

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**INTERVALO DE ACOPLAMENTO E ÍNDICE DE
PREMATURIDADE EM CÃES COM DOENÇA
DEGENERATIVA DA VALVA MITRAL E ARRITMIAS
VENTRICULARES**

Elizabeth Regina Carvalho

Médica Veterinária

2017

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**INTERVALO DE ACOPLAMENTO E ÍNDICE DE
PREMATURIDADE EM CÃES COM DOENÇA
DEGENERATIVA DA VALVA MITRAL E ARRITMIAS
VENTRICULARES**

M.V. Elizabeth Regina Carvalho
Orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa
Coorientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (área de Clínica Médica Veterinária).

2017

C331i Carvalho, Elizabeth Regina
Intervalo de acoplamento e índice de prematuridade em cães com
doença degenerativa da valva mitral e arritmias ventriculares /
Elizabeth Regina Carvalho. -- Jaboticabal, 2017
v, 37 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2017

Orientador: Marlos Gonçalves Sousa

Coorientador: Aparecido Antonio Camacho

Banca examinadora: Katia Mitsube Tarraga, Fernando Azadinho

Rosa

Bibliografia

1. Cão-arritmia. 2. Arritmia supraventricular. 3. Complexos
ventriculares prematuros. 4. Eletrocardiografia. 5. Endocardiose. 6.
Holter. 7. Polimorfismo. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:612.17:636.7



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: INTERVALO DE ACOPLAMENTO E ÍNDICE DE PREMATURIDADE EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA DA VALVA MITRAL E ARRITMIAS VENTRICULARES

AUTORA: ELIZABETH REGINA CARVALHO
ORIENTADOR: MARLOS GONÇALVES SOUSA
COORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA VETERINÁRIA, área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. MARLOS GONÇALVES SOUSA
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal do Paraná - Curitiba/PR


Pesquisador Dr. FERNANDO AZADINHO ROSA
Médico Veterinário Autônomo / Jaboticabal/SP


Pesquisadora Dra. KATIA MITSUBE TARRAÇA
Médica Veterinária Autônoma / São Paulo/SP

Jaboticabal, 24 de julho de 2017

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ELIZABETH REGINA CARVALHO – nascida em Curitiba, Paraná, em 31 de julho de 1991, filha de Sonia Maria Anelli e Antônio Carvalho. Graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná, câmpus Curitiba, em 2013. Durante a graduação foi bolsista três vezes do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, sob a orientação do Prof. Dr. Ricardo Guilherme D’Otaviano de Castro Vilani, em 2010/2011, 2011/2012 e 2012/2013. Ingressou no programa de residência em Anestesiologia Veterinária na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – câmpus Botucatu sob a orientação do Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna em março de 2014 e concluiu em fevereiro de 2016. Em março de 2016 ingressou no curso de Mestrado em Medicina Veterinária, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, sob a orientação do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa e coorientação do Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho. Durante o período de Mestrado foi bolsista da Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos.”

Isaac Newton

Aos cães, por serem anjos nesse mundo e razão pela qual escolhi minha profissão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por ter guiado meu caminho e permitido com que esses anos de estudo fossem acompanhados de saúde, paz, e amor genuíno dos meus familiares, noivo e amigos.

Ao Guilherme, meu amor e amigo, que me ensinou a olhar a vida com mais tranquilidade e leveza, e que diante de cada obstáculo me auxiliou a seguir em frente. Amo você.

À minha mãe, Sonia, meu exemplo de mulher e de caráter, por nunca ter medido esforços para que eu pudesse buscar meus sonhos. Pelo seu apoio incondicional, dedicação e carinho. A minha eterna gratidão e amor.

Ao Prof. Marlos e ao Prof. Camacho, que mesmo sem me conhecerem me deram a oportunidade desse mestrado e estenderam a mão para mim em todos os momentos que precisei. Obrigada por todo aprendizado, oportunidade, paciência e auxílio, graças aos dois tive a chance de aprender Cardiologia Veterinária. Serei eternamente grata a vocês e espero que possamos trabalhar juntos por muitos anos.

Aos meus irmãos Karina e Marlo, por me acompanharem apesar da distância e me incentivarem a estudar. À minha querida amiga, Carol Giroto, pela amizade leal, apoio e parceria em todos os momentos, a quem tenho muita gratidão por ter me ajudado a chegar até aqui. Sinto saudades de vocês todos os dias.

Ao Bob, por ser esse cão encantador que despertou em mim a vontade de ser Médica Veterinária, e que me motiva a buscar sempre o melhor para os meus pacientes. À Bisteca, minha princesinha, por encher nosso lar e corações de alegria e amor.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, e à CAPES, por terem viabilizado esse mestrado. A todos os funcionários, residentes, pós-graduandos, e estagiários do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, pela convivência e aprendizado compartilhados ao longo desses anos.

Aos cães do canil do Hospital e do Serviço de Cardiologia, especialmente ao Zoinho, Rosinha, Boi, Douglas, Astolfo e Dercy. Graças à colaboração de vocês pude aprender ecocardiografia. Peço à Deus muita proteção e um futuro feliz para cada um de vocês.

Ao CardioTeam Jaboticabal: Evandro, Michelle, Bruno, Fábio, Rapha, Jais, Vivian, Roberto, Jorge, Alejandro e Fabrício, por terem partilhado comigo seu conhecimento, auxiliado na execução desse trabalho e pela amizade construída.

Ao CardioTeam UFPR: Giovana, Marcela, Bruna, Vini e Flávio, pela acolhida e auxílio na coleta dos dados, pelos ensinamentos e risadas.

Aos membros da banca de qualificação, Dra. Edna e Professor Bruno, e aos membros da banca de defesa da dissertação, Dr. Fernando e Dra. Katia, pelas críticas construtivas e por auxiliarem a construir esse trabalho da melhor forma possível.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	xii
ABSTRACT	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Degeneração mixomatosa da valva mitral	15
2.2 DMVM e as arritmias ventriculares	17
2.3 Intervalo de acoplamento e índice de prematuridade das arritmias ventriculares	20
3. HIPÓTESES	22
4. OBJETIVOS.....	22
4.1 Objetivo geral	22
4.2 Objetivos específicos	22
5. MATERIAL E MÉTODOS	23
5.1 Local de realização da pesquisa	23
5.2 Animais	23
5.3 Estudo piloto	24
5.4 Análise eletrocardiográfica.....	24
5.5 Análise ecocardiográfica	25
5.6 Análise estatística	25
6. RESULTADOS	26
6.1 Animais	26
6.2 Intervalo de acoplamento, duração do ciclo cardíaco e índice de prematuridade	27
6.3 Caracterização das arritmias.....	29
7. DISCUSSÃO.....	33
8. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	35

Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais



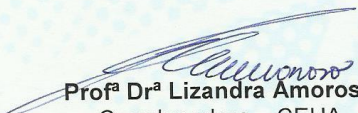
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “Intervalo de acoplamento e índice de prematuridade nas arritmias ventriculares em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral” protocolo nº 12.476/16, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 18 de agosto de 2016.

Vigência do Projeto	01/10/2016 a 01/07/2017
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	40 no mínimo (estudo retrospectivo)
Peso / Idade	Sem restrição
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Serviço de Cardiologia Veterinária do HV FCAV Unesp Jaboticabal

Jaboticabal, 18 de agosto de 2016.


Profª Drª Lizandra Amoroso
 Coordenadora – CEUA

INTERVALO DE ACOPLAMENTO E ÍNDICE DE PREMATURIDADE EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA DA VALVA MITRAL E ARRITMIAS VENTRICULARES

RESUMO – As arritmias ventriculares (AV) já demonstraram ser uma preocupação em cães com degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM). O Intervalo de acoplamento (IA) e o índice de prematuridade (IP) mostraram-se acurados em diferenciar AV benignas e malignas em seres humanos, nos quais as AV estão associadas ao maior risco no desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca e/ou morte súbita. Nesse estudo, investigamos como o IA e o IP se comportam em cães com DMVM. De forma retrospectiva e transversal, essa investigação incluiu cães com DMVM sintomática (estágios C/D; n=41), ou assintomática (estágios B1/B2; n=29), nos quais os exames eletrocardiográficos foram revisados para a mensuração do IA e do IP. Primeiramente, em oito cães os índices obtidos tanto no Holter quanto no ECG convencional foram comparados, e não foi obtida diferença estatística entre os métodos (IA, P=0,97; IP, P=0,17). Embora o IA e o IP tenham sido determinados em todos os animais do estudo, as características dos complexos ventriculares prematuros (CVP) foram comparadas entre grupos apenas quando o registro Holter estava disponível (n=54). O IP diferiu (P=0,01) entre os cães sintomáticos ($0,65 \pm 0,17$) e assintomáticos ($0,56 \pm 0,18$), mas o IA foi considerado similar (P=0,91). Além disso, o grupo sintomático apresentou mais frequentemente CVP polimórficos (P=0,002) e arritmias supraventriculares (P=0,0002) do que os assintomáticos. Em conclusão, os CVP em cães com DMVM sintomática são mais prematuros, e mais comumente associados ao polimorfismo do que em animais assintomáticos.

