sup>a</sup>, Luiz  
Henrique de Araújo Machado<sup>a</sup>, Maria Lucia Gomes Lourenço<sup>a\*</sup>.

a São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil.

b São Paulo State University (Unesp), Institute of Biosciences, Botucatu, São Paulo, Brazil.

\*Maria Lucia Gomes Lourenço

Corresponding author

**email:** maria-lucia.lourenco@unesp.br

**Permanent address:** Professor Dr. Walter Mauricio Corrêa Street, Botucatu - SP, 18618-681.

## RESUMO

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a cardiopatia de maior prevalência na espécie canina. O presente estudo objetivou comparar o perfil arritmogênico e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de cães portadores de DMVM nos estágios B1 e B2. Foram analisados traçados eletrocardiográficos, exames radiográficos e prontuários de 60 cães de diferentes raças e idades, sendo avaliados parâmetros de VFC, dispersão de onda P, dispersão do intervalo QT e instabilidade do intervalo QT. Os resultados demonstraram aumento significativo no grupo B2 ( $p < 0,05$ ) nos parâmetros de duração máxima e mínima de onda P ( $P_{max}$  e  $P_{min}$ ) e instabilidade a curto prazo (STI). Não foi observada diferença estatística entre os parâmetros de VFC, dispersão de onda P e intervalo QT. Os achados demonstraram que o remodelamento cardíaco presente no estágio B2 não foi capaz de alterar significativamente o equilíbrio simpátovagal, apresentado pouca interferência sobre a predisposição a arritmias em cães portadores de DMVM. Em função da heterogeneidade presente no estágio B2, que contempla desde cães no início do remodelamento até cães prestes a apresentar ICC, com diferentes tamanhos de câmaras cardíacas e status hemodinâmicos, mais estudos se fazem necessários para a subclassificação de pacientes e determinação precisa do momento de início da ocorrência do desequilíbrio simpátovagal e predisposição a eventos arrítmicos amplamente descritos no estágio C.

**Palavras-chave:** Endocardiose mitral, valvopatia, arritmologia, eletrofisiologia canina, equilíbrio simpátovagal, remodelamento cardíaco.

## ABSTRACT

Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most prevalent cardiac disease in the canine species. This study aimed to compare the arrhythmogenic profile and heart rate variability (HRV) of dogs with MMVD in stages B1 and B2. Electrocardiographic tracings, radiographic exams and medical records of 60 dogs of various breeds and ages were analyzed, and parameters of HRV, P wave dispersion, QT interval dispersion and QT interval instability were obtained. The results showed significantly increased values in group B2 ( $p < 0,05$ ) in the parameters of P wave maximum and minimum duration (Pmax and Pmin) and short-term instability (STI). No significant difference was observed in HRV parameters, P wave dispersion or QT interval dispersion. The findings showed that cardiac remodeling present in the B2 stage was not able to significantly alter the sympathovagal balance, showing little interference with the predisposition of arrhythmias in dogs with MMVD. Due to the great heterogeneity present in B2 stage, which includes dogs at the beginning of cardiac remodeling to dogs about to present CHF, with different sizes of cardiac chambers and hemodynamic status, further studies are required to subclassify those patients and precisely determine the emergence of the sympathovagal imbalance and predisposition of arrhythmias, both widely described in stage C of the disease.

**Key words:** Mitral endocardiosis, valvulopathy, arrhythmology, canine electrophysiology, sympathovagal balance, cardiac remodeling.

## INTRODUÇÃO

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é uma doença crônica adquirida que acomete entre 30 e 70 % da população de cães acima de 10 anos, sendo a cardiopatia de maior prevalência na espécie <sup>1</sup>. Em graus leves, a DMVM pode se comportar como uma doença benigna ao longo da vida do animal <sup>2</sup>. A degeneração progressiva, contudo, leva a uma insuficiência do aparato valvar e conseqüente sobrecarga de volume que promove, com o tempo, ativação dos mecanismos neuroendócrinos

compensatórios, tônus simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>3</sup>, além de lesões como a fibrose tecidual, que promove a formação de substratos ao desenvolvimento de arritmias<sup>4</sup>.

