

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE HIGIENE VETERINÁRIA E SAÚDE PÚBLICA**

**AVALIAÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM
CINOMOSE**

JULIANA BORNHAUSEN CARDOSO DE ARAUJO

Botucatu – SP

2017

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE HIGIENE VETERINÁRIA E SAÚDE PÚBLICA**

AVALIAÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM CINOMOSE

JULIANA BORNHAUSEN CARDOSO DE ARAUJO

Dissertação apresentada 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.

Orientador: Prof. Adj. Antonio Carlos Paes

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

Araujo, Juliana Bornhausen Cardoso de.
Avaliação cardíaca de cães com cinomose / Juliana
Bornhausen Cardoso de Araujo. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia
Orientador: Antonio Carlos Paes
Capes: 50502034

1. Cães - Doenças. 2. Cinomose. 3. Eletrocardiografia
veterinária. 4. Doppler, Ecocardiografia.

Palavras-chave: Caninos; Ecocardiografia;
Eletrocardiografia; Holter; Morbilivirus.

Nome do autor: **Juliana Bornhausen Cardoso de Araujo**

Título: AVALIAÇÃO CARDÍACA DE CÃES COM CINOMOSE

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Adjunto Antonio Carlos Paes

Presidente e Orientador

Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu, SP

Profa. Assistente Dra. Maria Lucia Gomes Lourenço

Membro Titular

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu, SP

Prof. Titular Aparecido Antonio Camacho

Membro Titular

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Jaboticabal, SP

Data da defesa: 09 de novembro de 2017.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu avô, Carlos Alberto Malta de Araujo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Profa. Malu e Prof. Paes, obrigado não me parece suficiente.

Obrigada querida Profa. Malu por inspirar em mim a paixão não só pela cardiologia, como também pela educação. Ao acolher a menina perdida no fim do segundo ano na graduação, você alterou minha trajetória profissional e desempenhou um papel infinitamente maior do que de uma orientadora. Ao longo dos anos tive o privilégio de poder contar com seus ensinamentos, carinhos e broncas, e espero um dia, conseguir despertar algo dentro de um aluno meu, como a senhora fez comigo.

Obrigado Prof. Paes, por toda a paciência e infinitos conhecimentos divididos. O senhor acreditou em mim muito mais do que eu mesma, sendo impossível minha chegada aqui sem seu apoio. Obrigado por todas as histórias compartilhadas e por todas as reuniões onde o senhor acalmou a ansiedade que reina dentro de mim.

Agradeço ao renomado Professor Aparecido Antônio Camacho, que sempre admirei e tive o prazer de aprender com através de seus cursos em Jaboticabal. Foi uma verdadeira honra tê-lo como membro da minha banca neste dia tão marcante. Agradeço a elegância e gentileza com que dividiu seus conhecimentos e contribuiu de forma valiosíssima para o meu trabalho.

Agradeço a UNESP de Botucatu, meu lar durante oito anos, onde não poderia ter sido mais feliz. Ao programa de pós-graduação em Medicina Veterinária, que me permitiu dar este importante passo na minha carreira.

Agradeço aos meus pacientes e seus tutores, pela paciência e confiança no compartilhamento deste meu aprendizado.

Agradeço a minha família, por todo o amor e força que me dão. Sem vocês, nada faria sentido. Obrigado pai, mãe, Su, irmãs, avós e tios.

Obrigada Mãe, por incentivar desde cedo minha paixão pela leitura e por me encorajar a embarcar na vida acadêmica. Obrigada por suas incontáveis revisões e sugestões, sempre bem-humoradas e pertinentes, ao longo de toda a graduação e pós-graduação. Obrigada finalmente, pelo amor incondicional oferecido e por toda a pareceria.

Obrigada Pai, por ser meu porto seguro e me proporcionar todas as ferramentas para que pudesse seguir meu sonho. Com você aprendi que com garra e perseverança, nada é impossível. Obrigado por me amar e me ensinar a voar.

Obrigada ao Secret, meu melhor amigo e *cãopanheiro*. Obrigado pela paciência durante as muitas horas de pratica ecocardiográfica e também por esquentar meu pé debaixo da mesa durante as madrugadas de estudos.

Obrigada aos meus colegas de Pós-Graduação. O trabalho em equipe além de mais divertido, é infinitamente mais produtivo. Com vocês aprendi mais do que possam imaginar. Obrigado pela parceria e por toda a ajuda com o projeto, aulas e burocracias da pós-graduação. Foi uma honra participar desta equipe.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo avaliados em cães no presente estudo	26
Table 2. Age, sex, breed and weight description of all animals involved in the study.....	37
Table 3. Electrocardiographic parameters [mean (standard deviation)] from both infected and control groups.....	39
Table 4. Echocardiographic parameters [mean (standard deviation)] from both infected and control groups	41
Table 5. Holter parameters [mean (standard deviation)] from both infected and control groups	42

LISTA DE GRÁFICOS

- Graph 1.** Comparison of mean weights (kgs) between infected and control groups.....38
- Graph 2.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding P waves duration times in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p=0.0272$)40
- Graph 3.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding QRS complexes duration times in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p= 0.0044$)40
- Graph 4.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding mean NN intervals in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p> 0.0001$)43
- Graph 5.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding SDANN values in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p> 0.0001$)43
- Graph 6.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding SDNN values in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p> 0.0001$)43
- Graph 7.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding RMSSD values in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p= 0.0018$)43
- Graph 8.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding SDNNINDEX values in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p> 0.0001$)43
- Graph 9.** Distribution sample graph of medians and percentiles regarding PNN50 percentages in both infected and control groups (Shapiro-Wilk $p> 0.0001$)43

LISTA DE ABREVIações

AE	Átrio esquerdo
AO	Aorta
bpm	Batimentos por minuto
CDV	Canine distemper vírus (vírus da cinomose canina)
DVE_d	Diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole
DVE_s	Diâmetro do ventrículo esquerdo na sístole
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FS%	Fração de encurtamento
Fej	Fração de ejeção
mm	Milímetros
ms	Milissegundos
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos
PVE_d	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole
PVE_s	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole
SDANN	Padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos, gravados em 24 horas
SDNNINDEX	Média do desvio padrão dos intervalos RR normais gravados em 24 horas
SSPE	Subacute sclerosing panencephalitis
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais e adjacentes, gravados em 24 horas
SIV	Espessura do septo ventricular
MeV	Measels vírus (vírus do sarampo)

SUMÁRIO

RESUMO	12
ABSTRACT	13
CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA	14
1. Introdução	15
2. Revisão de Literatura	17
3. Objetivos	28
CAPÍTULO II – TRABALHO CIENTÍFICO 1	29
<i>Cardiac evaluation of dogs with distemper</i>	
CAPÍTULO III – DISCUSSÃO GERAL	49
1. Discussão	50
2. Conclusão	57
REFERÊNCIAS	58

ARAUJO, J.B.C. Avaliação cardíaca em cães com cinomose Botucatu. 2017. 63 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

RESUMO

A cinomose é uma relevante doença infectocontagiosa no Brasil e possui um crescente número de mortes em sua decorrência. É comprovado que esta doença causa importantes alterações histopatológicas cardíacas, porém seus efeitos sobre o sistema cardiovascular foram pouco descritos. O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade do vírus no coração por meio da ecocardiografia, da eletrocardiografia e da monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, mais conhecida como método Holter.

Palavras chave: Caninos. Morbilivirus. Variabilidade da frequência cardíaca. Holter. Ecocardiografia.

ARAUJO, J.B.C. **Cardiac evaluation of dogs with distemper. Botucatu. 2017. 63 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).**

ABSTRACT

Distemper is an important infectious disease in Brazil that unfortunately has a crescent death toll. It has been proven that the virus has important histopathologic effects over the cardiovascular system although that has been scarcely researched. The present study has the objective of evaluating the virus's activity on the heart with the help of echocardiography, electrocardiography and Holter. The ambulatory electrocardiographic monitoring, also known as Holter exam, is an effective way of detecting cardiac arrhythmias and sometimes can help with early detection of cardiac lesions.

Key words: Canine. Morbilivirus. Heart rate variability. Holter. Echocardiography.

CAPÍTULO I
REVISÃO DE LITERATURA

Introdução

A cinomose é uma enfermidade infectocontagiosa, causada por um RNA-vírus do gênero *Morbillivirus*, pertencente à família *Paramyxoviridae* e à ordem *Mononegavirales*. A transmissão ocorre principalmente por aerossóis e gotículas que contêm os vírus, por meio de secreções respiratórias, fezes e urina (BARRETT, 1999; LOOTS et al., 2017).

Em regiões endêmicas, como o Brasil, é crescente o número de mortes de cães vítimas da cinomose. Além disso, a mesma tem sido considerada como re-emergente em países onde já esteve controlada (SILVA et al., 2007). Em 2017 na Finlândia, onde o vírus havia sido previamente controlado, foi publicado um relato de caso sobre a infecção natural de um filhote de três meses (HEADLEY, 2017). Um periódico inglês também alertou recentemente para a ressurgência da doença no Reino Unido (DAVIES, 2014).

A cinomose possui três formas de apresentação clínica: aguda, subaguda e crônica, com manifestações gastroentéricas, respiratórias e neurológicas. São descritas três formas de encefalite causada pelo vírus da cinomose: encefalite dos cães jovens, encefalite em cães adultos e encefalite do cão idoso (BUDASZEWSKI e MESSLING, 2016).

Acredita-se, atualmente, que as viroses cardiotrópicas desempenhem importante papel na patogenia da miocardite em várias espécies (NELSON; COUTO, 2015a). Em um estudo, cães neonatos (antes dos sete dias de idade) desenvolveram cardiomiopatia viral após infecção experimental pelo vírus da cinomose. Os sinais clínicos incluíam dispneia, anorexia, colapso respiratório, depressão e prostração desenvolvidos de 14 a 18 dias pós-infecção. As lesões

foram caracterizadas como degeneração miocárdica multifocal, necrose e mineralização, com mínimo infiltrado de células inflamatórias. O significado clínico desse processo após a infecção natural é incerto, e se isso tem uma relação com o início de uma cardiomiopatia em cães adultos ainda não foi determinado (GREENE, 2013).

Em outro estudo, foi encontrada macroscopicamente dilatação cardíaca em 97,14% dos casos avaliados e microscopicamente lesões histológicas no miocárdio atrial e nodo sinoatrial que compreendiam: infiltração linfocitária e gordurosa, degeneração hialina e hemorragia (MENDONÇA e COELHO, 2006).