Palavras-chave: arritmia supraventricular, complexos ventriculares prematuros, eletrocardiografia, endocardiose, Holter, polimorfismo.

COUPLING INTERVAL AND PREMATURITY INDEX IN DOGS WITH MYXOMATOUS MITRAL VALVE DISEASE AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

ABSTRACT - Ventricular arrhythmias (VA) were already demonstrated to be a concern in dogs with myxomatous mitral valve disease (MMVD). The coupling interval (CI) and the prematurity index (PI) were shown to accurately differentiate benign and malignant VA in human beings, in which VA are known to be associated with an increased risk to either evolve into signs of heart failure or die suddenly. In this study, we investigated how the CI and PI perform in dogs with MMVD. In a retrospective, cross-sectional investigation that included dogs with either symptomatic (stages C/D; n=41) or asymptomatic (stages B1/B2; n=29) MMVD, we reviewed the electrocardiographic tracings to calculate both the CI and PI. Firstly, in eight dogs we also compared these indices obtained from both a Holter recording and a standard ECG tracing and no statistical differences existed between methods (CI, P=0.97; PI, P=0.17). Even though CI and PI were determined in all animals enrolled in the study, ventricular premature complexes (VPC) characteristics were only compared among symptomatic and asymptomatic dogs when a Holter recording was available (n=54). The PI was different (P=0.01) between symptomatic (0.65 ± 0.17) and asymptomatic (0.56 ± 0.18) dogs, but CI was considered similar (P=0.91). Also, the symptomatic dogs had more polymorphic VPC (P=0.002) and supraventricular arrhythmias (P=0.0002) than the asymptomatic animals. In conclusion, VPC in dogs with symptomatic MMVD are more premature and more commonly associated with supraventricular arrhythmias and polymorphic ventricular premature complexes than asymptomatic animals.

Keywords: supraventricular arrhythmias, premature ventricular complexes, electrocardiography, endocardiosis, Holter, polymorphism.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACVIM	Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária
AE	Átrio esquerdo
AE/Ao	Razão átrio esquerdo aorta
ASV	Arritmias supraventriculares
AV	Arritmias ventriculares
CVP	Complexos ventriculares prematuros
DCC	Duração do ciclo cardíaco
DIVEd	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEs	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
DMVM	Doença mixomatosa da valva mitral
ECG	Eletrocardiografia
IA	Intervalo de acoplamento
IC	Insuficiência cardíaca
IP	Índice de prematuridade
FEC	Fração de encurtamento
FEJ	Fração de ejeção
GA	Grupo assintomático
GS	Grupo sintomático
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TVP	Taquicardia ventricular paroxística
VE	Ventrículo esquerdo

1. INTRODUÇÃO

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a enfermidade cardiovascular adquirida mais prevalente nos cães, especialmente os idosos de raças pequenas. Sua associação com a ocorrência de arritmias supraventriculares (ASV) e ventriculares (AV) foi demonstrada nessa espécie, tanto nos estágios mais brandos quanto nos mais severos da doença (CROSARA et al., 2010; NAVARRETE; CAMACHO, 2013). Em seres humanos, sabe-se que as AV em pacientes com prolapso da valva mitral exercem papel crucial para o desenvolvimento dos sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca, e elevam o risco de morte súbita nessa população de indivíduos (BASSO et al., 2015).

A função ventricular normal depende da ativação sincrônica do miocárdio ventricular, em vista de maximizar a função de bomba sistólica, desta maneira, extrassístoles ventriculares prematuras interrompem a diástole e geram redução no débito cardíaco. O intervalo de acoplamento (IA), bem como o índice de prematuridade (IP), são parâmetros eletrocardiográficos que podem ser utilizados como ferramentas na tentativa de diferenciação entre arritmias benignas e malignas - ou seja, aquelas que evoluem para fibrilação ventricular e morte - tiveram sua utilidade demonstrada em seres humanos (KIM et al., 2014).

Nos cães com DMVM foram identificados diversos tipos de AV, que variaram desde extra-sístoles ventriculares isoladas até episódios de taquicardia ventricular polimórfica sustentada (CROSARA et al., 2010). No contexto de pesquisa centrada na espécie canina, este estudo objetiva estudar as variáveis IA e IP em cães com DMVM assintomática e sintomática.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Degeneração mixomatosa da valva mitral

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM), também denominada de endocardiose, doença valvular crônica ou doença degenerativa da valva mitral, representa cerca de 75-80% das doenças cardíacas adquiridas caninas (HÄGGSTRÖM; KVART; PEDERSEN, 2005). Acomete principalmente animais entre a idade adulta e senil, é 1,5 vezes mais comum em machos do que em fêmeas (ATKINS et al., 2009), e afeta mais comumente raças pequenas, inferiores a 20 kilos, embora todas as raças possam ser potencialmente acometidas (BORGARELLI et al., 2004). A progressão da doença parece ser mais rápida em cães acima de 20 kilos do que a observada nos de pequeno e médio portes (BORGARELLI et al., 2004).

Na DMVM os folhetos valvares afetados estão frequentemente irregulares, espessos e elásticos; as cordas tendíneas associadas podem estar alongadas, adelgaçadas e às vezes rompidas, e o anel valvar pode estar dilatado (KUMAR et al., 2010). Histologicamente, a alteração mais importante é chamada de degeneração mixomatosa, que caracteriza-se pelo enfraquecimento da camada fibrosa da valva, da qual a integridade estrutural do folheto depende, acompanhado de espessamento focal da camada esponjosa com deposição de material mucoide (mixomatoso) (KUMAR et al., 2010).

A consequência direta da DMVM é o refluxo valvar, cuja severidade é determinada principalmente pelo tamanho do orifício regurgitante e pelo gradiente de pressão entre átrio e ventrículo esquerdos (ABBOTT, 2008). Devido à insuficiência valvar, ocorre sobrecarga de volume no átrio esquerdo (AE), o que irá resultar em dilatação dessa câmara (ABBOTT, 2008). Além disso, o ventrículo esquerdo (VE) é preenchido na diástole não somente com o sangue proveniente da circulação pulmonar, mas também com aquele que foi inadvertidamente regurgitado para o AE durante a sístole ventricular (ABBOTT, 2008). Logo, a DMVM gera sobrecarga de volume tanto ao AE quanto ao VE. Ademais, a sobrecarga de volume imposta ao AE desencadeia congestão nas veias pulmonares, fato que pode engatilhar o desenvolvimento de edema pulmonar cardiogênico (ABBOTT, 2008; KUMAR et al., 2010)

Com a evolução da doença, a capacidade do miocárdio de se hipertrofiar esgota-se e ocorre aumento desproporcional da cavidade ventricular (MATSUBARA

et al., 2006). Isto ocasiona aumento no estresse da parede e no consumo de oxigênio pelo miocárdio (ABBOTT, 2008). Finalmente, com a progressão da DMVM e sobrecarga crônica de volume, pode ocorrer insuficiência miocárdica sistólica de forma vagarosa, progressiva e inexoravelmente, com queda no volume de ejeção e, conseqüentemente, queda no débito cardíaco e na pressão arterial (MATSUBARA et al., 2006). Em muitos casos, entretanto, a doença degenerativa crônica da valva mitral pode não provocar sinais clínicos por anos, e alguns cães podem nunca desenvolver sinais de insuficiência cardíaca (IC) (ABBOTT, 2008).