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) permite a análise do equilíbrio entre sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático<sup>5</sup>. A dispersão de onda P no eletrocardiograma é utilizada como um marcador de arritmias supraventriculares<sup>6</sup>, ao passo que a dispersão e instabilidade do intervalo QT atuam como marcadores de arritmias ventriculares<sup>7</sup>.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é avaliada nos domínios do tempo e da frequência. Dentre as análises do domínio do tempo que avaliam o tônus simpático consta o desvio padrão dos intervalos RR (SDNN). Em relação ao tônus parassimpático, consta a raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre RR consecutivos (rMSSD) e divisão do NN50, número de diferenças de intervalos de RR consecutivos maiores que 50 milissegundos, pelo número total de intervalos RR (pNN50)<sup>8</sup>. Em relação aos domínios da frequência, por sua vez, o componente de alta frequência (HF) está associado à atuação vagal sobre o coração, baixa frequência (LF) está relacionada à atividade simpática e a relação entre ambas é analisada pela razão LF/HF<sup>9</sup>. Os parâmetros de instabilidade do QT são demonstrados por meio de um gráfico de dispersão, sendo a instabilidade de curto prazo (STI) demonstrada por meio de mensurações de largura, a instabilidade de longo prazo (LTI) por meio das mensurações de comprimento, e a instabilidade total (TI) se relaciona com ambas as medidas<sup>10</sup>.

Em função das alterações miocárdicas estruturais e redução da VFC em cães portadores de DMVM predispõem à ocorrência de arritmias, o presente estudo tem como objetivo a comparação associada dos marcadores de arritmogênese de dispersão de onda P e de intervalo QT, instabilidade do intervalo QT e análise da VFC em cães com DMVM assintomáticos sem remodelamento cardíaco (estágio B1) e com remodelamento cardíaco (estágio B2), com a finalidade de avaliar se as alterações cardíacas estruturais, na ausência de insuficiência cardíaca, são capazes de predispor à ocorrência arritmias, distúrbios de condução e aumento da estimulação simpática como observado em cães portadores de ICC.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido de forma retrospectiva por meio dos dados obtidos dos prontuários, no qual foram avaliados 60 cães portadores de DMVM de ambos os sexos, diferentes raças e idades entre 1,8 a 17 anos, sendo selecionados 30 cães em estágio B1 e 30 cães em estágio B2. Ambos os grupos foram classificados conforme os critérios das diretrizes do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM) em 2018 <sup>11</sup> (alterações ecocardiográficas compatíveis com DMVM, sopro sistólico em foco mitral  $\geq$  III/VI, relação átrio esquerdo/aorta  $\geq$ 1,6 e diâmetro diastólico normatizado do ventrículo esquerdo  $\geq$ 1,7). Ambos os grupos contemplaram cães submetidos à anamnese, exame clínico, exame ecocardiográfico e eletrocardiográfico, sendo este último reanalisado por único avaliador a fim de se manter a padronização. Em relação à administração medicamentosa, nenhum dos grupos fazia uso de terapêutica cardiovascular voltada para o tratamento de DMVM.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão pacientes em estado terminal, pacientes portadores de DMVM em estágio C ou D, pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, cardiopatias congênitas, síndrome do nó sinusal doente, miocardite, doenças infectocontagiosas, uso de medicações vasoativas e/ou sedativos na ocasião da coleta de dados, presença de azotemia em níveis acima de moderados (creatinina sérica  $>$ 2,8, segundo classificação IRIS).

A mensuração dos intervalos eletrocardiográficos foi repetida manualmente por único examinador, a fim de padronizar a avaliação, em trechos de curta duração (3 minutos). Os dados coletados por eletrocardiograma de curto prazo para análise da VFC foram processados em software Kubios HRV Standart (Kubios HRV 3.1, Kubios, Kuopio, Finland). Após processamento foram realizadas as análises nos domínios do tempo (SDNN, rMSSD e pNN50), da frequência (LF, HF, razão LF/HF), e obtidos os índices de média dos intervalos RR (Mean RR) e da frequência cardíaca (Mean HR). As mensurações da dispersão de onda P (dP) e de intervalo QT (dQT) foram obtidas de cada uma das seis derivações eletrocardiográficas registradas (D1, D2, D3, aVR, aVL e aVF). Para cada animal, as durações

máxima e mínima (Pmax, Pmin, QTmax e QTmin) foram obtidas, e a dispersão calculada através da fórmula  $d = max-min$ .