Todos os morbilivirus possuem a mesma estrutura viral e apesar de serem de espécies diferentes dentro do mesmo gênero, a literatura descreve diversas semelhanças na patogenia do vírus que acomete cães e do vírus que acomete humanos. O vírus do sarampo (MeV) em humanos, foi comparado ao vírus da cinomose canina (CDV), e apesar das diferenças na gravidade da doença, ambos os hospedeiros desenvolveram sinais clínicos similares (BUDASZEWSKI & MESSLING, 2016). Em humanos, as consequências cardiovasculares da infecção com o vírus MeV foram estudadas, e achados interessantes foram encontrados quando analisada a variabilidade da frequência cardíaca na panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) (AYDIN et al, 2005).

Com base nestes estudos, gerou-se o interesse pelas alterações cardíacas encontradas em cães com cinomose..

1. Revisão de Literatura

A cinomose canina, enfermidade multissistêmica, é causada por um Morbilivirus, da família *Paramyxoviridae*. É uma doença infecciosa mundialmente importante para os cães domésticos (*Canis familiaris*) e apresenta alta morbidade (GREENE & APPEL, 2006; KAPIL *et al.*, 2008). No entanto, a importância dos morbilivirus não se restringe a cães, podendo infectar diferentes animais e até mesmo humanos. Em humanos, o vírus do sarampo (MeV) foi responsável pela dizimação de uma importante parcela da população nativa das américas durante a colonização europeia. Apesar da redução em 79% dos óbitos causadas por sarampo desde 2001, com o início da iniciativa global ao combate do sarampo ainda em 2014, mais de 100 mil mortes causadas por esta doença foram registradas globalmente (ROTA *et al.*, 2016).

O vírus da cinomose (CDV) é pantrópico, porém, existem diversas cepas, algumas mais neurotrópicas e virulentas que outras, sendo as mais patogênicas, a *Snyder Hill* e R252, altamente neurotrópicas e imunossupressoras (CORRÊA & CORRÊA, 1992; MORO & VASCONCELOS, 1998; ALVES *et al.*, 2006).

Os cães clinicamente acometidos apresentam as seguintes características: falta de vacinação ou doses incompletas, vacinas inapropriadas, colostro com títulos inadequados de anticorpos, imunossupressão e história de exposição a cães infectados (GREENE, 2006).

Um estudo retrospectivo, que avaliou 683 óbitos em cães causados pelo vírus da cinomose, revelou que 620 cães apresentaram a fase neurológica da doença, e destes, 564 apresentaram a lesão histológica no encéfalo. Estes

animais apresentaram uma grande diversidade de sinais clínicos neurológicos, sendo os mais prevalentes a mioclonia, ataxia, convulsão e paraplegia (SILVA *et al.*, 2007)

Atualmente, a técnica da reação em cadeia pela polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR) vem sendo empregada com sucesso, na detecção do vírus da cinomose em diferentes tipos de amostras biológicas provenientes de cães com sinais clínicos sistêmicos e neurológicos (BARRETT, 1999; GEBARA *et al.*, 2004). Segundo Gebara *et al.* (2004), é possível detectar o ácido nucleico do vírus em urina de cães tanto com encefalite aguda quanto crônica, evidenciando a viriúria.

Em estudo de 35 cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose realizado por Rezende e Coelho (2009), a inflamação linfocitária foi a principal alteração encontrada (42,8%), a qual é sugestiva de resposta imunitária induzida pelo vírus da cinomose, conforme relatam Higgins *et al.* (1981), Lenghaus & Studdert (1984) e Rocha (1995). Constatou-se neste estudo, que existe uma correlação positiva entre cães infectados com o vírus da cinomose e as alterações histopatológicas observadas no miocárdio ventricular esquerdo. A infiltração linfocitária é observada usualmente nas infecções virais (VAN CLEET; FERRANS, 1998; COELHO, 2002).

A infecção experimental de cães com menos de uma semana de idade com o vírus da cinomose pode causar miocardite multifocal e necrose do miocárdio (SISSON; THOMAS, 1997; NELSON; COUTO, 2001^a).

Em estudo de Mendonça e Coelho (2006), 97,14% de 36 animais com cinomose revelaram dilatação cardíaca e somente um (2,86%) apresentou

aspecto macroscópico normal na necropsia. A dilatação estava caracterizada pela modificação da morfologia do órgão, independente do grau de dilatação. Neste mesmo estudo, as lesões histológicas encontradas no miocárdio e nodo sinoatrial de 35 cães foram as seguintes: infiltração linfocitária, infiltração gordurosa, degeneração hialina e hemorragia. As lesões encontradas foram focais, de tamanhos variados, e na maioria dos casos esses focos eram múltiplos, principalmente no miocárdio. A infiltração linfocitária foi estatisticamente maior que todas as demais lesões encontradas, com exceção da infiltração gordurosa.

Diferentes tipos de inflamação são provocados pelos agentes que produzem miocardite. Esses tipos incluem reações supurativas (resultante da localização de bactérias piogênicas no miocárdio), necrosantes (leões frequentemente encontradas na toxoplasmose), hemorrágicas (septicemias), linfocitárias (infecções virais), eosinofílicas (em infecções parasitárias) (VAN VLEET; FERRANS, 1998; MENDONÇA; COELHO, 2006).

Existem inúmeras causas que predispõem a cardiomiopatia dilatada, como: base genética ou familiar, infecção viral, autoimunidade, toxinas miocárdicas, hiper-reatividade microvascular, deficiência nutricional (taurina e carnitina), taquicardia persistente ou recorrente (SISSON *et al.*, 1999).

Em 31 cães com dilatação cardíaca, sem causa definida, estudadas por Bastos (2001), foram encontradas as seguintes alterações histológicas no nodo sinoatrial: infiltração linfocitária (45,2%), degeneração hialina (26,1%), infiltração gordurosa (9,5%), hemorragia (7,1%), trombose (2,3%), exsudato fibrinoso (7,1%) e exsudato neutrofílico (2,3%).

A maioria dos animais com cardiomiopatia dilatada apresenta anormalidades eletrocardiográficas, como alterações sugestivas de dilatação atrial e ou ventricular como QRS e P de duração e amplitude aumentadas (TILLEY, 1979).

Ao exame ecocardiográfico o modo M e bidimensional, definem a magnitude da distensão das câmaras cardíacas em sístole e em diástole, além da diminuição da contratilidade, sendo ambos os aspectos indicativos de cardiomiopatia dilatada (LOBO e PEREIRA, 2002).

A eletrocardiografia (ECG) é um exame complementar utilizado na avaliação cardiovascular na clínica de carnívoros domésticos, com diferentes objetivos diagnósticos, tais como avaliação pré-operatória, na suspeita de distúrbios eletrolíticos e na avaliação de diferentes afecções cardíacas, primárias ou secundárias (PEREIRA NETO *et al.*, 2006, CARVALHO *et al.*, 2009, PASCON *et al.*, 2010). Através do exame eletrocardiográfico, é possível identificar arritmias e distúrbios de condução elétrica (MONTENEGRO *et al.*, 2002). Informações adicionais, a cerca de sobrecarga nas câmaras cardíacas e presença de efusões pericárdica ou pleural, podem ser obtidas a partir das medidas das ondas e segmentos do traçado eletrocardiográfico do animal em repouso (TAKAHARA *et al.*, 2006, SELK GHAFARI *et al.*, 2009).

A monitoração eletrocardiográfica ambulatorial ou método Holter é um exame complementar simples, não invasivo e de grande importância na rotina da clínica de pequenos animais, principalmente para identificar e quantificar arritmias e para a instituição de um tratamento antiarrítmico (PETRIE, 2005).

Essa ferramenta foi inventada em 1947 por Norman Jefferis Holter, justamente pela necessidade de registrar traçados eletrocardiográficos por períodos mais longos, uma vez que o registro convencional é limitado em média a dois minutos de duração. Esse tempo compreende 0,14% de todos os traçados gravados em um dia, ou seja, restrito. Desde então, essa ferramenta foi aprimorada e vem sendo amplamente utilizada e estudada pela medicina (BAROLD, 2005); contudo, na Medicina Veterinária, relatos de seu uso datam da década de 80 (CALVERT *et al*, 1997)

Essa monitoração basicamente é realizada por um exame eletrocardiográfico de longa duração, onde o paciente permanece com um gravador de Holter que registra a atividade elétrica cardíaca durante as atividades diárias normais (exceto natação) (WARE, 2010). Baseado nos traçados obtidos é possível não só avaliar as características normais e anormais do eletrocardiograma, como também a modulação do sistema nervoso autônomo no coração, por meio da variabilidade da frequência cardíaca (CARARETO *et al.*, 2007; CHOMPOOSAN *et al.*, 2014).

As principais indicações para a realização desse exame são diversas, como diagnóstico de arritmias intermitentes que não foram identificadas no ECG convencional, correlação de sintomas como síncope e convulsões ou do período do dia com a ocorrência de arritmias. A eletrocardiografia dinâmica também pode ser utilizada para verificação da necessidade de instituir ou não uma terapia antiarrítmica, avaliação de sua eficácia, diagnóstico precoce de cardiomiopatias ocultas (principalmente a cardiomiopatia dilatada e arritmogênica) e detecção de

arritmias graves em cães com doenças extra cardíacas como neoplasia, torção esplênica e doença imunomediada (GOODWIN, 1998; OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A técnica para sua realização consiste em fixar eletrodos adesivados na pele do animal após tricotomia ampla e desinfecção apropriada da região lateral do tórax direito e esquerdo. A quantidade de eletrodos e a técnica a ser utilizada variam conforme o tipo de aparelho gravador, porém todos registram os episódios em um plano horizontal com derivações pré-cordiais modificadas e os traçados são obtidos digitalmente em dois ou três canais diferentes e analisados em um computador (PETRIE, 2005; THOMASON *et al.*, 2008; WARE, 2010). É de extrema importância que o animal realize suas atividades diárias e que o proprietário as redija em um diário durante a gravação. Quanto mais detalhes, mais completa é a interpretação do exame (MOÏSE, 1988).

O relatório dos eventos ocorridos durante o exame de Holter é descritivo, tanto qualitativamente como quantitativamente. Nele consta principalmente qual foi o ritmo de base, a avaliação da condução atrial, atrioventricular e ventricular, a análise das extra-sístoles, a relação dos achados eletrocardiográficos com os dados contidos no diário de atividades do paciente e também os dados relacionados com a variabilidade da frequência cardíaca (LORGA FILHO *et al.*, 2013).