A IC é um termo geral, e descreve uma síndrome clínica que pode ser desencadeada por uma vasta gama de doenças cardíacas, incluindo a DMVM (ATKINS et al., 2009). Em 2009, o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM) elaborou um sistema de classificação para a IC em cães, composta pelos estágios A, B (subdivididos em B1 e B2), C e D (ATKINS et al., 2009).

Segundo o ACVIM, pacientes no grupo (A) são aqueles com fator de risco elevado para o desenvolvimento de doença cardíaca, porém, sem sopro cardíaco identificável ou doença cardíaca estrutural, como por exemplo, a predisposição racial dos Cavalier King Charles Spaniels. Nos estágios B, C e D os animais têm sopro cardíaco identificável. O estágio B engloba cães com doença cardíaca estrutural (por exemplo, DMVM), mas que nunca desenvolveram sinais clínicos secundários a ela. No subgrupo (B1) estão os pacientes assintomáticos e sem evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco, enquanto no subgrupo (B2) os cães também são assintomáticos, porém, já com evidências de remodelamento cardíaco esquerdo nos exames de imagem. O grupo (C) denota pacientes com histórico ou manifestação presente de sinais clínicos condizentes com IC, na presença de doença cardíaca estrutural. O grupo (D) é formado por cães com doença cardíaca em estágio terminal, refratários à terapia convencional (ATKINS et al., 2009).

2.2 DMVM e as arritmias ventriculares

Para a manutenção da função cardíaca como bomba, a ativação elétrica sequencial sincrônica dos dois ventrículos é imperativa (STRICK; MIDDENDORP;

VERNOOY, 2012). Essa ativação sincrônica depende de múltiplos níveis autonômicos de controle: dentro dos átrios, entre os átrios e ventrículos, entre os ventrículos, e especialmente dentro do VE (STRICK; MIDDENDORP; VERNOOY, 2012). A excitação ventricular prematura leva à falta de sincronia e queda no débito cardíaco, fator predisponente para o desenvolvimento de IC (STRICK; MIDDENDORP; VERNOOY, 2012).

Olsen e colaboradores (1999) demonstraram que a ocorrência de arritmias em cães da raça Dachshund com DMVM assintomática é maior do que em cães sem DMVM (OLSEN et al., 1999). Crosara e colaboradores (2010), mostraram que a ASV e AV são frequentes em cães com DMVM. Nesse estudo, os animais assintomáticos apresentaram 50% e 57% de prevalência de arritmias supraventriculares e ventriculares, respectivamente, e 21% de ambas origens. No grupo de cães com DMVM sintomática, por sua vez, as prevalências foram 72% e 86%, para ASV e AV respectivamente, e 68% ambas (CROSARA et al., 2010). Estes estudos confrontam alguns conceitos já difundidos de que as arritmias ventriculares em cães com DMVM ocorrem apenas nos estágios mais avançados da doença, quando já existe um remodelamento cardíaco esquerdo importante.

Enquanto o aumento do AE inerente à progressão da DMVM é um fator de risco para desenvolvimento de ASV (CROSARA et al., 2010), em Medicina, diversas hipóteses foram propostas na tentativa de explicar os distúrbios rítmicos ventriculares em pacientes com prolapso da valva mitral. A primeira teoria descrita foi a tração exercida nas cordoalhas tendíneas dos folhetos afetados como mecanismo arritmogênico (BARLOW, M.B., BOSMAN, 1965). Posteriormente, foi proposto que a fibrose do endocárdio ventricular age como substrato arritmogênico, pois é um achado comum tanto em pacientes sintomáticos quanto naqueles que morrem subitamente (MASON et al., 1978; SAVAGE et al., 1983). Por fim, foi proposto que o aumento da tensão miocárdica devido ao estiramento e dilatação ventricular pode desencadear AV (HANSEN; CRAIG; HONDEGHEM, 1990). É provável que a etiologia das arritmias ventriculares em pacientes com DMVM seja multifatorial (CROSARA et al., 2010).

As arritmias ventriculares são originadas por distúrbios na formação, na condução do impulso elétrico, ou pela combinação de ambos; e uma vez que um

mecanismo inicie a arritmia, outro diferente pode ser o responsável por perpetuá-la (ISSA; MILLER; ZIPES, 2009).

Os cardiomiócitos ventriculares comuns não possuem automaticidade, pois essa é confinada aos tecidos especializados na condução elétrica cardíaca (ISSA; MILLER; ZIPES, 2009), e portanto não fazem despolarização diastólica espontânea em situações normais (BOYDEN, 1992). Porém, quando o potencial de repouso dessas células eleva-se para cerca de -60 mV em situações anormais, a despolarização diastólica espontânea pode ocorrer, fato denominado automaticidade anormal, mecanismo que pode originar complexos ventriculares prematuros (CVP) (BOYDEN, 1992). As fibras de Purkinje também podem apresentar automaticidade anormal quando seu potencial de membrana é reduzido (BOYDEN, 1992).

Os CVP também podem ser originados pelo mecanismo denominado atividade deflagrada, no qual o impulso anormal depende, por definição, do impulso originado previamente (BOYDEN, 1992; ISSA; MILLER; ZIPES, 2009). A pós-despolarização é uma oscilação no potencial de membrana que ocorre durante a repolarização celular, e pode ser precoce ou tardia (ISSA; MILLER; ZIPES, 2009). Na pós-despolarização precoce, tal oscilação ocorre antes que a célula se repolarize completamente, enquanto na pós-despolarização tardia a repolarização celular prévia ocorreu normalmente (BOYDEN, 1992; ISSA; MILLER; ZIPES, 2009).

O mecanismo de produção de CVP mais frequente é a reentrada (FAGUNDES et al., 1989). A reentrada ocorre quando o impulso propagado falha em se extinguir após a ativação normal do coração, e persiste para excitá-lo novamente após ultrapassar o período refratário (ISSA; MILLER; ZIPES, 2009). A parasístolia, ocasionada por falha tanto na formação quanto na propagação do impulso elétrico, também é um mecanismo reconhecido por originar CVP, e é o resultado da interação entre dois marcapassos fixos com frequências de disparo diferentes (ISSA; MILLER; ZIPES, 2009)

A morfologia do batimento ventricular ectópico dependerá da origem e das propriedades de condução do impulso elétrico (FAGUNDES, 1989). As extrassístoles podem ocorrer de forma isolada ou, quando o mecanismo se perpetua, em salvas de dois ou mais batimentos ectópicos (FAGUNDES, 1989). Quando a salva de

extrassístoles é três ou mais batimentos, denomina-se taquicardia ventricular, que será classificada em sustentada ou não (paroxística). Os CVP podem, ainda, originar-se de diferentes locais, o que possibilita o aparecimento de múltiplas morfologias em um mesmo registro eletrocardiográfico (FAGUNDES, 1989).

2.3 Intervalo de acoplamento e índice de prematuridade das arritmias ventriculares

Diversas características eletrocardiográficas têm sido reportadas entre as formas benignas e malignas de taquicardia ventricular em seres humanos (HAISSAGUERRE; SHODA; JAIS, 2002; NODA et al., 2005; VISKIN et al., 2005; KNECHT et al., 2011; KUROSAKI et al., 2013). Dentre tais, sugere-se que o intervalo de acoplamento (IA) relativamente curto está relacionado às formas polimórficas malignas de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular (HAISSAGUERRE; SHODA; JAIS, 2002; VISKIN et al., 2005). O IA é definido como o intervalo R-R entre o batimento sinusal precedente e o batimento ventricular ectópico em sequência (KIM et al., 2014) (Figura 1).