As mensurações de QT foram corrigidas (QTc) com auxílio do software TEB ECG-PC VET®. A partir das mensurações prévias, foram realizados os cálculos dos centros de gravidade e centros de gravidade rotacionados e, em sequência, média do QT (QTa), variância do QT (QTv), instabilidade total (TI), instabilidade a longo prazo (LTI) e instabilidade a curto prazo (STI) foram obtidos segundo modelo proposto por Van der Linde (2005) <sup>10</sup>, de acordo com as seguintes fórmulas:

$$cg(x) = \sum_{i=m}^{m+49} (QT_i)/50$$

$$cg(y) = \sum_{i=m+1}^{m+50} (QT_i)/50$$

$$Rcg(x) = (\cos \theta \times cg(x)) - (\sin \theta \times cg(y))$$

$$Rcg(y) = (\sin \theta \times cg(x)) - (\cos \theta \times cg(y))$$

em que  $\theta = \frac{\pi}{4}$

$$TI_n = \sqrt{((cg(x) - QT_n)^2 + (cg(y) - QT_{n+1})^2)}$$

$$TI = M(TI_n)$$

$$LTI_n = [Rcg(x) - ((\cos \theta \times QT_{n+1}) - (\sin \theta \times QT_n))]$$

$$LTI = M(LTI_n)$$

$$STI_n = [Rcg(y) - ((\sin \theta \times QT_{n+1}) - (\cos \theta \times QT_n))]$$

$$STI = M(STI_n)$$

- $n$ : Número de um batimento entre 1 e 50
- $m$ : Primeiro batimento de um trecho selecionado
- $cg(x)$ : Coordenada x do centro de gravidade
- $cg(y)$ : Coordenada y do centro de gravidade
- $M$ : Mediana
- $\theta = \frac{\pi}{4}$

As mensurações da VFC foram obtidas por meio da contagem manual de intervalos RR (em milissegundos) na derivação D2, em trechos de 3 minutos de duração em aparelho TEB ECG-PC VET®, sendo posteriormente tabulados em Microsoft Excel e transferidos para software Kubios. Os dados foram processados pelo software originando os tacogramas, gráficos de dispersão e de frequência para análise e obtenção dos índices de SDNN, rMSSD, pNN50, LF, HF e LF/HF.

A suposição de normalidade da distribuição das variáveis dos grupos de cães portadores de DMVM estágio B1 e em estágio B2 foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. Na comparação entre os grupos B1 e B2, para as variáveis nas quais a suposição de normalidade foi atendida utilizou-se o teste T para amostras independentes. Para as variáveis nas quais a suposição de normalidade não foi atendida, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O valor de p menor do que 0,05 indica diferença significativa entre os grupos.

## RESULTADOS

A população do estudo foi composta por 60 animais de diferentes raças, e ambos os sexos (63,3% fêmeas e 36,7% machos no grupo B1, e 43,3% fêmeas e 56,7% machos no grupo B2). Não houve diferença estatística significativa entre as idades dos grupos (Tabela 1).

**Tabela 1 - Caracterização dos grupos**

VARIÁVEIS	B1	B2
MÉDIA IDADE ESTIMADA (anos)	10,5	11,6
MACHOS	11 (36,67%)	17 (56,67%)
FÊMEAS	19 (63,33%)	13 (43,33%)

As médias das mensurações de duração máxima e mínima da onda P (Pmax e Pmin) e dispersão de onda P (dP) foram maiores no grupo B2 em relação ao B1, todavia, a diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) foi observada somente nos parâmetros de duração mínima e máxima de onda P (Pmin e Pmax). Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os parâmetros de dispersão do intervalo QT. Em relação às mensurações de dispersão do QT, embora o grupo B2 tenha apresentado maiores médias de QTmax e QTmin, estatisticamente, não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 3).

Com exceção da média e mediana dos valores de LTI calculado com os valores de QT não corrigido, todas as médias e medianas das mensurações relativas aos parâmetros de instabilidade do intervalo QT foram maiores no grupo B2 em relação ao grupo B1. Contudo, a diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) foi observada somente nos parâmetros STI realizado com mensurações de QT não corrigido (Figuras 7 e 8, Tabelas 2, 3 e 4).