Um equipamento próprio para cães e gatos já se encontra disponível. No entanto, atualmente, os mais utilizados pelos médicos veterinários ainda são os de uso humano. Portanto, como os aparelhos e os softwares de análise automático do exame de Holter utilizados foram desenvolvidos para humanos, é preciso revisar com bastante cuidado o exame, pois o cão apresenta algumas

particularidades que o software acusa como sendo alguma irregularidade quando na verdade não são. A principal delas é a arritmia sinusal, que é interpretada como extra-sístoles supraventriculares (GOODWIN, 1998; MOÏSE, 1998; PETRIE, 2005). Pode-se citar também dados sobre a frequência cardíaca, que no cão pode apresentar declínio para valores próximos de 40 batimentos por minuto (bpm), ou chegar a 300 bpm em exercícios extenuantes. Pausas de dois a quatro segundos são também esperadas (MOÏSE, 1988; GOODWIN, 1998). Existem algumas alterações durante a gravação que podem ocorrer em animais clinicamente saudáveis de forma esporádica, tais como extrassístoles ventriculares monomórficas, bloqueios atrioventriculares de segundo grau e extra-sístoles supraventriculares (ULLOA *et al.*, 1995).

Outra modalidade importante que o software analisa é a variabilidade da frequência cardíaca. Essa consiste na estimativa com base em cálculos matemáticos da variação que ocorre no automatismo do coração a cada batimento, levando em consideração as distâncias entre ondas R normais (distância RR ou NN), ou seja, entre batimentos cardíacos regulares (MARÃES, 2010; TONELLO *et al.*, 2014).

Hoje, sabe-se que os batimentos cardíacos são dependentes da geração de impulsos de despolarização involuntária no nodo sinusal comandadas pelo sistema nervoso autônomo, sendo o que sustenta o coração batendo. O sistema nervoso simpático, mediado pela ação da adrenalina e da noradrenalina, tem a função de aumentar a frequência de despolarizações enquanto o sistema nervoso parassimpático, mediado pela acetilcolina e pela ação do nervo vago tem a função de diminuir. A frequência cardíaca é resultante, portanto, do balanço autonômico

entre os sistemas (KITTLESON, 1998; TILLEY, 1992; MARÃES, 2010), sendo a ativação parassimpática a que prevalece em situações normais (MALIK *et al.*, 1996).

A variabilidade da frequência cardíaca avalia justamente esse balanço autonômico, ou seja, a maneira que esta se comporta durante as diferentes fases do dia, principalmente durante o estado de sono e vigília (CALVERT, 1998).

Para o cálculo dos índices relacionados à VFC, as maneiras usuais de se fazer, caracterizam-se pelo domínio do tempo e da frequência. O primeiro leva em consideração cálculos estatísticos obtidos sobre os intervalos RR normais e o segundo nas frequências cardíacas sendo transformadas em potência, para análise no poder espectral (CALVERT, 1998).

Na análise do domínio do tempo, as variáveis estudadas são diversas, representadas pelo valor médio dos intervalos NN (NNmédio), desvio padrão entre todos os intervalos NN (SDNN), desvio padrão dos valores médios de intervalo NN obtidos a cada 5 minutos (SDANN), média dos desvios padrão entre intervalos NN obtidos a cada 5 minutos (SDNNindex), raiz quadrada da média entre as diferenças ao quadrado dos intervalos NN consecutivos (rMSSD) e porcentagem de intervalos consecutivos maiores que 50 ms (pNN50) (OLIVEIRA *et al.*, 2012) (Tabela 1).

TABELA 1: Descrição dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo avaliados em cães no presente estudo

ÍNDICES	DESCRIÇÃO
NN Médio (ms)	Intervalo NN médio de todo o registro
SDNN (ms)	Desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais
SDANN (ms)	Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
SDNN index (ms)	Média dos desvios-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
PNN>50 (%)	Porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos
RMSSD (ms)	Raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes

Os índices SDNN, SDANN, SDNNindex analisam variações entre batimentos a longo prazo. São úteis para avaliar ambos os sistemas (simpático e parassimpático), porém não é possível distinguir a partir deles se a diminuição da VFC se dá devido a um aumento do tônus simpático ou uma diminuição do tônus parassimpático. Já os índices rMMSD e pNN50 são variáveis que levam em consideração alterações curtas e rápidas entre intervalos RR adjacentes, sendo possível avaliar a partir desses valores a ação parassimpática (tônus vagal) e a respiração (MALIK, 1996; GOODWIN, 1998; MARÃES, 2010).

Na análise do domínio da frequência, a variabilidade da frequência cardíaca é analisada conforme sua oscilação periódica em frequências diferentes durante o exame. A obtenção desses dados basicamente é realizada pelo método

de densidade de potência espectral e envolve cálculos matemáticos complexos. A VFC é dividida, portanto, em dois grandes grupos, um componente de alta frequência e um de baixa frequência (VANDERLEY, *et al.*, 2009).

O componente de alta frequência ou *high frequency* (HF) compreende as mudanças que ocorrem na faixa de 0,15 a 0,4 Hz e estão relacionados com a atividade parassimpática sobre o coração. Já o componente de baixa frequência ou *low frequency* (LF) compreende as mudanças que ocorrem na faixa de 0,04 a 0,15 Hz e estão relacionadas com ambas as atividades simpática e parassimpática, com predomínio da primeira. A relação entre os dois componentes de baixa e alta frequência (LF/HF) fornece informações valiosas a respeito do balanço autonômico (CALVERT, 1998; VANDERLEY, 2009; MARÃES, 2010).

Existem também dois outros componentes – o de muito baixa frequência ou *very low frequency* (VLF) e o de ultrabaixa frequência ou *ultra low frequency* (ULF), mas como a função de ambos é incerta, estes não são muito utilizados (MALIK e CHAIRMAN 1996). No entanto, sabe-se que a VLF está relacionada com a regulação da temperatura corporal, dos tónus vasomotor periférico e do sistema renina angiotensina (AKSELROD *et al.* 1985).

Em humanos esses índices são muito utilizados, principalmente na detecção precoce do risco de eventos cardiovasculares como a insuficiência cardíaca congestiva, onde o coração começa a falhar em sua função de bombear o sangue, mas não o suficiente para acarretar em sinais clínicos (MARÃES, 2010). Nessa fase o controle autonômico já sofre alterações, provocando um aumento da frequência cardíaca pelo aumento do tónus simpático e diminuição

do tônus parassimpático, provocando conseqüentemente uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca. Também é usado como importante marcador prognóstico de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (BARROS e BRITO, 2005).

Em cães, estudos recentes mostraram que a VFC diminuiu em animais que apresentavam endocardiose de válvula mitral e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e todos em fase avançada da doença, mostrando que de fato, os valores se alteram quando o animal possui cardiopatia e começa a desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (CHAMAS 2011; RASMUSSEN *et al.*, 2014). Foi observado também que animais obesos, com valores de Escore de Condição Corporal (ECC - PURINA®/ LAFLAMME *et al.*, 1994) de 8 e 9 apresentaram valores diminuídos de VFC em comparação a animais saudáveis (ECC 5) (MAZINI, 2011).

Objetivos

Objetivos Gerais

O presente estudo teve como objetivo a avaliação cardíaca de cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose, atendidos pelo Serviço de Moléstias Infecciosas da UNESP de Botucatu. Foram investigados os efeitos do vírus sob o coração utilizando-se como instrumento de análise a ecocardiografia, e a eletrocardiografia convencional e ambulatorial.

1.5 Objetivos Específicos

As investigações eletrocardiográficas convencional e ambulatorial (holter) tiveram como objetivo principal a identificação das possíveis alterações eletrocardiográficas bem como a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em cães infectados por cinomose.

A ecocardiografia teve como objetivo a investigação de uma possível alteração na hemodinâmica e tamanho de câmaras cardíacas. Buscou-se também investigar uma possível hipertensão pulmonar secundária a doença respiratória presente em animais com cinomose.

CAPÍTULO II

TRABALHO CIENTÍFICO

Trabalho a ser enviado para Topics in Companion Animals Medicine:

Cardiac evaluation of dogs with distemper

Juliana Bornhausen Cardoso de Araujo¹, Maria Lucia Gomes Lourenço², Antonio Carlos Paes³

¹School of Veterinary Medicine and Animal Science, Department of Public Health, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: *Corresponding author: jubsaraujo@gmail.com

²School of Veterinary Medicine and Animal Science, Department of Veterinary Clinics, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil; *Corresponding author: mege@fmvz.unesp.br

³School of Veterinary Medicine and Animal Science, Department of Public Health, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: paesacmi@fmvz.unesp.br

Introduction

Canine distemper is an infectious disease, caused by a RNA-virus of the Morbillivirus genus, that belongs to the Paramyxoviridae family and Mononegavirales order. All morbilliviruses are transmitted mainly by aerosols and droplets that contain the virus, which originate from respiratory secretions, feces and urine [1].

In endemic regions, such as Brazil, the number of dog deaths caused by the canine distemper virus (CDV) have been increasing [2]. As a multi-host pathogen, its death toll has also reached a wide range of carnivore species, causing mass mortalities of wildlife [3]. It has also been considered re-emergent in countries where it has already been controlled [2]. In Finland, where distemper had been previously controlled, a case report of a 3-month-old pup naturally infected with distemper virus was published [4]. Recently, a letter was published warning colleagues about the risk of re-emergence of canine distemper in the UK [5].

In human medicine, it is currently believed that cardiotropic viruses play an important role in the pathogenesis of myocarditis and treatments with drugs such as interferons are being tested [6]. In one study, neonatal dogs (younger than 7 days

old) developed viral cardiomyopathy after an experimental infection with the distemper virus. Clinical signs included dyspnea, anorexia, collapse, depression, and prostration developed 14 to 18 days after infection. The lesions were characterized as multifocal myocardial degeneration, necrosis and mineralization, with minimal infiltration of inflammatory cells. The clinical significance of this process after natural infection is unclear, and whether this has a relationship with the onset of cardiomyopathy in adult dogs has not yet been determined [7] .

Another study regarding distemper infected canines found that 97% of evaluated cases presented with cardiac dilation in necropsy. Meanwhile, when microscopically analyzed, the atrial myocardium and the sinus node presented histological lesions such as lymphocytic and fatty infiltration, hyaline degeneration and hemorrhage [8].

All morbilliviruses share the same particle structure and there are currently four known species within the genus [9]. The measles virus (MeV) that affects humans was compared to the canine distemper virus (CDV), and even though the study showed a difference in the severity of the disease, both hosts develop similar clinical signs [10]. In humans, cardiovascular consequences of measles infections have been studied and interesting findings regarding a decrease in heart rate variability in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) patients were made [11].

These studies originated an interest in cardiac alterations that may be found in dogs with distemper. Therefore, the objective of this study was to describe the electrocardiographic and echocardiographic alterations found in distemper-infected dogs.