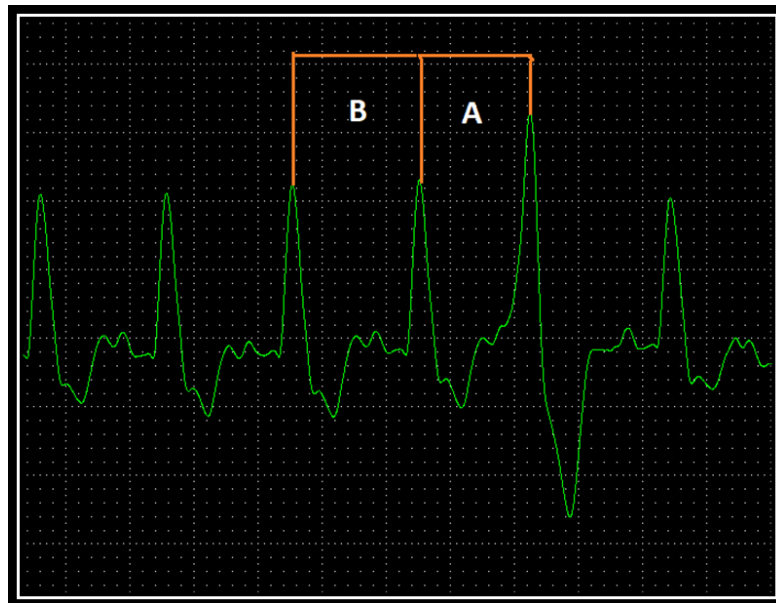


Figura 1. Esquema representativo das medidas eletrocardiográficas intervalo de acoplamento, duração do ciclo cardíaco sinusal e índice de prematuridade das arritmias ventriculares. A) Intervalo de acoplamento; B) Duração do ciclo cardíaco; Índice de Prematuridade: razão A/B.

Em seres humanos, o segundo IA em episódios de taquicardia ventricular paroxística foi significativamente menor ($P < 0,001$) no grupo de indivíduos que apresentaram síncope/morte súbita quando comparado aos assintomáticos (KIM et al., 2014). Em crianças assintomáticas com CVP monomórficos e isolados, a fração de ejeção média e o débito cardíaco foram marcadamente reduzidos quando os CVPs eram frequentes ($> 10/\text{min}$), possuíam um curto IA ou intervalo QT prolongado (SUN et al., 2003)

Por outro lado, um estudo avaliou 1589 pacientes com CVP em quantidades variáveis e mostrou que a sobrevivência foi significativamente menor em pacientes com $IA \geq 480$ ms quando comparado àqueles com $IA < 480$ ms ($p < 0,002$), e menor naqueles com a duração do QRS do CVP ≥ 150 ms, quando comparado àqueles com duração < 150 ms ($p < 0,001$) (LEE et al., 2014). Entretanto, foram incluídas nessa pesquisa pessoas sem e com cardiopatia, das mais diversas etiologias (LEE et al., 2014).

O índice de prematuridade (IP), é definido como a razão entre o IA sobre a duração do ciclo cardíaco (DCC) sinusal precedente ao CVP (IGARASHI et al., 2012), como mostra a figura 1. Em uma pesquisa retrospectiva realizada com 39 pacientes que apresentaram taquicardia ventricular, um menor IP foi significativamente associado aos episódios de taquicardia ventricular polimórfica e/ou fibrilação ventricular (IGARASHI et al., 2012). Em outro estudo, o IP mais curto mostrou-se também fortemente correlacionado com o desenvolvimento de taquicardia ventricular e/ou fibrilação ventricular em humanos que sofreram infarto agudo do miocárdio (YUSUF; LOPEZ; SLEIGHT, 1980).

Tendo em vista que as publicações recentes em seres humanos apontam o IA e o IP como indicadores de malignidade nas arritmias ventriculares, estudos em Medicina Veterinária que avaliem esses parâmetros em cães tornam-se promissores. Uma vez que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DMVM favorecem o surgimento de arritmias ventriculares, é possível que o IA e o IP comportem-se de maneira distinta entre os animais com DMVM sintomática ou assintomática.

3. HIPÓTESES

Pressupõe-se que a ocorrência de CVP em padrões repetidos (bigeminismo, trigeminismo, quadrigeminismo) ou taquicardia ventricular será maior no grupo de cães com DMVM sintomática do que nos assintomáticos, e que a origem predominante dos CVP será o ventrículo esquerdo nos dois grupos. Da mesma forma, estima-se que o intervalo de acoplamento, bem como o índice de prematuridade diferirão entre os grupos, e que tanto o IA quanto o IP se correlacionarão com as variáveis ecocardiográficas de funções miocárdicas diastólica e sistólica.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar como se comportam o intervalo de acoplamento e o índice de prematuridade das arritmias ventriculares de cães com doença mixomatosa da valva mitral assintomática ou sintomática.

4.2 Objetivos específicos

Caracterizar as arritmias ventriculares em cães com DMVM sintomática ou assintomática, quanto à origem (ventrículo direito, esquerdo ou ambos), ocorrência (isolada, padrões repetidos, taquicardia ventricular) e morfologia (monomórfica ou polimórfica), além investigar a ocorrência concomitante de arritmias supraventriculares.

Determinar e comparar o IA e o IP das arritmias ventriculares nos dois grupos, e verificar como as características das AV e ASV interferem no IA e IP.

Avaliar a correlação entre o IA e o IP das arritmias ventriculares com as variáveis ecocardiográficas de função miocárdica sistólica e diastólica.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Local de realização da pesquisa

Este estudo teve delineamento retrospectivo, transversal, e foi conduzido no Laboratório de Cardiologia Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), câmpus de Jaboticabal, e no Laboratório de Cardiologia Veterinária da Universidade Federal do Paraná, câmpus de Curitiba. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso Animal da UNESP, sob o número de protocolo 12.476/16 (vide anexo página ix).

5.2 Animais

O banco de dados foi selecionado para cães com DMVM de ocorrência natural, confirmada previamente pela ecodopplercardiografia, e com registro de complexo(s) ventricular(es) prematuro(s) na eletrocardiografia ambulatorial de 24 horas (Holter) ou na eletrocardiografia (ECG) convencional, entre janeiro de 2012 e outubro de 2016.

Cães com suspeita ou diagnóstico de neoplasia, erliquiose, bem como com histórico de uso de antiarrítmicos foram excluídos do estudo. Somente traçados de ECG registrados em decúbito lateral direito foram incluídos. Os animais foram divididos em um dos dois grupos com base na história clínica presente nos prontuários:

- Grupo assintomático (GA): incluiu cães com DMVM em estágios B1 ($AE/Ao \leq 1,6$) e B2 ($AE/Ao > 1,6$);
- Grupo sintomático (GS): incluiu cães em estágios C e D (ATKINS et al., 2009)

5.3 Estudo piloto

Com o intuito de avaliar a aplicabilidade da inclusão dos registros eletrocardiográficos obtidos tanto no Holter (CardioLight[®], Cardios Sistema, São Paulo, Brasil), quanto no ECG convencional (ECGPC TEB[®], Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo, Brasil), um estudo piloto foi conduzido. Para esse propósito, oito cães com CVP gravados tanto no ECG convencional, quanto no ECG ambulatorial, com menos de dois dias de intervalo entre os exames, foram incluídos.

As seguintes mensurações foram feitas: (1) intervalo de acoplamento (IA), definido como o intervalo R-R entre o batimento sinusal precedente até o batimento prematuro ventricular ectópico; (2) duração do ciclo cardíaco (DCC), definido como o intervalo R-R sinusal imediatamente antes do CVP; e (3) índice de prematuridade (IP), definido como a razão entre o IA e a DCC, como indicado na figura 1 (IGARASHI et al., 2012; KIM et al., 2014).

Nos registros que continham mais de um CVP, a escolha do complexo prematuro a ser medido foi feita de forma aleatória. As mensurações foram realizadas no canal 1 do Holter (derivação bipolar ortogonal modificada, na qual o eletrodo branco é negativo e posicionado no manúbrio, e o eletrodo vermelho é positivo e posicionado acima da cartilagem xifoide), e na derivação D II no ECG convencional digital, de forma consagrada (WOLF; CAMACHO; SOUZA, 2000).

Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para assegurar distribuição gaussiana, e os métodos foram comparados pelo teste t de Student (Prism Windows 5.0[®], GraphPad Software, Califórnia, EUA). Não foram obtidas diferenças significativas entre os dois métodos testados, assumindo um intervalo de confiança de 95% para as variáveis IA ($P=0,97$), IP ($P=0,17$) e DCC ($P=0,11$).

5.4 Análise eletrocardiográfica

O IA, DCC e IP foram obtidos como descrito previamente, e o IP foi calculado, os valores foram computados respeitando-se a distribuição dos grupos. As características dos CVP foram avaliadas apenas quando o Holter de 24 horas estava disponível, uma vez que o registro de 3 minutos – tempo de registro padronizado nos dois locais de realização desta pesquisa – no ECG convencional poderia não contemplar todas as arritmias presentes ao longo do dia, e tornar-se um viés importante na avaliação.