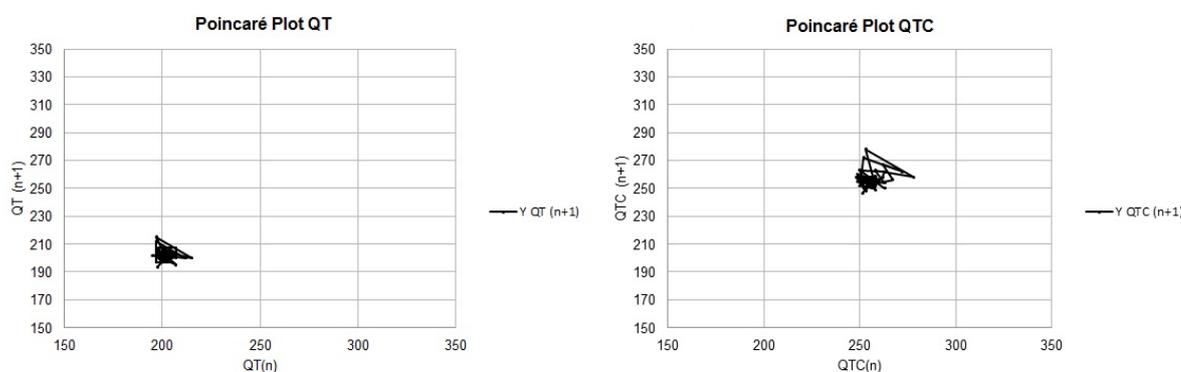


Figura 7 – Gráficos de dispersão – Paciente B1

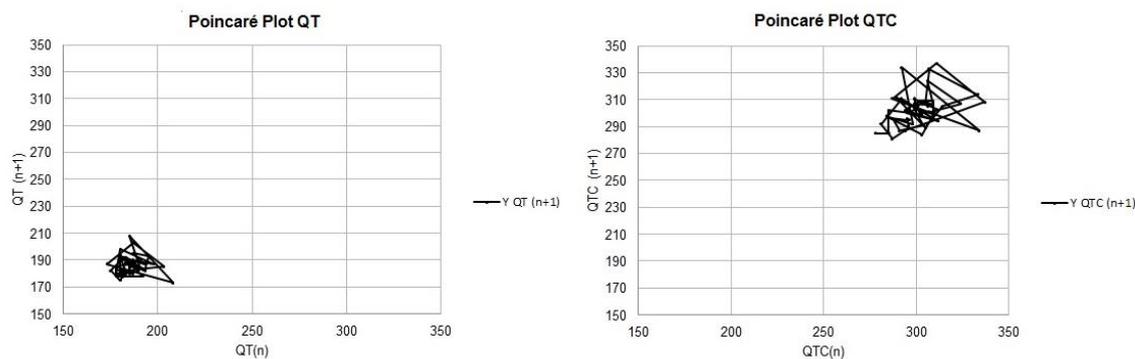


Figura 8 – Gráficos de dispersão – Paciente B2

Em relação aos parâmetros de VFC, as médias e medianas de RR foram maiores no grupo B1 em relação ao grupo B2, ao passo que, conseqüentemente, os valores de FC foram inversamente proporcionais. As médias e medianas dos valores de SDNN e pNN50 foram superiores no grupo B1 em relação ao grupo B2. Em relação ao parâmetro rMSSD a média foi maior no grupo B1 ao passo que a mediana foi maior no grupo B2. Em relação aos parâmetros no domínio da frequência, as médias e medianas dos valores de LF e da razão LF/HF foram mais elevadas no grupo B2, ao passo que os valores de HF foram maiores no grupo B1. Apesar das discrepâncias nos valores das médias e medianas não foi possível observar diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) entre os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos (Tabela 4).

**Tabela 2 – Índices de dispersão de onda P e intervalo QT**

PARÂMETROS	B1			B2			VALOR P
	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MEDIANA	
<b>P max</b>	55,467	4,754	55,000	59,033	6,071	60,000	0,0140*
<b>P min</b>	41,333	5,665	42,000	44,533	5,144	47,000	0,0256*
<b>dP</b>	14,133	6,761	12,000	14,500	5,758	13,000	0,5280
<b>QT max</b>	199,633	18,485	200,000	203,600	17,622	201,000	0,3984
<b>QT min</b>	183,433	18,833	189,000	187,433	19,105	187,000	0,4175
<b>dQT</b>	16,200	10,142	12,500	16,167	5,718	16,000	0,3766

P max (duração máxima da onda P), P min (duração mínima da onda P), dP (dispersão de onda P), QT max (duração máxima do intervalo QT), QT min (duração mínima do intervalo QT), dQT (dispersão do intervalo QT), \* = Valor de P <0,05 (teste T).

**Tabela 3 – Análise da Instabilidade do intervalo QT**

PARÂMETROS	B1			B2			VALOR P
	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MEDIANA	
<b>QTa</b>	189,332	16,273	185,600	190,017	15,947	189,260	0,8698
<b>QTV</b>	15,713	14,460	12,730	32,999	61,718	14,920	0,3581
<b>TI</b>	6,599	1,307	6,300	7,341	2,592	6,620	0,3219
<b>LTI</b>	5,577	0,945	5,450	5,560	1,221	5,450	0,6151
<b>STI</b>	2,162	1,033	2,115	3,103	2,507	2,205	0,0473*
<b>QTCa</b>	271,354	18,287	267,180	275,580	19,760	274,910	0,3935
<b>QTCv</b>	169,561	130,026	129,810	202,236	147,403	201,835	0,4232
<b>TIC</b>	15,408	5,291	14,125	16,221	6,015	15,620	0,5801
<b>LTI C</b>	11,470	3,576	10,850	12,187	4,262	11,770	0,6865
<b>STI C</b>	6,167	3,511	5,510	6,827	3,812	5,795	0,5444