Materials and Methods

An inclusion and exclusion criteria was followed and twenty-five PCR positive dogs, naturally infected by the distemper virus, were evaluated by the Infectious Disease and Cardiology Service at UNESP - Botucatu. Inclusion criteria

determined that all of the diseased dogs included in the study were naturally infected by the distemper virus and diagnosed by vaccine history, clinical development of the disease with neurological evolution, physical examination, and positivity for distemper in polymerase chain reaction preceded by reverse transcription (RT-PCR) from an urine sample. Blood samples were taken to perform a simple blood count to rule out other concomitant diseases. If there were any doubts about other possible diseases, these animals were not included in the study. Exclusion criteria also determined that PCR positive animals for ehrlichiosis, anaplasmosis and babesiosis were not allowed in the study. Also, animals with any kind of previous heart disease were excluded from the study.

Eighteen animals of various breeds were evaluated by all proposed methods, being these divided in two groups, infected and control. Nine clinically healthy animals were chosen to participate in the study and served as the control group, being four males and five females. The infected group however, was composed by seven males and two females. Healthy animals were selected to approximate the weight and age of the animals infected with the distemper virus. The control group's age ranged between seven-month old puppies and five year old adults while the infected group, similarly, had animals with ages that ranged from six months to five years old. Although it was not possible to obtain animals of exactly the same weights, the control group had an average weight of 23 kgs and the diseased group 16 kg. More details about ages, breeds and weights of animals included in the study may be found in Table 1.

Once the prerequisites for participating in the study were met, an electrocardiogram reading was recorded and the animals were referred for a cardiac evaluation, where the following exams were performed: cardiac and pulmonary auscultation, echocardiography and ambulatory electrocardiography.

The study was sent and approved by the Ethics Committee of the Use of Animals - CEUA - FMVZ - Unesp Botucatu under the protocol number 181/2015 being in accordance with the ethical principles in animal experimentation. The animals that

participated in this study were evaluated only after signing the informed consent form by their guardian.

Table 2. Age, sex, breed and weight description of all animals involved in the study.

GROUP	SEX	AGE (years)	BREED	WEIGHT (kg)
control	M	0.8	Labrador Retrivier	31.2
Control	F	1.3	Border Collie	18
Control	F	0.8	Cocker Spaniel	8.3
Control	F	5	YorkShire Terrier	4.5
Control	F	1	Mongrel	20
Control	M	3	Mongrel	37
Control	M	2	Mongrel	24.3
Control	F	3	Mongrel	25.8
Control	M	0.7	German Shepherd	35
Infected	M	0.6	Mongrel	2,9
Infected	M	4	Mongrel	8,3
Infected	F	6	Fox Paulistinha	4,2
Infected	F	2	Cocker Spaniel	19
Infected	M	0.8	Mongrel	3,8
Infected	M	5.6	Mongrel	26
Infected	M	1.4	Mongrel	23
Infected	M	2.1	Mongrel	33
Infected	M	5	Mongrel	32

Electrocardiography

The electrocardiographic exams were performed by a computerized electrocardiograph. After conducting the electrocardiographic exam using the computerized method, the analysis of the electrocardiographic parameters was performed through the software itself.

The electrocardiogram was performed without the use of anesthesia or any other type of sedation. The animals were positioned in the right lateral decubitus on an appropriate table, maintaining the thoracic and pelvic limbs at right angles to the longitudinal axis of the vertebral column. The restraint was performed manually and the exams were performed in a quiet environment at room temperature.

The electrodes used were fixed to the skin as standardized by Tilley (1992). The three bipolar leads (I, II and III) and the three increased unipolar leads (aVR, aVL and aVF) were recorded.

The measurements were obtained from lead II and the following parameters were analyzed: heart rate (beats per minute), electrical axis in the frontal plane (by measuring the algebraic sum of the QRS deflections in lead I and lead III) (degrees), and waves and intervals [(P wave = duration (milliseconds) and amplitude (millivolts); PR interval (milliseconds); QRS = duration (milliseconds); R wave = amplitude (millivolts); QT (milliseconds); polarity of T-wave (positive, negative or biphasic); ST (elevation, depression or isoelectric)].

Ambulatory electrocardiography

The 24-hour recording of electrocardiographic tracings was performed by a human digital device called Cardiolight® (Cardios, SP, Brazil), which records in three channels (C1, C2 and C3) and stores the information on an SD card. This information was later analyzed in a computer that has a specific software for the installed apparatus, where the images are visualized and pre-interpreted by the program, and it is up to the analyst to modify it if deems necessary. Because the device has been assigned to humans, events need to be checked with greater precision and accuracy for veterinary use.

To fix the device to the animal, first, a wide chest trichotomy was performed bilaterally around the dorsoventral region of the 5th intercostal space. Then, the site was cleaned with 96% alcohol and two electrodes were glued to the 5th intercostal space on the left side (black and white) and two on the side right in the same layout that was used for the left side (red and green). The strands were then attached to the apparatus which is then attached to animal's body with the aid of plasters and elastic bandages.

The tracings were recorded for a period of 24 hours. During that time, the owner was instructed to allow the animal to remain where it is kept on a daily basis and perform its routine activities. An activity diary was also provided to record all the events that occurred during those 24 hours, including details about the type, timing, and duration of the activities.

Indexes related to the variability of the assessed heart rate were: NN (mean of all RR intervals (ms)), SDNN (standard deviation of all RR intervals (ms)), SDNNi (average of standard deviations of the measured RR intervals in 5-minute segments (ms)), SDANN (standard deviation of RR intervals measured in 5-minute segments (ms)), RMSSD (root mean square of successive differences to the frame between adjacent RR intervals (ms)) and pNN50 (percentage difference between successive RR intervals that are > 50 ms (%)).

Echocardiography

Echocardiographic examinations were performed with a M-Turbov (Sonosite) equipment and on all animals once, after an electrocardiogram was recorded and before the Holter placement.

Echocardiographic parameters were analyzed by two-dimensionally (B-mode) and one-dimensionally (M-mode). Also, pulsatile and continuous Doppler were used. After trichotomy, the animals were positioned in right lateral decubitus and the transducer was placed in the right parasternal echocardiographic window, located between the 3rd and 6th intercostal spaces (EIC). The four-chamber views and left ventricle outflow tract were obtained from the long axis and, when the short axis, the apical, papillary, chordal, mitral and aortic sections were observed. The images were initially obtained in B-mode, evaluating the anatomical relationships between structures, contractility, morpho-functional valvular aspects, the presence of jets of regurgitation with colored Doppler and the pressure gradient of the pulmonary valve. The short axis served as a guide for obtaining the M-mode images, with simultaneous exposure of the two-dimensional mode on the screen. The left atrium and the aorta

were measured and the left atrium / aorta ratio (AE: Ao) was calculated. With the cursor line above the level of the chordae tendineae, measurements of the left ventricular diameter in diastole (LVD-d) and systole (LVD-s) were obtained. From these measurements the ejection fraction (EF%) and the shortening fraction (SF%) were calculated. The apical view allowed the visualization of anatomical relationships between the cardiac structures, the morphofunctional valvular aspects, the myocardial contractility, the presence of jets of regurgitation, and the pressure gradient of the aortic valve. The diastolic function was assessed by mitral inflow, measuring the peak velocity of E and A waves and E: A ratio.

Clinical examination

All animals included in the study went through a clinical examination where their temperature was taken, alongside an evaluation of pulmonary and cardiac sounds with a stethoscope, examination of mucous membranes colors and capillary refill time. All assessments of lymph nodes and hydration status were also recorded.

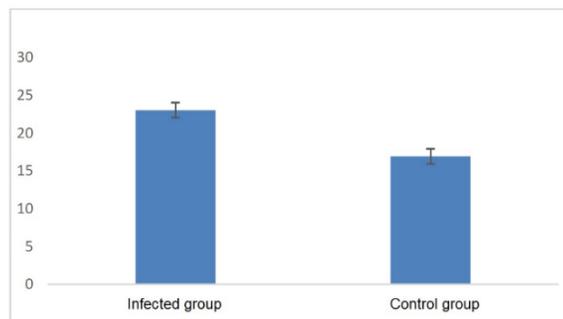
Statistical analysis

The distribution of the continuous variables was evaluated with statistical tests of normality (Shapiro-Wilk) and graphical analyzes (histogram, q-q plot). Normally distributed variables were submitted to the Student's t-test for independent samples to verify if there was statistical difference in means of the control groups and patients. Non-parametric variables were submitted to the Mann-Whitney test to determine if there were differences among the medians of the groups studied. Statistical differences were considered when $p < 0.05$. The statistical tests were performed with the help of Statistical Analysis Software - SAS version 9.3 (SAS Institute, 2011).

Results

Initially, twenty-five PCR-positive animals, naturally infected by the distemper virus were evaluated and included in the study. However, it was only possible to perform all of the proposed diagnostics in nine of these animals. Therefore, statistical analysis and results were based only on these nine infected animals and compared with a control group of nine healthy animals. To ensure greater fidelity in the comparison of diseased and control animal groups, healthy animals were selected to equate sick animals by weight and age. Although it was not possible to obtain animals of exactly the same weights, the control group had an average weight of 23 kgs and the diseased group 16 kg (Graph 1). It is observed that there was no statistical difference in the weight of these animals. Ages were similar as well and did not prove to be statistical difference between the groups.

Graph 1. Comparison of mean weights (kgs) between infected and control groups



Electrocardiography

Electrocardiography observed that on both groups the prevalent rhythm was sinus arrhythmia, being present in 90% of all animals studied and on 60% percent of the animals belonging to the infected group. All healthy animals included in the control group had sinus arrhythmia. Eighteen percent of animals, two animals, from the infected group presented with bradycardia. Mean heart rate was analyzed and proved to be similar, not presenting statistical difference between the groups (Table 3)

Table 3. Electrocardiographic parameters [mean (standard deviation)] from both infected and control groups.