As características dos CVP estudadas foram: (1) lugar de origem: ventrículo direito (primeira deflexão positiva, padrão de bloqueio de ramo esquerdo) ou ventrículo esquerdo (primeira deflexão negativa, padrão de bloqueio de ramo direito); (2) morfologia: monomórfico (unifocal) ou polimórfico (multifocal); (3) ocorrência: os CVP foram classificados como isolados, padrões repetidos (tais como bigeminismo, trigeminismo, quadrigeminismo, pentageminismo ou hexageminismo) ou taquicardia ventricular paroxística (TVP). A ocorrência concomitante de arritmias supraventriculares no Holter de 24 horas também foi avaliada.

5.5 Análise ecocardiográfica

Com relação à análise dos registros ecocardiográficos, foram computadas as seguintes variáveis: 1) diâmetro interno do ventrículo esquerdo (VE) em sístole (DIVEs) e em diástole (DIVEd), em eixo transversal, em plano cordal, indexados pela aorta; 2) fração de encurtamento (FEC); 3) fração de ejeção (FEJ), 4) razão entre os diâmetros atrial esquerdo e aórtico, em eixo transversal (AE/Ao); 5) velocidades máximas do fluxo trans-mitral em diástole inicial (E) e tardia (A); e 6) tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV). Os exames ecocardiográficos foram realizados por médicos veterinários capacitados em ecocardiografia, e o posicionamento dos pacientes, formação das imagens ecocardiográficas e obtenção das medidas foram realizadas de maneira consagrada (BOON, 2011).

5.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio de software específico disponível comercialmente (Prism Windows 5.0[®], GraphPad Software, Califórnia, EUA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para investigar a distribuição gaussiana dos dados. A comparação entre os grupos foi realizada ou pelo teste de Mann-Whitney ou pelo teste T de Student, de acordo com a distribuição. A análise de contingente foi avaliada pelo teste exato de Fisher ou pelo Chi-quadrado, quando três ou mais categorias foram comparadas. A correlação entre os parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos foi obtida pelo teste de Spearman, ou teste de Pearson, para dados paramétricos.

O IA e IP foram avaliados conforme as características dos CVP (exemplo: local de origem, morfologia e frequência). Os dados paramétricos foram comparados por meio da ANOVA seguido do teste de Tukey, enquanto os não paramétricos a comparação foi realizada com o teste de Kruskal Wallis, seguido do pós-teste de Dunn. Significância estatística foi definida como $P < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 Animais

Um total de 70 cães atingiram os critérios de inclusão e exclusão e foram recrutados para o estudo. Vinte e nove eram assintomáticos (GA) e 41 apresentavam sinais clínicos atribuíveis à doença cardíaca (GS). O GA incluiu cães no estágio B1 (72,4%) e B2 (27,6%), enquanto o GS foi formado por animais em estágio C (92,7%) e D (7,3%). Não foram observadas diferenças estatísticas com relação ao peso corporal, idade, ou sexo dos grupos. A caracterização da população estudada está resumida na Tabela 1.

Tabela 1. Características da população estudada subdividida de acordo com a presença ou ausência de sinais clínicos atribuíveis à DMVM. O tamanho da amostra está representado entre parênteses.

	GA (29)	GS (41)	P
Idade (63)	11,2 (12) anos	12,5 (12) anos	0,20 [‡]
Peso (68)	9,8 (9,1) kg	9,6 (8,9) kg	0,87 [‡]
Sexo (70)	Machos: 12 (41,4%) Fêmeas: 17 (58,6%)	Machos: 25 (61%) Fêmeas: 16 (39%)	0,14 ^{‡‡}
Classe (70)	B1: 21 (72,4%) B2: 8 (27,6%)	C: 38 (92,7%) D: 3 (7,3%)	
	Média ± DP	Média ± DP	
AE/Ao (70)	1,38 ± 0,22	2,38 ± 0,70	<0,0001 [‡]
DIVEd/Ao (69)	1,77 ± 0,34	2,48 ± 0,61	<0,0001 [*]
DIVEs/Ao (69)	1,06 ± 0,22	1,32 ± 0,36	0,001 [‡]
FEC (%) (69)	40 ± 8	46 ± 8	0,01 [‡]
E/A (60)	1,30 ± 0,45	1,65 ± 1,04	0,22 [*]
TRIV (ms) (31)	58 ± 9	43 ± 22	0,06 [‡]

* Teste t de Student. ‡ Teste de Mann-Whitney. ‡‡ Teste exato de Fisher.

GA, grupo assintomático; GS, grupo sintomático; DP, desvio padrão; AE/Ao, razão átrio esquerdo aorta; DIVEd/Ao, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole indexado pela aorta; DIVEs/Ao, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole indexado pela aorta; FEC, fração de encurtamento; E/A, razão velocidade de enchimento ventricular esquerdo inicial pela tardia; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico.

6.2 Intervalo de acoplamento, duração do ciclo cardíaco e índice de prematuridade

Os resultados globais incluem mensurações obtidas no Holter (n=49) e ECG convencional (n=21). Os dados do GA foram obtidos no Holter em 23 cães e no ECG em 6 animais, enquanto no GS 26 foram obtidos no Holter e 15 no ECG convencional.

O IP diferiu (P=0,01) entre o GS (0,65 ± 0,17) e o GA (0,56 ± 0,18), porém o IA foi considerado similar (P=0,91). A DCC foi diferente (P=0,0085) entre o GA (513 ± 129 ms) e o GS (433 ± 116 ms). Da mesma forma, a frequência cardíaca (FC), calculada no mesmo trecho utilizado para obtenção do IA, IP e DCC, foi

significativamente diferente ($P=0,0009$) entre o GA (122 ± 56 bpm) e o GS (152 ± 38 bpm). O coeficiente de correlação entre a FC e o IA foi 0,09, e entre a FC e o IP foi 0,34. Os resultados estão representados na Tabela 2.

Tabela 2. Intervalo de acoplamento, duração do ciclo cardíaco e índice de prematuridade em cães com doença mixomatosa da valva mitral e arritmias ventriculares, subdivididos de acordo com o grupo.

	IA (ms)		DCC (ms)		IP	
	GA	GS	GA	GS	GA	GS
Mínimo e Máxima	170 - 430	180 - 495	270 - 830	200 - 820	0,32 - 1	0,36 - 1,2
IQR	231,5 - 315	248,5 - 291,5	425 - 608,5	356,5 - 513,5	0,43 - 0,65	0,54 - 0,80
Mediana	263	263	466	411	0,51	0,61
Média \pm DP	275,5 \pm 65,2	271,1 \pm 58,6	513,6 \pm 129,5	433,6 \pm 116	0,56 \pm 0,18	0,65 \pm 0,17
Erro Padrão	12,2	9,15	24,05	18,11	0,03	0,02
LS 95% IC	300,6	289,6	562,9	470,2	0,63	0,71
LI 95% IC	250,5	252,6	464,4	397	0,49	0,6
P	0,9145*		0,0085†		0,015*	

* Variáveis com distribuição não paramétrica, comparação entre os grupos realizada com o teste de Mann-Whitney. † Variável com distribuição paramétrica, comparação entre os grupos realizada com o teste t de Student.

IA: intervalo de acoplamento; DCC: duração do ciclo cardíaco; IP: índice de prematuridade; GA: grupo assintomático; GS: grupo sintomático; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; LS: limite superior; LI: limite inferior.

Os coeficientes de correlação entre IA e parâmetros ecocardiográficos foram fracos, sendo o mais forte deles encontrado entre IA e TRIV ($R=0,20$). Os coeficientes de correlação obtidos entre IA, DCC, IP e índices ecocardiográficos estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Coeficientes de correlação obtidos entre o intervalo de acoplamento, índice de prematuridade e duração do ciclo cardíaco em cães com doença degenerativa da valva mitral e arritmias ventriculares.