QTa (média dos intervalos QT), QTV (variância dos intervalos QT), TI (instabilidade total), LTI (instabilidade a longo prazo), STI (instabilidade a curto prazo), QTCa (média dos QTs corrigidos), QTCv (variância dos QTs corrigidos), TIC (instabilidade total dos QTs corrigidos), LTIC (instabilidade a longo prazo dos QTs corrigidos), STIC (instabilidade a curto prazo dos QTs corrigidos). \* = Valor de P <0,05 (teste T).

**Tabela 4 – Avaliação da VFC nos domínios do tempo e frequência**

PARÂMETROS	B1			B2			VALOR P
	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MEDIANA	
Mean RR	492,833	88,989	483,500	487,833	95,062	461,500	0,6573
Mean HR	125,900	23,274	124,500	127,100	22,477	130,000	0,8397
SDNN	70,763	42,175	62,850	70,393	44,300	60,600	0,9882
rMSSD	98,600	75,930	77,650	94,007	75,962	80,900	0,8130
pNN50	43,256	26,567	47,875	38,842	23,419	43,305	0,4976
LF	34,810	17,493	31,240	36,951	21,351	36,540	0,7412
HF	64,686	17,268	68,465	62,590	21,186	62,660	0,6761
LF/HF	0,705	0,729	0,458	0,854	0,930	0,584	0,7349

Mean RR (média dos intervalos RR), Mean HR (média da frequência cardíaca), SDNN (desvio padrão das médias dos intervalos RR), rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado de diferenças entre RR consecutivos), pNN50 (número de diferenças de intervalos de RR consecutivos maiores que 50 ms), LF (baixa frequência), HF (alta frequência), LF/HF (razão baixa frequência / alta frequência). \* = Valor de P <0,05 (teste T).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, apesar da diversidade racial e das composições torácicas, valores maiores de VHS foram encontrados no grupo B2 em relação ao grupo B1 ( $p=0,0011$ ). Embora corações de dimensões radiográficas normais (até 10,5) não descartem a presença de cardiomegalia, foi demonstrado que animais portadores de DMVM apresentam aumento progressivo do VHS ao decorrer da evolução da doença <sup>12</sup>, conforme observado no presente estudo.

A onda P eletrocardiográfica representa a ativação da musculatura atrial; quando prolongada, é um indicativo de aumento atrial esquerdo <sup>13</sup>. Embora os valores de onda P eletrocardiográficos avaliados na derivação D2 não tenham apresentado diferença significativa entre os grupos no presente estudo, os valores de Pmax e Pmin utilizados para o cálculo de dispersão da onda P apresentaram-se maiores no grupo B2 em relação ao B1 ( $p= 0,0140$  e  $0,0256$ , respectivamente), possivelmente em decorrência da maior sobrecarga atrial esquerda enfrentada pelo grupo B2.

Em relação ao intervalo QT, não houve diferença estatística entre os índices de dispersão, contudo, dentre os parâmetros de instabilidade, foi possível observar aumento da STI no grupo B2 em relação ao grupo B1 ( $p=0,0473$ ). No plot de Poincaré para análise da instabilidade, a STI é demonstrada pelas medidas de largura, a LTI é demonstrada pelas mensurações de comprimento, e a TI se relaciona com ambas as medidas<sup>10</sup>. O aumento da STI, portanto, nos permite observar que o remodelamento cardíaco interfere, ainda que de forma sutil, na atividade elétrica ventricular, nos fornecendo informações sobre o início das alterações de instabilidade que são observadas em todos os parâmetros no estágio C da doença.

Tais achados corroboram com o observado em literatura, ao se comparar com um estudo recente (2018), que avaliou a instabilidade do intervalo QT em portadores de DMVM e observou aumento progressivo dos índices conforme a progressão da doença<sup>14</sup>. Outro estudo, em 2021, que avaliou mensurações de QT corrigido por dois métodos distintos em portadores de DMVM foi capaz de observar diferenças estatísticas entre pacientes dos grupos B e C, todavia, ao se comparar B1 e B2, não houve diferença estatística<sup>15</sup>. Tais achados evidenciam uma tendência progressiva ao aumento da instabilidade conforme a progressão da doença.