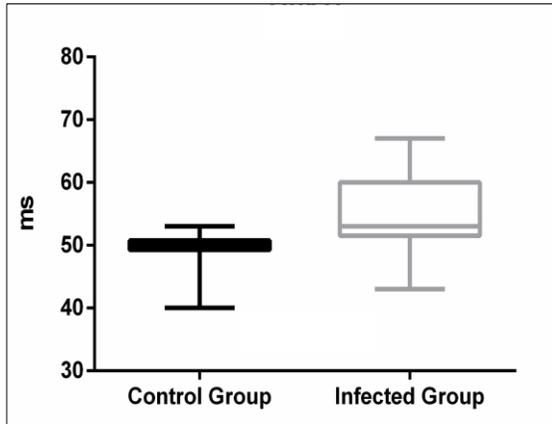
Variable (Unit)	Control	Infected	P Value
mean HR (bpm)	125.5 (16.5)	106.2 (33.9)	0.1273
Dur P (ms)	49.3 (3.7)	55.4 (7.0)	0.0272
Int PR (ms)	100.6 (15.9)	100.4 (16.5)	0.9835
Dur QRS (ms)	56.3 (3.8)	77.3 (12.5)	<0.0001
Int QT (ms)	206.7 (8.8)	217.7 (22.9)	0.174
Amp P (mV)	0.2 (0.04)	0.2 (0.06)	0.4781
Amp R (mV)	1.1 (0.1)	1.06 (0.3)	0.4767
ST (mV)	0.06 (0 - 0.12)*	0 (0 - 0.23)*	0.7656

Variables were evaluated with statistical tests of normality (Shapiro-Wilk); mV: millivolts; ms: milliseconds; bpm: beats per minute. Bold letter indicates a significant difference between groups ($p < 0.05$).
* variables analyzed with Mann-Whitney

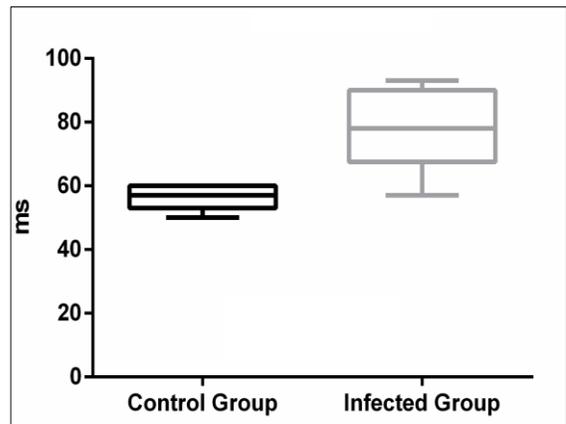
77% of the animals from the infected group presented sinus arrest, whereas only twenty percent of the animals in the control group presented this alteration. When analyzing other parameters, there were no other changes worthy of mention. In both control and infected groups, no dogs presented junctional rhythm, blockages or extra systoles.

When comparing electrocardiographic abnormalities in both groups, the infected group had longer P e QRS duration times that proved to be statistically significant. Eighty-eight percent of the animals from the infected group presented longer P and QRS duration times when compared to reference values previously described in literature (TILLEY, 1992) and also when compared to the control group. (Graph 2 and 3)

Graph 2. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding P waves duration times in both infected and control groups



Graph 3. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding QRS complexes duration times in both infected and control groups



Echocardiography

Echocardiographic analysis showed there was no statistical difference, in any of the analyzed variables, when comparing the control group to the infected group. Even though there was attention to weight when selecting animals for the control group, ratios like: LA/Ao, E/A, and LVDd/Ao were used for statistical analysis to ensure that there was no influence of different weights. Also, shortening fraction and ejection fractions were analyzed. (Table 4)

Out of the eighteen animals studied, only one, belonging to the infected group, presented abnormal features on echocardiography indicating cardiac dilatation. In this case, the dog had an increased left ventricle diameter in both systolic and diastolic measurements; increased left atria as well as an increased LA/Ao ratio. He also presented decreased ejection and shortening fractions. An inversion of the E wave and A wave was also observed, resulting in a lower value of the E/A ratio. Even though echocardiographic parameters were not studied in the preset research, it is important to emphasize that he was the only survivor included in the study. His evaluation occurred five months post-infection, while the other eight infected animals were evaluated in the acute stage, no more than thirty days post-infection, and none of them survived more than two weeks after evaluation.

Table 4. Echocardiographic parameters [mean (standard deviation)] from both infected and control groups.

Variable (Unit)	Control	Infected	P Value
LA/Ao	1.3 (0.1)	1.4 (0.1)	0.1245
LVD-d	37.3 (9.0)	31.3 (7.7)	0.1373
LVD-s	19.3 (11.7)	22.4 (9.7)	0.6567
E/A	1.4 (0.2)	1.4 (0.2)	0.8492
FS%	34.2 (2.19)	36.1 (1.81)	0.7821
EF%	54.89 (19.60)	59.34 (15.9)	0.7561

Variables were evaluated with statistical tests of normality (Shapiro-Wilk); Bold letter indicates a significant difference between groups ($p < 0.05$).

Ambulatory electrocardiography (Holter)

No statistical differences were detected between groups when comparing occurrences of arrhythmias (atrial and ventricular extra systoles), pauses (> 2 seconds), number of normal RR intervals, and minimal heart rate. The maximum heart rate, however, was found to be lower in the infected group when compared to the control group. The mean maximum heart rate in the control group was 249 ± 5 bpm, while in the infected group this average fell to $195 \pm 57,1$ bpm. (Table 5)

The mean heart rate also showed statistical difference when compared to the $89 \pm 12,3$ bpm control group with the $109 \pm 29,2$ bpm group of patients.

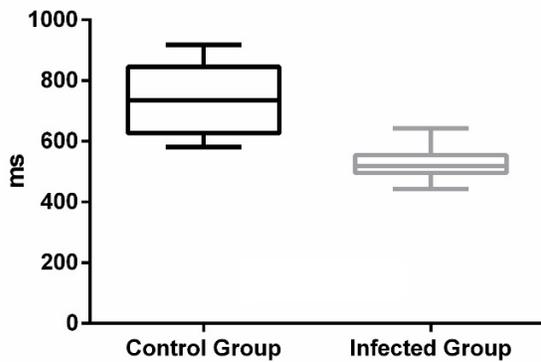
When the heart rate variability was analyzed, all the variables studied presented a statistical difference between the control and the patient groups, proving that there is a decrease in this in animals infected with the distemper virus (Table 5) (Graphs 4 – 9).

Table 5. Holter parameters [mean (standard deviation)] from both infected and control groups.

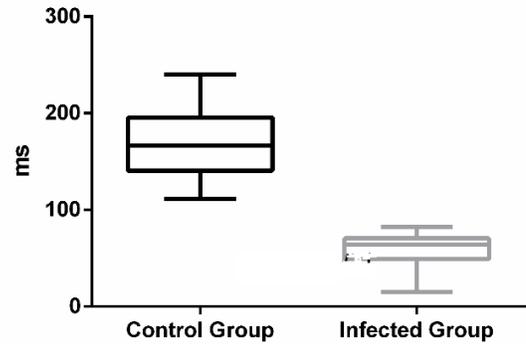
<u>Variable (Unit)</u>	<u>Control</u>	<u>Infected</u>	<u>P Value</u>
H-VPCs	<u>0 (0 - 1)*</u>	<u>0 (0 -7)*</u>	<u>0.9398</u>
H - APCs	<u>0 (0 - 41)*</u>	<u>0 (0 - 0)*</u>	<u>0.4101</u>
H - Pauses	<u>70.5 (0 - 574)*</u>	<u>290 (0 - 1890)*</u>	<u>0.1476</u>
mean HR (bpm)	<u>86.0 (13.3)</u>	<u>109.3 (29.2)</u>	0.0358
min. HR (bpm)	<u>36.0 (31-5)*</u>	<u>62 (27-8)*</u>	<u>0.0885</u>
max. HR (bpm)	<u>250 (245-250)*</u>	<u>197 (115-250)*</u>	0.0038
mean NN	<u>747.0 (117.6)</u>	<u>527.6 (55.4)</u>	< 0.0001
SDNN (ms)	<u>268.5 (74.6)</u>	<u>108 (42.2)</u>	<0.0001
SDANN (ms)	<u>168.3 (39.1)</u>	<u>58.33 (19.5)</u>	<0.0001
SDNNIDX (ms)	<u>216.9 (74.2)</u>	<u>79.55 (29.3)</u>	<0.0001
NNs (ms)	<u>101479.2 (28601.1)</u>	<u>117978.10 (37116.6)</u>	<u>0.2901</u>
RMSSD (ms)	<u>146.9 (45.5)</u>	<u>78.8 (32.8)</u>	0.0018
PNN50 (%)	<u>55.9 (12.84)</u>	<u>24.6 (12.1)</u>	<0.0001

Variables were evaluated with statistical tests of normality (Shapiro-Wilk); kg;kilogram; ms: milliseconds; bpm: beats per minute. H-VPCs: holter ventricular premature complexes; H-APCs: holter atrial premature complexes; H-pauses: holter pauses; HR: heart rate; NN: mean of all RR intervals (ms); SDNN: standard deviation of all RR intervals (ms); SDNNi: average of standard deviations of the measured RR intervals in 5-minute segments (ms); SDANN: standard deviation of RR intervals measured in 5-minute segments (ms); RMSSD: root mean square of successive differences to the frame between adjacent RR intervals (ms); pNN50: percentage difference between successive RR intervals that are > 50 ms (%). Bold letter indicates a significant difference between groups (p < 0.05). * variables analyzed with Mann-Whitney

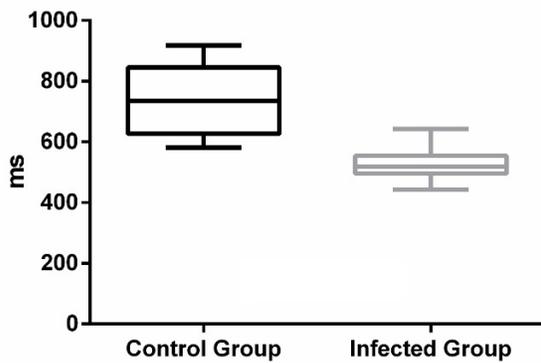
Graph 4. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding mean NN in both infected and control groups.



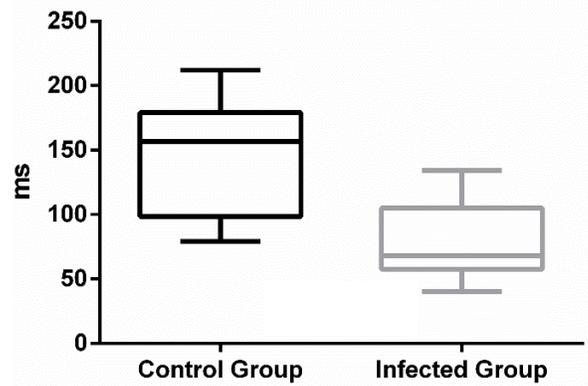
Graph 5. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding SDANN values in both infected and control groups.