	R	95% INTERVALO DE CONFIANÇA
IA vs		
AE/Ao	0,03*	-0,21 a 0,27
DIVEd/Ao	-0,19*	-0,42 a 0,05
DIVES/Ao	-0,06*	-0,31 a 0,18
FEC	-0,15*	-0,38 a 0,09
E/A	-0,05*	-0,30 a 0,21
TRIV	0,20*	-0,17 a 0,52
IP vs		
AE/Ao	0,35*	0,11 a 0,54
DIVEd/Ao	0,21*	-0,03 a 0,44
DIVES/Ao	0,27*	0,02 a 0,48
FEC	0,10*	-0,14 a 0,33
E/A	0,05*	-0,21 a 0,30
TRIV	0,36*	-0,001 a 0,64
DCC vs		
AE/Ao	-0,34‡	-0,55 a -0,10
DIVEd/Ao	-0,20*	-0,42 a 0,05
DIVES/Ao	-0,10‡	-0,33 a 0,14
FEC	-0,12‡	-0,35 a 0,11
E/A	0,02*	-0,23 a 0,28
TRIV	-0,21‡	-0,52 a 0,15

‡ Correlação entre variáveis paramétricas realizada com o teste de Pearson.

*Correlação entre variáveis não paramétricas realizada com o teste de Spearman.

6.3 Caracterização das arritmias

Apenas os registros Holter foram utilizados para a avaliação das características das arritmias (n=49). O número de CVP registrados durante o Holter de 24 horas diferiu (P=0,01) entre o GA (1 a 132 batimentos) e o GS (1 a 6011 batimentos). Quando os cães foram divididos de acordo com o AE/Ao maior ou igual a 1,6 ou menor do que 1,6, a ocorrência de arritmias supraventriculares foi significativamente associada com o aumento do átrio esquerdo (P=0,04). A incidência de arritmias supraventriculares também foi estatisticamente diferente entre o GA e GS (P=0,0002)

(Tabela 4). No GA 12 animais apresentavam insuficiência tricúspide, e destes, 9 cães tinham CVP de origem direita ou biventricular. No GS 32 pacientes tinham insuficiência tricúspide, e destes, 8 animais tinham CVP de origem direita ou biventricular.

Tabela 4. Análise descritiva das arritmias ventriculares documentadas no Holter de 24 horas, em cães com doença mixomatosa da valva mitral naturalmente adquirida. Os valores entre parênteses representam o tamanho da amostra.

	GA (23)	GS (26)	P
Arritmias supraventriculares			
Sim	8,7% (2)	58,07% (15)	0,0002*
Não	91,3% (21)	41,93% (11)	
Origem do CVP			
Ventrículo esquerdo (VE)	60,87% (14)	70,96% (18)	0,22‡
Ventrículo direito (VD)	26,08% (6)	6,45% (2)	
Ambos (predomínio VE)	8,7% (2)	12,9% (4)	
Ambos (predomínio VD)	4,35% (1)	6,45% (2)	
Morfologia dos CVP			
Monomórficos	91,3% (21)	51,62% (14)	0,002*
Polimórficos	8,7% (2)	48,38% (12)	
Frequência dos CVP			
Isolados	86,95% (20)	53,84% (14)	0,04‡
Padrões repetidos	8,70% (2)	34,61% (9)	
TVP	4,35% (1)	11,55% (3)	

* Teste exato de Fisher. ‡ Teste de Chi-quadrado.

GA, grupo assintomático; GS, grupo sintomático; CVP, complexos ventriculares prematuros; Padrões repetidos, incluem episódios de bigeminismo, trigeminismo, quadrigeminismo, pentageminismo ou hexageminismo; TVP, taquicardia ventricular paroxística.

Além disso, a morfologia dos CVP diferiu entre os grupos (P=0,002). Os cães com DMVM sintomática apresentaram mais frequentemente arritmias ventriculares

polimórficas e padrões repetidos (ex. bigeminismo) ou TVP do que os animais assintomáticos. Em relação ao foco de origem dos CVP, não houve diferença estatística entre os grupos ($P=0,22$).

O intervalo de acoplamento e o índice de prematuridade foram diretamente influenciados pela ocorrência de ASV. O IA foi considerado menor ($P=0,05$) nos pacientes com ASV concomitante (254 ± 44 ms *versus* 284 ± 67 ms). O IA não diferiu de acordo com as características dos CVP (morfologia, foco ou ocorrência). Por outro lado, maiores IP foram documentados durante episódios de taquicardia ventricular paroxística ou padrões repetidos, quando comparado ao IP dos CVP isolados. Os resultados estão detalhados na Tabela 4, e a Figura 2 indica o IP associado às características dos CVP ou ocorrência de ASV.

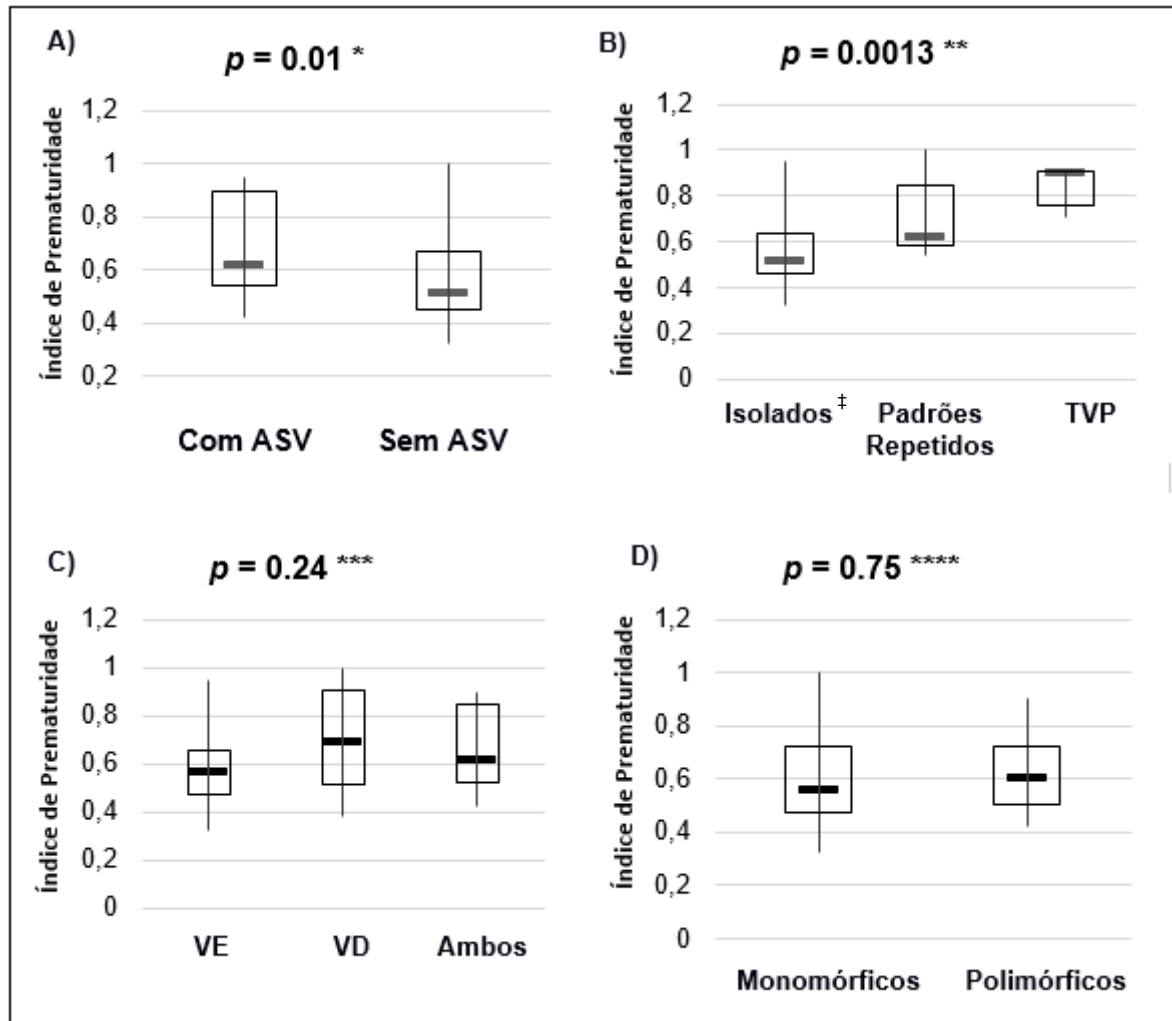


Figura 2. Box plots correspondentes à análise do Índice de Prematuridade em relação às características dos CVP ou arritmias supraventriculares. A) o IP foi significativamente menor quando não havia ASV; B) o IP foi significativamente maior em cães que exibiram CVP com padrões repetidos ou TVP, quando comparado aos animais com CVP isolados; C) a origem do CVP não afetou o IP; D) pacientes com batimentos ventriculares prematuros tanto monomórficos quanto polimórficos apresentaram IP similares.