Em relação aos parâmetros de VFC no presente estudo, não foi possível comprovar diferença estatística entre os grupos em nenhum dos parâmetros, embora as médias dos parâmetros de SDNN, rMSSD e pNN50 fossem discretamente maiores no grupo B1, bem como maiores médias de HF e menor razão LF/HF no mesmo.

Os valores das análises de VFC de ambos os grupos se assemelharam ao observado por Martinello et al (2022) em animais hípidos de idades semelhantes, o que nos permite inferir que, isoladamente, a presença de remodelamento cardíaco na DMVM não foi capaz de alterar o equilíbrio simpático-parassimpático em cães sem ICC, assim como o observado em estudos que analisaram cães portadores de ICC secundária à DMVM, como o estudo de Oliveira et al (2012), que observou redução dos parâmetros de SDANN e pNN50 no grupo de animais em estágio C<sup>16,17</sup>. Tais achados sugerem que as modificações do tônus simpático detectadas no paciente em ICC não estão presentes nos estágios iniciais de remodelamento cardíaco.

Em outro estudo recente foi observado redução dos parâmetros da VFC nos domínios do tempo em relação aos estágios C e B, mas sem diferenças entre animais B1 e B2. Neste mesmo estudo, contudo, a análise nos domínios da frequência demonstrou diferença estatística entre animais B1 e B2, obtendo redução do componente vagal HF e aumento da relação LF/HF no B2 em relação ao B1 <sup>18</sup>. Embora no presente estudo não tenha ocorrido diferença estatística significativa, é possível observar comportamento semelhante nos valores das médias, demonstrando evidências da transição do status autonômico para o estágio C.

## CONCLUSÕES

O presente estudo teve como objetivo a avaliação do tônus simpático e parassimpático de cães portadores da DMVM por meio da análise da VFC, bem como a avaliação de marcadores de arritmias supraventriculares e ventriculares, com a finalidade de se estabelecer um perfil arritmogênico em cães portadores da DMVM em estágio B1 e B2.

A redução dos índices da VFC descrita em literatura em pacientes no estágio C da DMVM não é observada na mesma magnitude em pacientes do estágio B, sugerindo que as modificações do equilíbrio simpatovagal detectadas nos pacientes em ICC não se iniciam em decorrência da presença - isolada - de remodelamento cardíaco. O mesmo raciocínio é possível em relação aos parâmetros de dispersão de onda P e intervalo QT, contudo, em contraste, ao se analisar a instabilidade do intervalo QT é possível observar o aumento da STI, demonstrando o início das alterações de homegeneidade da atividade elétrica ventricular relatada em estágios posteriores.

Em relação ao grupo B2, é essencial a interpretação de seus achados sob o contexto de um paciente transitório, de status autonômico e eletrofisiológico compreendidos entre uma resposta adaptativa eficaz e o início do desequilíbrio de mecanismos compensatórios.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] OYAMA, M. A. et al. Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- $\beta$  mechanisms. **Cardiovascular Pathology**, v. 46, p. 107196, 2020
- [2] BORGARELLI, M. et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 120–128, 2008.
- [3] NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Small animal internal medicine, 5th ed, **Elsevier**, 2014.
- [4] CROSARA, S. et al. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 88, n. 10, p. 386–392, 2010.
- [5] ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: A review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, 2006.
- [6] OKUTUCU, S.; AYTEMIR, K.; OTO, A. P-wave dispersion: What we know till now? **JRSM Cardiovascular Disease**, v. 5, p. 204800401663944, 2016.
- [7] DENNIS, S. G.; SUMMERFIELD, N. J.; BOSWOOD, A. Investigation QT-interval dispersion in electrocardiogram of 81 dogs. **Veterinary Record**, v. 151, p. 77-82, 2002.
- [8] TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate Variability – Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, p 354-381, 1996.
- [9] XHYHERI, B. et al. Heart Rate Variability Today. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 55, n. 3, p. 321–331, 2012.
- [10] VAN DER LINDE, H. et al. A new method to calculate the beat-to-beat instability of QT duration in drug-induced long QT in anesthetized dogs. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 52, n. 1, p. 168–177, 2005.
- [11] KEENE, B. W. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1127–1140, 2019.
- [12] BUCHANAN, J. W.; SCI, M. M. VERTEBRAL SCALE SYSTEM TO MEASURE HEART SIZE IN RADIOGRAPHS. **Vet Clinics**, v. 30, n. 2, p. 379–393, 2000.
- [13] SOTO-BUSTOS et. al, Diagnostic accuracy of electrocardiographic P wave related parameters in the assessment of the left atrial size in dogs with degenerative mitral valve disease. **The Journal of Veterinary Medical Science**, 2017.
- [14] BRÜLER, B. C. et al. QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 20, n. 4, p. 254–266, 2018.