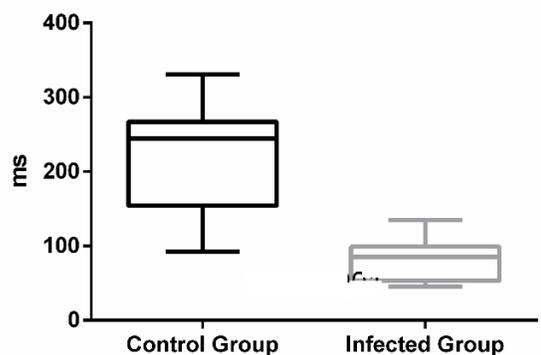
Graph 6. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding SDNN values in both infected and control groups.



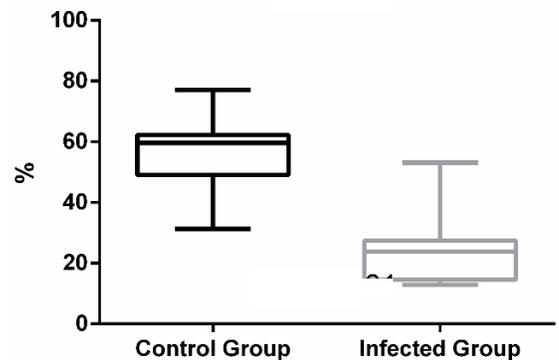
Graph 7. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding RMSSD values in both infected and control groups.



Graph 8. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding SDNNINDEX values in both infected and control groups.



Graph 9. Distribution sample graph of medians and percentiles regarding PNN50 percentage values in both infected and control groups.



Clinical findings

During clinical evaluation, the control group presented an average temperature of 38.9°C. Similarly the infected group presented an average temperature of 38.8 °C. None of the animals evaluated presented with a fever on the time of examination. Regarding hydration status, all control group animals were normally hydrated while in the infected group, four animals (44%) presented signs of dehydration. In auscultation, only one animal, which belonged to the infected group, had crepitant sounds on pulmonary indicating a respiratory disorder. No heart murmur was heard on both groups. When evaluating mucous membranes, all animals from the control group presented pink colored gums while from the infected group, three animals (30%) had congested ones. Regarding capillary refill time, no animals presented alterations. Enlarged lymph nodes were found on both groups, one animal of the control group and three animals on the infected group.

Discussion

The findings of the present study have not been reported previously. Studies such as Silva et al. [2] widely describe the clinicopathological aspects of the distemper virus action on the canine nervous system and fail to extrapolate to the influence of the virus over the cardiovascular system. Although myocardial lesions in puppies naturally infected with the distemper virus have been described in the literature since 1970 [12], few researchers have chosen to continue their investigation of the virus's impact on the heart. Previous studies are usually restricted to laboratory analyzes of cardiac enzymes, such as troponins, or microscopic analyzes of cardiac tissue [13; 14; 8]. This is the first study evaluating the heart of dogs naturally infected with the distemper virus using conventional and ambulatory electrocardiogram.

In 1981, Higgins and Krakowa experimentally infected thirty beagles between five and seven days of age with the strain R252 of the Morbilivirus responsible for canine distemper in order to study its association with myocardial necrosis in dogs. They observed that unlike other viruses, such as the parvovirus

virus, the distemper virus did not cause a high presence of inflammatory infiltrate in its myocardial cells, but rather necrosis and mineralization of the tissue. Despite evidence of myocarditis of viral origin in these animals, the authors question their pathophysiology, which differs from that known for other viral myocarditis described in both humans and dogs. It is suggested that the performance of the virus in the heart of the dog infected with the distemper virus is not the same as that of other viral diseases [13].

Unlike dogs, the effects of the morbillivirus on the human heart has been widely investigated. Reports date back to 1944, when Major Robert Bruce Louge wrote a case report on a private with complete heart block during the pre-eruptive stage of German measles [15]. Even though the heart block was temporary, the influence over the conduction time before the infection subsided corroborates with the findings of the present study and suggests that there is much to study about the effect of the virus on the excitatory and specialized heart conduction system. This study found an increased P wave and QRS complex duration, suggesting a delay of the diffusion of the cardiac impulse throughout the cardiac musculature. It is known that the distemper virus, even though not completely understood, attacks the CNS, causing a demyelination of the nervous tissue [7;16]. This nerve cell tropism suggests that when present in the heart, the virus may be attracted to excitatory cells or cardiac impulse conduction cells.

The normal cardiac impulse is generated by the sinus node and carried through the interatrial bundles and atrial musculature, generating on the electrocardiogram the P wave . The increase in the duration of the P wave may be suggestive of an increase in the left atrium [16]. However, echocardiography performed in this study proved that this was not the case for the animals of the infected group. Also, a study published in 2000, proved that electrocardiographic measurements realized with computerized electrocardiographs differ from those obtained from a conventional method. However, when comparing the findings of this study with the values found by Camacho, P and QRS duration times are still increased [26]. An increase in the left atrium was not detected when comparing the

measurements obtained with the ones of the control group and nor with the normal values described by Boon [17]. Leading us to believe that this delay in the propagation of the impulse through the atria is due to the virus' action on the specialized conducting system of the heart. The same can be said about the increase in the duration of the QRS complex, resulting from ventricular depolarization, which is not accompanied by a ventricular overload evident on echocardiography. The normality of the PR interval duration, however, suggests that there is no involvement of the atrioventricular node.

In dogs, most of what is known about the presence of the distemper virus on the heart comes from histopathological studies such as the one conducted by Mendonça and Coelho [8], which reported the occurrence of lymphocytic and fatty infiltrates in the sinoatrial node. This corroborates with the hypothesis of this study that the distemper virus has a predilection for cells of the excitatory cardiac system and specialized heart conductors. Keeping in mind the predilection of the virus for neuronal cells, it is also possible that the virus might have an effect on parasympathetic ganglia innervating the heart. A decrease on these cells might also result in an increase of the sympathetic tone.

The sinus node's fibers have the capacity of self-excitation. The velocity of heart-triggering by the sinus node, which results in heart rate, is determined by sympathetic and parasympathetic activation and/or inhibition. This autonomic balance, in a healthy dog, has a dynamic pattern that reacts to different stimuli. A technique commonly used in human and veterinary medicine to analyze this autonomic function is the study of heart rate variability [18;19] . An increase in sympathetic tone is evidenced by a decrease in heart rate variability while the opposite occurs with an increase in the parasympathetic tone [20]. There are multiples ways of measuring heart rate variability, being the Holter monitoring the one that provides both time and frequency domain analyses. Heart rate variability also varies significantly depending on the dog's breed, especially when comparing brachycephalic dogs with non-brachycephalic dogs [21]. Since this study contained no brachycephalic dogs and the vast majority of the population was composed by

mongrels, breed influence is not taken in consideration while discussing the heart rate variability findings in this study. The results of the present research detected a decrease in heart rate variability, shown by the decrease of all the analyzed parameters, collected by the Holter method, such as: SDNN, RMSSD and pNN50. The decrease in these variables in the infected group of dogs, as well as the increase in mean heart rate, suggests an increase in a dogs sympathetic tonus associated with distemper infection. It can then be inferred that the sympathetic dysfunction found in the animals of the infected group is caused by the distemper virus. However, it is questionable whether the cause of this increase in sympathetic tonus can be related to the direct influence of the virus on sinus node or related to inflammatory lesions caused by the virus to the central nervous system [22; 8].

Central nervous lesions, like strokes, have been previously associated with cardiac autonomic dysfunction [23]. Like dogs, the damage caused by the morbillivirus to the human central nervous system may manifest itself acutely or after years of viral persistence, as is the case with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) [24]. Humans who suffer from a persistency of the measles virus in the central nervous system also demonstrated a decrease in heart rate variability. Aydin's study concluded that patients with subacute sclerosing panencephalitis have autonomic dysfunction. Just as in the present study, he observed a significant decrease in all heart rate variability parameters and no arrhythmic events. This leads us to believe that an autonomic dysfunction may occur secondary to the damage caused by a morbillivirus infection to the autonomic central network as well because of sinus node impairment [25]. Further supporting this claim, Tokgozoglul [23] concluded that acute cerebrovascular damage affects directly cardiovascular and autonomic functions. Meyer also reported two cases that proved intricate relationship between the central nervous system and the cardio-circulatory system.

Despite the lack of statistical significance in echocardiographic analysis, it is important to discuss the findings of the one case belonging to the infected group that presented with cardiac dilation of all four heart chambers and function compromise. This animal had survived distemper infection and now suffered with after effects such

as seizures and myoclonus. His cardiac evaluation occurred five months post-infection, being the only reference in this study for long term cardiac consequences of morbilliviruses infection in dogs. In 2006, Mendonça and Coelho's necropsies of naturally infected dogs described thirty-four cases of cardiac dilation on macroscopic analysis of the heart [8]. These findings did not reveal however for how long before death these animals lived with the infection. Neither did it mention the severity of these alterations in macroscopical analysis. In this case, any anatomical difference was labeled as cardiac dilation, which leaves us questioning if they would be seen in an echocardiographic evaluation. Despite difficulty in finding animal models that have survived distemper infections, to further investigate the possible long term cardiac alterations, a study should be conducted with a complete cardiac evaluation on survivors and troponin 1 dosage.

Conclusion

In agreement with the hypothesis that there is influence of the distemper virus over the cardiovascular system, this study concludes that the distemper virus affects the excitatory and specialized conduction system of the heart. In distemper infected dogs, holter revealed a decrease in heart rate variability and absence of arrhythmias. The study revealed delays in conduction of the cardiac impulse and also an autonomic dysfunction characterized by increased sympathetic tone. Echocardiography revealed no dilation of cardiac chambers. More studies are needed to map the extent and location of virus-induced lesions in the canine cardiac system and also their long-term effects on the heart.