* Teste de Mann-Whitney. ** Teste de Kruskal-Wallis, seguido do Teste de Dunn; ‡ Diferença estatística entre o PI dos CVP isolados e padrões repetidos, também entre os isolados e TVP ($P=0,05$); *** ANOVA, seguido do Teste de Tukey; **** Teste t de Student.

ASV, arritmias supra-ventriculares; Padrões repetidos, incluem episódios de bigeminismo, trigeminismo, quadrigeminismo, pentageminismo ou hexageminismo; TVP, taquicardia ventricular paroxística; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito.

7. DISCUSSÃO

Estudos que avaliem o intervalo de acoplamento em pacientes veterinários são escassos. Embora haja diversos trabalhos publicados em seres humanos com taquicardia ventricular, os resultados tornam-se conflitantes no que diz respeito à utilidade do IA na distinção entre formas benignas e malignas de arritmia ventricular. Enquanto uns sugerem que o IA é similar nos dois tipos de arritmias (DEL CARPIO MUNOZ et al., 2011; IGARASHI et al., 2012; KUROSAKI et al., 2013), outros documentam a relação entre menores IA, taquicardia ventricular maligna e morte súbita cardíaca (SUN et al., 2003; VISKIN et al., 2005; KIM et al., 2014).

A progressão da doença cardíaca acarreta em declínio parassimpático e aumento no tônus simpático, como mecanismo neuroendócrino compensatório, e portanto, a variabilidade da frequência cardíaca diminui em pacientes com insuficiência cardíaca (PICCIRILLO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2012; NAVARRETE; CAMACHO, 2013). Nosso estudo demonstrou que cães sintomáticos têm a frequência cardíaca significativamente maior do que os assintomáticos. Pudemos demonstrar correlação negativa entre parâmetros ecocardiográficos de remodelamento (AE/Ao) e congestão (TRIV) e a duração do ciclo cardíaco. A DCC foi significativamente menor em animais sintomáticos, acarretando em IP maior nesse grupo de indivíduos. Resultados similares foram reportados em humanos (IGARASHI et al., 2012), onde o IP foi a única variável independente nos pacientes com QRS polimórfico e fibrilação ventricular, apesar do IA ter sido similar ao do grupo controle.

O fraco coeficiente de correlação obtido entre o IP e os parâmetros ecocardiográficos de remodelamento (AE/Ao, $R=0,35$) e congestão (TRIV, $R=0,36$) pode ter sido subestimado devido ao número desigual de cães de acordo com o estágio de DMVM. O pré-requisito de registro eletrocardiográfico em decúbito lateral direito como critério de inclusão no estudo provavelmente explica o pequeno número de cães em estágio D. Uma vez que tais pacientes estão frequentemente com dificuldade respiratória e hemodinamicamente instáveis, e os exames cardiológicos são realizados em decúbito esternal para minimizar o estresse.

Nossos resultados mostram que cães sintomáticos possuem átrio esquerdo remodelado e mais arritmias supraventriculares do que os assintomáticos. Portanto, uma relação entre sobrecarga atrial e maior predisposição às ASV pode ser antecipada. Em um estudo que avaliou as arritmias em cães com diferentes estágios de DMVM, resultados similares foram observados, uma vez que as ASV foram mais frequentes nos animais com DMVM avançada (CROSARA et al., 2010; NAVARRETE; CAMACHO, 2013).

Controversamente, mesmo cães sem remodelamento cardíaco (estágio B1) tiveram AV. Curiosamente, nos dois grupos o ventrículo direito também demonstrou ser um local de origem de CVP em cães com DMVM. Esses resultados sugerem que as AV nessa doença tenham etiologia multifatorial. O mecanismo de gatilho não parece ser explicado por uma única teoria em todos os casos, como a tração das cordas tendíneas dos folhetos afetados (BARLOW, M.B., BOSMAN, 1965), a fibrose endocárdica (MASON et al., 1978; SAVAGE et al., 1983), hipóxia do miocárdio (SHEPARD et al., 1985), ou dilatação e estiramento ventricular com aumento do estresse miocárdico (HANSEN; CRAIG; HONDEGHEM, 1990).

Em cães sintomáticos, os CVP foram mais comumente associados ao polimorfismo e padrões repetidos/TVP do que nos assintomáticos. Diversos estudos reportam que CVP multifocais e mais frequentes estão intimamente associados à disfunção ventricular esquerda, cardiomiopatia arritmogênica, formas malignas de taquicardia ventricular, bem como piores prognósticos (DUFFEE; SHEN; SMITH, 1998; SHIRAISHI et al., 2002; TAKEMOTO et al., 2005; RHEE et al., 2006; KANEI et al., 2008; SHELDON; GARD; ASIRVATHAM, 2010; DEL CARPIO MUNOZ et al., 2011; IGARASHI et al., 2012; LEE et al., 2014). Em pacientes veterinários permanece incerto se o polimorfismo e a maior frequência de CVP pode desempenhar papel crucial na disfunção ventricular esquerda. Em adição, demonstramos que a coexistência de ASV ou CVP com padrões repetidos/TVP resultam em batimentos ainda mais prematuros.

Os resultados desse estudo devem ser interpretados no contexto de duas limitações. Este é um estudo retrospectivo e partilha as críticas inerentes a esse tipo de metodologia. O número desigual de cães de acordo com o estágio da DMVM, e

mais importante, o pequeno número de animais em estágio D, limita a estratificação do IA e IP. A diferença na frequência cardíaca devido à ativação simpática nos cães sintomáticos tem impacto fundamental sobre o índice de prematuridade. Ademais, esse estudo não investiga se maiores IP estão associados à piores prognósticos e redução na sobrevida.

8. CONCLUSÃO

Nossos principais achados foram: (1) apesar do IA ser comparável entre o grupo sintomático e assintomático, os CVP são mais prematuros nos cães sintomáticos; (2) o grupo sintomático tem mais arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares polimórficas, e episódios de padrões repetidos ou taquicardia ventricular paroxística do que os assintomáticos; (3) o intervalo de acoplamento e o índice de prematuridade parecem ser diretamente influenciados pela ocorrência de arritmias supraventriculares. Além disso, (4) maior índice de prematuridade foi documentado em episódios de TVP ou padrões repetidos, quando comparado aos batimentos prematuros isolados.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, J. A. Acquired valvular disease. In: **Tilley, L.P. Manual of canine and feline cardiology**. 4° ed. St. Louis: Elsevier Inc., 2008. p. 110–138.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142–1150, 2009.

BARLOW, M.B., BOSMAN, M. B. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. **American Heart Journal**, v. 71, n. 2, p. 166–178, 1965.

BASSO, C.; PERAZZOLO MARRA, M.; RIZZO, S.; DE LAZZARI, M.; GIORGI, B.; CIPRIANI, A.; FRIGO, A. C.; RIGATO, I.; MIGLIORE, F.; PILICHOU, K.; BERTAGLIA, E.; CACCIAVILLANI, L.; BAUCE, B.; CORRADO, D.; THIENE, G.; ILICETO, S. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. **Circulation**, v. 132, n. 7, p. 556–566, 2015.

BOON, J. Evaluation of size, function and hemodynamics. In: **Veterinary echocardiography**. 2 ed ed. [s.l.] J. Willey, 2011. p. 151–260.

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

BOYDEN, P. A. Cellular electrophysiologic basis of cardiac arrhythmias. In: **Tilley, Essentials of Canine and Feline Electrocardiography: Interpretation and treatment**. 3° ed. New York: Philadelphia London, 1992. p. 273–286.

CROSARA, S.; BORGARELLI, M.; PEREGO, M.; HÄGGSTRÖM, J.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R. A. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 88, n. 10, p. 386–392, 2010.