[15] NA, Y. et al. Comparison of electrocardiographic parameters in dogs with different stages of myxomatous mitral valve disease Résumé Study population. p. 261–270, 2021.

[16] MARTINELLO, L. et al. Short-term Heart Rate Variability Analysis in Healthy Dogs of Different Ages. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 50, n. January, p. 3–9, 2022.

[17] OLIVEIRA, M. S. et al. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. **Veterinary Records**, 2012.

[18] BAISAN, R. A.; VULPE, V.; OHAD, D. G. Short-term heart rate variability in healthy dogs and dogs in various stages of degenerative mitral valve disease evaluated before pharmacotherapy. **The Veterinary Journal**, v. 274, p. 105704, 2021.

## **CAPÍTULO III**

## CONCLUSÕES GERAIS

A doença valvar mitral é uma doença de grande relevância para a espécie canina, e a análise do contexto eletrofisiológico no qual tais pacientes se encontram nos permite observar a transição de parâmetros similares aos encontrados em cães saudáveis de faixa etária semelhante para os parâmetros observados em estágios avançados de insuficiência cardíaca. Contudo, ao se comparar os grupos de pacientes assintomáticos, as diferenças apresentadas ainda são discretas. Em função da grande heterogeneidade presente em animais do grupo B, há a necessidade de mais estudos que associem as alterações encontradas à severidade das lesões observadas, a fim de se avaliar com precisão o momento no qual o desequilíbrio simpático-parassimpático e a predisposição a arritmias amplamente relatadas no estágio C apresentam o seu início, com a finalidade de fornecer um adequado suporte e prognóstico para cães portadores de DMVM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: A review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, 2006.

ALFONSO, A. et al. Heart Rate Variability and Electrocardiographic Parameters Predictive of Arrhythmias in Dogs With Stage IV Chronic Kidney Disease Undergoing Intermittent Haemodialysis. **Animals**, v. 10, p 1-14, 2020.

BAISAN, R. A.; VULPE, V.; OHAD, D. G. Short-term heart rate variability in healthy dogs and dogs in various stages of degenerative mitral valve disease evaluated before pharmacotherapy. **The Veterinary Journal**, v. 274, p. 105704, 2021.

BOGUCKI; NOWAK. Short-term heart rate variability in dogs with sick sinus syndrome or chronic mitral valve disease as compared to healthy controls. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 20, n. 1, p. 167-172, 2017.

BORGARELLI, M. et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 120–128, 2008.

BORGARELLI, M.; HAGGSTROM, J. Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: NaturalHistory, Clinical Presentation and Therapy. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 40, n. 4, p. 651–663, 2010.

BORGARELLI, M. et al. Mitral valve repair in dogs using an ePTFE chordal implantation device : a pilot. **Journal of Veterinary Cardiology**, 2017.

BOSWOOD, A. et al. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study???A Randomized Clinical Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 6, p. 1765–1779, 2016.

BRÜLER, B. C. et al. QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 20, n. 4, p. 254–266, 2018.

BUCHANAN, J. W.; SCI, M. M. VERTEBRAL SCALE SYSTEM TO MEASURE HEART SIZE IN RADIOGRAPHS. **Vet Clinics**, v. 30, n. 2, p. 379–393, 2000.

CARVALHO, E. R. et al. Polymorphism, coupling interval and prematurity index in dogs with degenerative mitral valve disease and ventricular arrhythmias. **Veterinary Research Communications**, v. 42, n. 2, p. 153–160, 2018.

CATAI, A. M. et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, n. 2, p. 91–102, 2020.

CHEN, X. et al. Unstable QT interval dynamics precedes ventricular tachycardia onset in patients with acute myocardial infarction: A novel approach to detect instability in QT interval dynamics from clinical ECG. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 4, n. 6, p. 858–866, 2011.

CYGANKIEWICZ, I.; ZAREBA, W. Heart rate variability. **Handbok of Clinical Neurology** 1. ed.

Elsevier B.V., v. 117, p 379-393, 2013.

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

DENNIS, S. G.; SUMMERFIELD, N. J.; BOSWOOD, A. Investigation QT-interval dispersion in electrocardiogram of 81 dogs. **Veterinary Record**, v. 151, p. 77-82, 2002.