References

- [1] Loots, Angelika K., Emily Mitchell, Desiré L. Dalton, Antoinette Kotzé, and Estelle H. Venter. 2017. "Advances in Canine Distemper Virus Pathogenesis Research: A Wildlife Perspective." *Journal of General Virology* 98 (3): 311–21. doi:10.1099/jgv.0.000666.
- [2] Silva, Marcia C., Rafael A. Figuera, Juliana S. Brum, Dominguita L. Graça, Glaucia D. Kommers, Luiz F. Irigoyen, and C. S L Barros. 2007. "Aspectos Clinicopatológicos de 620 Casos Neurológicos de Cinomose Em Cães." *Pesquisa Veterinaria Brasileira* 27 (5): 215–20
- [3] Loots, Angelika K., Emily Mitchell, Desiré L. Dalton, Antoinette Kotzé, and Estelle H. Venter. 2017. "Advances in Canine Distemper Virus Pathogenesis Research: A Wildlife Perspective." *Journal of General Virology* 98 (3): 311–21. doi:10.1099/jgv.0.000666.
- [4] Headley, Selwyn A., and Antti Sukura. "Naturally occurring systemic canine distemper virus infection in a pup." *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* 2, no. 2 (2017): 95-101.
- [5] Davies, Mike. 2014. "Risk of Re-Emergence of Canine Distemper." *Veterinary Record* 174 (7): 178. doi:10.1136/vr.g1493.
- [6] Kühl, Uwe, Matthias Pauschinger, Peter Lothar Schwimmbeck, Bettina Seeberg, Conny Lober, Michel Noutsias, Wolfgang Poller, and Heinz Peter Schultheiss. 2003. "Interferon-B Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients with Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction." *Circulation* 107 (22): 2793–98. doi:10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51.
- [7] Greene, Craig E. *Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- [8] Mendonca, C.S ; Coelho, H.E. 2006. "Alterações Anatomohistopatológicas No Coração De Cães Com Cinomose / Anatomohistopathological Alterations In The Heart Of Dogs With Distemper," *Biosci. J* 22 (3): 169-179
- [9] Barrett, Tom. 1999. "Morbillivirus Infections, with Special Emphasis on Morbilliviruses of Carnivores." *Veterinary Microbiology* 69 (1–2): 3–13.
- [10] Fontoura Budaszewski, Renata da, and Veronika von Messling. 2016. "Morbillivirus Experimental Animal Models: Measles Virus Pathogenesis Insights from Canine Distemper Virus." *Viruses* 8 (10).
- [11] Aydin, Omer Faruk, Cemşit Karakurt, Filiz Senocak, Nesrin Senbil, Metin Sungur, and Y K Yavuz Gürer. 2005. "Heart Rate Variability and Autonomic Dysfunction in SSPE." *Pediatric Neurology* 32 (3): 184–89. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.015.
- [12] Jubb, Kenneth Vincent F. *Pathology of domestic animals 3E*. Vol. 2. Academic press, 1985.
- [13] Higgins, R J, S Krakowka, a E Metzler, and a Koestner. 1981. "Canine Distemper Virus-Associated Cardiac Necrosis in the Dog." *Veterinary Pathology* 18 (4): 472–86.
- [14] Güneş, Vehbi, Fatma Uyanik, Meryem Eren, Murat Kibar, Öznur Aslan, and Ali C. Onmaz. 2014. "Dilate Kardiyomiyopati, Distemper Ya Da Parvoviral Enfeksiyonlu K??Peklerde Kardiyak Troponinin H??ZI?? Analizi." *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi* 20 (6): 921–27

- [15] Major Lougue, Major Hasson 1944. "Complete Heart Block in German Measels" *American Heart Journal* 15: 205-208
- [16] Tilley, L.P. Essentials of canine and feline electrocardiography. *Cv mosby*. 1979
- [17] Boon, June A. *Veterinary echocardiography*. John Wiley & Sons, 2011.
- [18] Reis, Amália Faria Dos, Bianca Gouvêa Bastos, Evandro Tinoco Mesquita, Luiz José Martins Romêo Fº, and Antonio Claudio Lucas Da Nóbrega. 1998. "Disfunção Parassimpática, Variabilidade Da Frequência Cardíaca E Estimulação Colinérgica Após Infarto Agudo Do Miocárdico." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 70 (3): 1–7. Doi:10.1590/S0066-782X1998000300011.
- [19] Letra, Luciana Freitas, Mariana Mantuanelli Roberto, Deise Carla, Almeida Leite, Universidade De São, Paulo Faculdade, De Zootecnia, and Engenharia De Alimentos. N.d. "Avaliação Da Variabilidade Da Frequência Cardíaca Em Cães , de Acordo Com O Peso Corporal E O Sexo Resumo Objetivos Materiais E Métodos."
- [20] Carareto, R., M. G. Sousa, J. C. Zacheu, A. J A Aguiar, and A. A. Camacho. 2007. "Variabilidade Da Frequência Cardíaca em Cães Anestesiados Com Infusão contínua de Propofol E Sufentanil." *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária E Zootecnia* 59 (2): 329–32. Doi:10.1590/S0102-09352007000200009.
- [21] Doxey, S., and A. Boswood. "Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability." *The Veterinary Record* 154, no. 23 (2004): 713-717
- [22] Thomas, W B. 1998. "Inflammatory Diseases of the Central Nervous System in Dogs." *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13 (3): 167–78. Doi:10.1016/S1096-2867(98)80038-8.
- [23] Tokgozoglu, S. L., M. K. Batur, M. A. Topcuoglu, O. Saribas, S. Kes, and A. Oto. 1999. "Effects of Stroke Localization on Cardiac Autonomic Balance and Sudden Death." *Stroke* 30 (7): 1307–11. Doi:10.1161/01.STR.30.7.1307.
- [24] Rota, P. L., Moss, W.J., Takeda, M., Swart, K.M., Goodson, J.L., 2016. "Measels" *Nature* (2) 5-14
- [25] Aydin, Omer Faruk, Cemşit Karakurt, Filiz Senocak, Nesrin Senbil, Metin Sungur, and Y K Yavuz Gürer. 2005. "Heart Rate Variability and Autonomic Dysfunction in SSPE." *Pediatric Neurology* 32 (3): 184–89. Doi:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.015.
- [26] Wolf, R., Camacho, A.A., & Souza, R.C.A.. (2000). Eletrocardiografia computadorizada em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 52(6), 610-615

CAPÍTULO III
DISCUSSÃO GERAL

1. Discussão

Os resultados encontrados no presente estudo, não foram descritos anteriormente na literatura. Estudos como de Silva et al. (2007) descrevem amplamente os aspectos clinicopatológicos da ação do vírus da cinomose sobre o sistema nervoso canino e deixam de extrapolar para a ação do vírus sobre o sistema cardiovascular. Apesar de descrito pela literatura lesões miocárdicas em filhotes naturalmente infectados pelo vírus da cinomose desde 1970 (JUBB, 1970), poucos pesquisadores optaram em prosseguir com a investigação da ação do vírus sob este órgão. O que se encontra na literatura restringe-se à análises laboratoriais de enzimas cardíacas como troponinas ou análises microscópicas do tecido cardíaco (HIGGINS et al., 1981; MENDONCA, C.S ; COELHO, 2006; GÜNEŞ et al., 2014). Este é o primeiro estudo que avaliou a atividade elétrica cardíaca de cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose fazendo uso do eletrocardiograma convencional e ambulatorial, bem como a ecocardiografia.

Ao contrário dos cães, os efeitos do morbillivírus no coração humano foram amplamente investigados. Os relatos de caso datam desde 1944, quando o major Robert Bruce Louge descreveu um caso de soldado que apresentou um bloqueio cardíaco completo durante o estágio pré-eruptivo do sarampo alemão. Embora o bloqueio tenha sido temporário, a influência sobre o tempo de condução antes da infecção diminuída corrobora com os achados do presente estudo e sugere que há muito para se estudar no que diz respeito ao efeito do vírus sobre o sistema excitatório e condutor especializado do coração. Os resultados de aumento na duração da onda P e complexo QRS encontrados na realização do

eletrocardiograma neste estudo sugerem um atraso na difusão do impulso cardíaco pela musculatura cardíaca

Sabe-se que o vírus da cinomose, apesar de não mapeada a forma exata, afeta o SNC ocasionando em uma desmielinização do tecido nervoso (GREENE, 2006; TILLEY, 1979). Este tropismo por células nervosas sugere que quando presente no coração, o vírus possa ser atraído por células excitatórias ou de condução do impulso cardíaco.

O impulso cardíaco normal é gerado no nodo sinusal e conduzido pelos átrios através de feixes interatriais e musculatura atrial, gerando no eletrocardiograma a onda P (GUYTON e HALL, 2006). O aumento na duração da onda P, pode ser sugestivo de um aumento de átrio esquerdo (TILLEY, 1979). No entanto, a realização da ecocardiografia comprovou que este não era o caso para os animais do grupo doentes. Um aumento de átrio esquerdo não foi detectado ao comparar as medidas obtidas na mensuração de AE com as medidas do grupo controle e nem com os valores considerados normais descritos por Boon (2010). Um estudo publicado em 2000, provou que as mensurações eletrocardiográficas diferem quanto aos métodos de aquisição do traçado, sendo este o método convencional ou computadorizado. No entanto, os achados do presente estudo provam que mesmo quando comparado aos valores de referencia para o método computadorizando, a onda P e o complexo QRS possuem tempo de duração aumentados (WOLF, 2000). Sugerindo então, que este atraso na propagação do impulso pelos átrios seja decorrente da atuação do vírus sobre o coração. O mesmo pode-se dizer sobre o aumento da duração do complexo QRS, resultante da despolarização ventricular, que não é acompanhado

por uma sobrecarga ventricular evidente na ecocardiografia. A normalidade da duração do intervalo PR, no entanto, sugere que não há envolvimento do nodo átrio ventricular. Sendo assim, suspeita-se que o vírus atue no atraso da propagação do impulso célula a célula pela musculatura cardíaca.

O pouco que se sabe sobre a presença do vírus no coração é proveniente de estudos anatomo-histopatológicos como de Mendonça e Coelho (2006), que no caso descrevem a ocorrência de infiltrados linfocitários e gordurosos no nodo sinoatrial, corroborando com a hipótese deste estudo de que o vírus da cinomose tem predileção por células do sistema de condução.

A velocidade de disparos de impulsos cardíacos gerados pelo nó sinusal, que resulta na frequência cardíaca, é determinado pela ativação e/ou inibição simpática e parassimpática (GUYTON e HALL, 2006). Este balanço autonômico, em um cão saudável, tem um padrão dinâmico que reage a diferentes estímulos. Uma técnica comumente utilizada na medicina na e veterinária para análise desta função autonômica, é o estudo da variabilidade da frequência cardíaca (REIS et al., 1998) (LETRA et al., 2014). Um aumento do tônus simpático é evidenciado por meio de uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca enquanto o oposto ocorre com um aumento do tônus parassimpático (CARARETO et al., 2007).