DEL CARPIO MUNOZ, F.; SYED, F. F.; NOHERIA, A.; CHA, Y. M.; FRIEDMAN, P. A.; HAMMILL, S. C.; MUNGER, T. M.; VENKATACHALAM, K. L.; SHEN, W. K.; PACKER, D. L.; ASIRVATHAM, S. J. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: Study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 22, n. 7, p. 791–798, 2011.

DUFFEE, D. F.; SHEN, W. K.; SMITH, H. C. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. **Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic**, v. 73, n. 5, p. 430–3, 1998.

FAGUNDES, M. L. A. Extra-sistolias e Parassistolias. In: MÉDICA, C. (Ed.). **ECG nas arritmias**. [s.l.: s.n.]p. 172–244.

HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; PEDERSEN, H. D. Acquired valvular disease. In: **Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine**. 6° ed. St. Louis: Elsevier Ltd, 2005. p. 1022–1039.

HAISSAGUERRE, M.; SHODA, M.; JAIS, P. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. **Circulation**, v. 106, n. 8, p. 962–967, 2002.

HANSEN, D. E.; CRAIG, C. S.; HONDEGHEM, L. M. Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. **Circulation**, v. 81, n. 3, p. 1094–1105, 1990.

IGARASHI, M.; TADA, H.; KUROSAKI, K.; YAMASAKI, H.; AKIYAMA, D.; SEKIGUCHI, Y.; KUROKI, K.; MACHINO, T.; MURAKOSHI, N.; NAKATA, Y.; KUGA, K.; NOGAMI, A.; AONUMA, K. Electrocardiographic determinants of the polymorphic QRS morphology in idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 23, n. 5, p. 521–526, 2012.

ISSA, Z. F.; MILLER, J. M.; ZIPES, D. P. Electrophysiological mechanisms of cardiac arrhythmias. In: **Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease**. Philadelphia: Elsevier Inc., 2009. p. 1–25.

KANEI, Y.; FRIEDMAN, M.; OGAWA, N.; HANON, S.; LAM, P.; SCHWEITZER, P. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction. **Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc**, v. 13, n. 1, p. 81–85, 2008.

KIM, Y. R.; NAM, G. B.; KWON, C. H.; LEE, W. S.; KIM, Y. G.; HWANG, K. W.; KIM, J.; CHOI, K. J.; KIM, Y. H. Second coupling interval of nonsustained ventricular tachycardia to distinguish malignant from benign outflow tract ventricular tachycardias. **Heart Rhythm**, v. 11, p. 2222–2230, 2014.

KNECHT, S.; SACHER, F.; WRIGHT, M.; HOCINI, M.; ARENTZ, T.; PETIT, B.; FRANCK, R.; CHILLOU, C. De; LAMAISON, D.; FARRÉ, J.; LAVERGNE, T.; VERBEET, T.; MATSUO, S.; LEROUX, L.; WEERASOORIYA, R.; CAUCHEMEZ, B.; LELLOUCHE, N.; DERVAL, N.; NARAYAN, S. M.; JAÏS, P.; HAÏSSAGUERRE, M. Long-Term Follow-Up of Idiopathic Ventricular Fibrillation Ablation A Multicenter Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 6, p. 522–528, 2011.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. O coração. In: **Robbins & Cotran Patologia Bases Patológicas das Doenças**. 8° ed. São Paulo: Elsevier Ltd, 2010. p. 571–572.

KUROSAKI, K.; NOGAMI, A.; SHIRAI, Y.; KOWASE, S. Positive QRS Complex in Lead I as a Malignant Sign in Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia. **Circulation Journal**, v. 77, n. 4, p. 968–974, 2013.

LEE, Y. H.; ZHONG, L.; ROGER, V. L.; ASIRVATHAM, S. J.; SHEN, W. K.; SLUSSER, J. P.; HODGE, D. O.; CHA, Y. M. Frequency, origin, and outcome of ventricular premature complexes in patients with or without heart diseases. **American Journal of Cardiology**, v. 114, n. 9, p. 1373–1378, 2014.

MASON, J. W.; KOCH, F. H.; BILLINGHAM, M. E.; WINKLE, R. A. Cardiac biopsy evidence for a cardiomyopathy associated with symptomatic mitral valve prolapse. **The American Journal of Cardiology**, v. 42, n. 4, p. 557–562, 1978.

MATSUBARA, L. S.; NARIKAWA, S.; LUCIA, A.; ALBERTO, S.; PAIVA, R. De; ZORNOFF, L. M.; MATSUBARA, B. B. Myocardial Remodeling in Chronic Pressure or Volume Overload in the Rat Heart. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n. February, 2006.

NAVARRETE, R. A. A.; CAMACHO, A. A. **Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral**. 2013.

NODA, T.; SHIMIZU, W.; TAGUCHI, A.; AIBA, T.; SATOMI, K.; SUYAMA, K.; KURITA, T.; AIHARA, N.; KAMAKURA, S. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 7, p. 1288–1294, 2005.

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. **The Veterinary record**, v. 170, n. 24, p. 622, 2012.

OLSEN, L. H.; MOW, T.; KOCH, J.; PEDERSEN, H. D. Heart rate variability in young, clinically healthy Dachshunds: influence of sex, mitral valve prolapse status, sampling period and time of day. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 1, n. 2, p. 7–16, 1999.

PICCIRILLO, G.; OGAWA, M.; SONG, J.; CHONG, V. J.; JOUNG, B.; HAN, S.; MAGRÌ, D.; CHEN, L. S.; LIN, S.-F.; CHEN, P.-S. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. **Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society**, v. 6, n. 4, p. 546–52, 2009.

RHEE, K. H.; JUNG, J. Y.; RHEE, K. S.; KIM, H. S.; CHAE, J. K.; KIM, W. H.; KO, J. K. Tachycardiomyopathy induced by ventricular premature complexes: Complete recovery after radiofrequency catheter ablation. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 213–217, 2006.

SAVAGE, D. D.; LEVY, D.; GARRISON, R. J.; CASTELLI, W. P.; KLIGFIELD, P.; DEVEREUX, R. B.; ANDERSON, S. J.; KANNEL, W. B.; FEINLEIB, M. Mitral valve prolapse in the general population. 3. Dysrhythmias: The Framingham Study. **American Heart Journal**, v. 106, n. 3, p. 582–586, 1983.

SHELDON, S. H.; GARD, J. J.; ASIRVATHAM, S. J. Premature Ventricular Contractions and Non-sustained Ventricular Tachycardia: Association with Sudden Cardiac Death, Risk Stratification, and Management Strategies. **Indian pacing and electrophysiology journal**, v. 10, n. 8, p. 357–71, 2010.

SHEPARD, J. W.; GARRISON, M. W.; GRITHER, D. A.; DOLAN, G. F. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. **Chest**, v. 88, n. 3, p. 335–340, 1985.

SHIRAISHI, H.; ISHIBASHI, K.; URAO, N.; TSUKAMOTO, M.; HYOGO, M.; KEIRA, N.; HIRASAKI, S.; SHIRAYAMA, T.; NAKAGAWA, M. A case of cardiomyopathy induced by premature ventricular complexes. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 66, n. 11, p. 1065–7, 2002.

STRICK, M.; MIDDENDORP, L. B. Van; VERNOOY, K. Animal models of dyssynchrony. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 5, n. 2, p. 135–145, 2012.

SUN, Y.; BLOM, N. A.; YU, Y.; MA, P.; WANG, Y.; HAN, X.; CEES, A. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation. **International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 19, p. 295–299, 2003.

TAKEMOTO, M.; YOSHIMURA, H.; OHBA, Y.; MATSUMOTO, Y.; YAMAMOTO, U.; MOHRI, M.; YAMAMOTO, H.; ORIGUCHI, H. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, n. 8, p. 1259–1265, 2005.

VISKIN, S.; ROSSO, R.; ROGOWSKI, O.; BELHASSEN, B. The “short-coupled” variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: A not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 16, n. 8, p. 912–916, 2005.

WOLF, R.; CAMACHO, A. A.; SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, n. 6, p. 610–615, 2000.

YUSUF, S.; LOPEZ, R.; SLEIGHT, P. Heart rate and ectopic prematurity in relation to sustained ventricular arrhythmias. **British heart journal**, v. 44, n. 3, p. 233–9, 1980.