DINCGEZ CAKMAK, B. et al. P-wave and QT dispersion in hypertensive disorders of pregnancy. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 32, n. 24, p. 4051–4059, 2019.

FANG, S.; WU, Y.; TSAI, P. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. 2019.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 103–126, 2012.

HÄGGSTRÖM, J. et al.. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, p 69-75, 1996.

HARADA, T. et al. Effect of autonomic nervous function on QT interval in dogs. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 30, n. 3, p 229-237, 2005.

HAUTALA, A. J.; KARPPINEN, J.; SEPPANEN, T. Short-term assessment of autonomic nervous system as a potential tool to quantify pain experience. **Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS**, v. 2016- Octob, p. 2684–2687, 2016.

LOPES, P. F. F. et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. v. 21, n. 4, p. 600–603, 2013.

KEENE, B. W. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1127–1140, 2019.

MARTINELLO, L. et al. Short-term Heart Rate Variability Analysis in Healthy Dogs of Different Ages. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 50, n. January, p. 3–9, 2022.

MATTIN, M. J. et al. Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 432–444, 2019.

NA, Y. et al. Comparison of electrocardiographic parameters in dogs with different stages of myxomatous mitral valve disease Résumé Study population. p. 261–270, 2021.

NELSON, R. W; COUTO, C. G. Small animal internal medicine, 5th ed, **Elsevier**, 2014.

NOSZCZYK-NOWAK, A. et al. Comparison of P-wave dispersion in healthy dogs, dogs with chronic valvular disease and dogs with disturbances of supraventricular conduction. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 53, n. 1, p. 1–6, 2011.

KIM, H. et al. Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: survival and prognostic variables. **Journal of Veterinary Science**, v. 18, n. 3, p. 369-376, 2017.

OKUTUCU, S.; AYTEMIR, K.; OTO, A. P-wave dispersion: What we know till now? **JRSM Cardiovascular Disease**, v. 5, p. 204800401663944, 2016.

OLIVEIRA, M. S. et al. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. **Veterinary Records**, 2012.

OYAMA, M. A. et al. Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- $\beta$  mechanisms. **Cardiovascular Pathology**, v. 46, p. 107196, 2020

PÉREZ-RIERA, A. R. et al. P-wave dispersion: an update. **Indian Pacing and Electrophysiology Journal**, v. 16, n. 4, p. 126–133, 2016.

PUERTA, R. C. et al. Vectorial theory surpasses the local theory in explaining the origin of P-wave dispersion. **Journal of Electrocardiology**, v. 66, p. 152–160, 2021.

RASMUSSEN, C. E. et al. Holter Monitoring of Small Breed Dogs with Advanced Myxomatous Mitral Valve Disease with and without a History of Syncope. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 363–370, 2014.

RASMUSSEN, C. E. et al. Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease °. p. 76–84, 2012.

SANTILLI, R. et. al, **Electrocardiography of the dog and cat**, 2nd edition. Milan, Edra, 2018.

SARGENT, J. et al. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2015.

SOTO-BUSTOS et. al, Diagnostic accuracy of electrocardiographic P wave related parameters in the assessment of the left atrial size in dogs with degenerative mitral valve disease. **The Journal of Veterinary Medical Science**, 2017.

SPIER, A. W. et al. Correlation of QT dispersion with indices used to evaluate the severity of familial ventricular arrhythmias in Boxers. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 9, p. 1481–1485, 2001.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate Variability – Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, p 354-381, 1996.

TARALOV, Z. Z.; TERZIYSKI, K. V.; KOSTIANEV, S. S. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. **Folia medica**, v. 57, n. 3–4, p. 173–180, 2015.

THE NEXT HEARTBEAT. Página inicial. Disponível em: <<https://www.thenextheartbeat.com>> Acesso em: 23 de jul. de 2022.

UECHI, M. Mitral valve repair in dogs . **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 185–

192, 2012.

VANDERLEI, L. C. M. et al.,. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

VAN DER LINDE, H. et al. A new method to calculate the beat-to-beat instability of QT duration in drug-induced long QT in anesthetized dogs. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 52, n. 1, p. 168–177, 2005.

VEZZOSI, T. et al. The Mitral INSufficiency Echocardiographic score: A severity classification of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. April, p. 1–7, 2021.

WARD, J.; WARE, W.; VIAL, A. Association between atrial fibrillation and right-sided manifestations of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease or dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 21, p. 18–27, 2019.

XHYHERI, B. et al. Heart Rate Variability Today. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 55, n. 3, p. 321–331, 2012.

ZAWADZKI, J. M. et al. The true nature of P wave dispersion. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 29, n. 12, p. 1443–1447, 2021.