Existem múltiplas formas de se avaliar a variabilidade da frequência cardíaca, sendo o Holter monitorando aquele que fornece análises de domínio de tempo e frequência. A variabilidade da frequência cardíaca também varia significativamente de acordo com a raça, especialmente quando se comparam cães

braquicefálicos com cães não braquicefálicos (DOXEY e BOSWOOD, 2004). Uma vez que este estudo não continha cães braquicefálicos e a grande maioria da população foi composta por cães sem raça definida, a influência da raça não é levada em consideração ao discutir os achados da variabilidade da frequência cardíaca neste estudo. Além disso, conforme relatado por Pascon (2009), também não há influência de gênero ou peso na variabilidade da frequência cardíaca. Os resultados da presente pesquisa detectaram uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, mostrada pela diminuição de todos os parâmetros analisados, coletados pelo método Holter, como: SDNN, RMSSD e pNN50. A diminuição desses índices no grupo infectado de cachorros, bem como o aumento da frequência cardíaca média, sugere um aumento no tônus simpático de cães associado à infecção da cinomose. Pode então inferir-se que a disfunção simpática encontrada nos animais do grupo infectado é causada pelo vírus da cinomose. No entanto, é questionável se a causa desse aumento no tônus simpático pode ser relacionada à influência direta do vírus no nódo sinusal, relacionada a lesões inflamatórias causadas pelo vírus ao sistema nervoso central, pela própria ação do vírus sobre os ganglios atriais da faixa intercaval ou por consequência até dos parâmetros clínicos avaliados como a desidratação. (MEDONÇA e COELHO, 2006 ; THOMAS, 1988; CARTER, 2005).

O controle nervoso sobre o coração é determinado por neurônios de ganglios tanto intracardíacos quanto extracardíacos. Um estudo sobre a ação do T. Cruzei, comprovou uma diminuição no número de neurônios ganglionares parassimpáticos presentes na faixa intercaval do coração. Há também estudos sobre estes mesmos neurônios em coração de cães com insuficiência cardíaca congestiva.

Indaga-se então a possibilidade da atuação do vírus da cinomose sobre estas células nervosas presentes no coração. (CAMACHO, 1996 ; MENEZES, 2006)

Questiona-se, no entanto, se a causa deste aumento do tônus simpático pode ser relacionado a presença do infiltrado linfocitário e gorduroso encontrado no nó sinusal de animais PCR positivos para o vírus cinomose (MEDONÇA e COELHO 2006).

As lesões agudas do sistema nervoso central, como acidentes vasculares cerebrais, foram previamente associadas à disfunção autonômica cardíaca (TOKGOZOGLU, 1999). Assim como em cães, o dano causado pelo morbillivírus ao sistema nervoso central em humanos pode manifestar-se de forma aguda ou anos após a infecção, como é o caso da panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) (ROTA, 2016). Os seres humanos que sofrem de uma persistência do vírus do sarampo no sistema nervoso central também demonstraram uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca. O estudo de Aydin (2005) concluiu que os pacientes com panencefalite esclerosante subaguda apresentam disfunção autonômica. Assim como no presente estudo, ele observou uma diminuição significativa em todos os parâmetros da variação da frequência cardíaca e, também, a ausência de eventos arrítmicos. Isso nos leva a acreditar que uma disfunção autonômica pode ocorrer secundariamente ao dano causado por uma infecção por morbillivírus à rede central autonômica, além de um comprometimento do nó sinusal (AYDIN et al, 2005). Ainda apoiando essa afirmação, Tokgozoglul (1999) concluiu que o dano cerebrovascular agudo afeta diretamente funções cardiovasculares e autonômicas. Meyer (2009) também relatou dois casos que

demonstraram intrincada relação entre o sistema nervoso central e o sistema cardiocirculatório.

O presente estudo teve como fatores limitantes o pequeno número de animais em cada grupo. Inicialmente, 25 animais foram incluídos no experimento, mas infelizmente somente nove destes sobreviveram tempo suficiente e/ou obtiveram autorização dos proprietários para fazer a eletrocardiografia ambulatorial. Ressalta-se também como uma limitação do estudo a ausência da dosagem de biomarcadores cardíacos como Troponina I.

Apesar da falta de significância estatística, é importante discutir os achados de um caso pertencente ao grupo infectado que apresentou dilatação cardíaca e comprometimento da função sistólica. Este animal tinha sobrevivido a infecção por cinomose e agora sofre com sequelas, como convulsões e mioclonia. Sua avaliação cardíaca ocorreu cinco meses após a infecção, sendo a única referência neste estudo para as consequências cardíacas a longo prazo da infecção por morbillivírus em cães. Em 2006, as necropsias de cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose, de autoria de Mendonça e Coelho (2006) descreveram trinta e quatro casos de dilatação cardíaca na análise macroscópica do coração. Esses achados não revelaram, no entanto, quanto tempo antes da morte, esses animais viviam com a infecção. Eles também falharam em mencionar a gravidade dessas alterações na análise macroscópica, rotulando qualquer diferença anatômica como dilatação cardíaca, o que nos deixa questionando se eles seriam vistos em uma avaliação ecocardiográfica. Apesar da dificuldade em encontrar modelos animais que tenham sobrevivido a infecções por cinomose, para investigar ainda mais a possível

dilatação cardíaca, um estudo deve ser realizado onde uma avaliação cardíaca completa seja realizada em longo prazo após a infecção pelo vírus da cinomose.

2. Conclusão

Em concordância com a hipótese de que há influência do vírus da cinomose sob o sistema cardiovascular, este estudo conclui há atuação do vírus da cinomose no sistema excitatório e condutor especializado do coração. Em cães positivos para o vírus da cinomose, observou-se a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e a negatividade de arritmias ao holter. O estudo revelou atrasos na condução do impulso cardíaco e também uma disfunção autonômica caracterizada pelo aumento do tônus simpático. Não foi evidenciado um aumento de câmaras cardíacas destes cães na ecocardiografia. Mais estudos são necessários para mapear a extensão e localização das lesões causadas pelo vírus no sistema cardíaco canino e também seus efeitos sobre o coração a longo prazo.

REFERÊNCIAS

Referências

AYDIN, O. F. et al. Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. **Pediatric neurology**, v. 32, n. 3, p. 184–9, 2005.

BASTOS, J. E. D. Alterações do nó sinoatrial em cães com dilatação cardíaca. 20 f. 2001. Dissertação (Mestrado em Clínica e Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2001.

BOON, J. A. *Veterinary echocardiography*. John Wiley & Sons, 2010.

CAMACHO, A. A. Estudo clínico, caracterização morfológica e quantitativa dos neurônios ganglionares atriais da faixa intercaval de cães (*Canis familiaris* - Linnaeus - 1758) com miocardiopatia congestiva idiopática. 1996. (Livre Docência) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP.

CARARETO, R. et al. Variabilidade da frequência cardíaca em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e sufentanil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 2, p. 329–332, 2007.

CARLOS, L. et al. Vanderlei_2009_noções básicas de variabilidade de frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

CARTER, R., CHEUVRONT, S. N., WRAY, D. W., KOLKA, M. A., STEPHENSON, L. A., & SAWKA, M. N. The influence of hydration status on heart rate variability after exercise heat stress. **Journal of Thermal Biology**, 30(7), 495-502, 2005.

DAVIES, M. Risk of re-emergence of canine distemper. **Veterinary Record**, v. 174, n. 7, p. 178, 2014.

DOXEY, S., & BOSWOOD, A. (2004). Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. **The Veterinary Record**, v. 154 n.23, p. 713-717, 2004.

GREENE, CRAIG E. *Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2013.

GÜNEŞ, V. et al. Dilate kardiyomiyopati, Distemper ya da parvoviral infeksiyonlu kpeklerde kardiyak troponinin analizi. **Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, v. 20, n. 6, p. 921–927, 2014.

GUYTON, M.D.; J. E. HALL. "Textbook of medical physiology." *WB Saunders, Philadelphia*, 2006.

HEADLEY, S. A.; SUKURA, A. Naturally occurring systemic canine distemper virus infection in a pup. v. 2, n. 2, p. 95–101, 2009.

HIGGINS, R. J. et al. Canine distemper virus-associated cardiac necrosis in the dog. **Veterinary pathology**, v. 18, n. 4, p. 472–486, 1981.

JUBB, KENNETH VINCENT F. *Pathology of Domestic Animals 3E*. Vol. 2. Academic press, 1985.

KÜHL, U. et al. Interferon- β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. **Circulation**, v. 107, n. 22, p. 2793–2798, 2003.

LETRA, L. F. et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em cães , de acordo com o peso corporal e o sexo . **22º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP**, 2014.

LOBO, L.L; PEREIRA, R. Cardiomiopatia Dilatada In. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Portugal V 97 p. 153-159, 2002

LUNA, L. G. Routine staining procedures. In: _____. Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology. 3. ed. New York: Mac Grow-Hill Book, 1968, p. 32-46.

MALIK, M. (1996). 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. **Eur Heart J.**, v. 17, p. 354-381, 1996.

MENDONCA, C.S ; COELHO, H. . Alterações anatomohistopatológicas no coração de cães com cinomose **Biosc. J** p. 169–179, 2006.

MENEZES, L. B. Caracterização morfométrica e quantitativa dos neurônios ganglionares atriais da faixa intercaval de cães com cardiomiopatia chagásica experimental. **UFG** Goiania, 2006.

MEYER, S. et al. Mechanisms of disease/hypothesis: Neurogenic left ventricular dysfunction and neurogenic pulmonary oedema. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 159, n. 13–14, p. 342–345, 2009.

MILLER, M. S.; TILLEY, L. P.; DETWEILER, D. K. Eletrofisiologia do coração. In: SWENSON, M. J.; REECE, W.O. Dukes – Fisiologia dos animais domésticos. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, cap. 7, p. 95-132.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Doenças virais polissistêmicas. Medicina interna de pequenos animais. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

PASCON, J. P. E.; SOUSA, M. G.; CAMACHO, A. A. Parâmetros ecocardiográficos de cães cronicamente infectados com *Trypanosoma cruzi* (Cepa Colombiana) Echocardiographic parameters of dogs chronically infected by *Trypanosoma cruzi* (Colombian strain). v. 104, p. 55–60, 2009.

REIS, A. F. DOS et al. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 3, p. 1–7, 1998.

ROTA, P. L., MOSS, W.J., TAKEDA, M., SWART, K.M., GOODSON, J.L., 2016. "Measels" *Nature* v.2, p. 5-14, 2016.

SILVA, M. C. et al. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, v. 27, n. 5, p. 215–220, 2007.

THOMAS, W. B. Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clinical techniques in small animal practice*, v. 13, n. 3, p. 167–78, 1998.

TILLEY, L.P. *Essentials of canine and feline electrocardiography*. CV Mosby., 1979.

VAN VLEET, J. F.; FERRANS, V. J. Patologia do sistema cardiovascular. In: CARLTON, W. W.; McGAVIN, M. D. *Patologia veterinária especial de Thomson*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, cap. 4, p. 194-227, 1998.

WOLF, R.; CAMACHO, A.A.; SOUZA, R.C.A.. Eletrocardiografia computadorizada em cães. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte , v. 52, n. 6, p. 610-615, Dec. 2000

NORMAS DA REVISTA

Revista Topics in Companion Animals Medicine

Link para acesso às normas: <https://www.elsevier.com/journals/topics-in-companion-animal-medicine/1938-9736/guide-for-authors>