

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 29/07/2022.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**TPTF E TPTF/QT: NOVOS MARCADORES
ARRITMOGÊNICOS E DE SOBREVIVÊNCIA EM CÃES COM
DOENÇA MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL**

Beatriz de Carvalho Pato Vila

Médica Veterinária

2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**TPTF E TPTF/QT: NOVOS MARCADORES
ARRITMOGÊNICOS E DE SOBREVIVÊNCIA EM CÃES COM
DOENÇA MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL**

Discente: Beatriz de Carvalho Pato Vila

Orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

Co-orientador: 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: Clínica Médica Veterinária

2020

V695t

Vila, Beatriz de Carvalho Pato

Tptf e Tptf/QT: novos marcadores arritmogênicos e de sobrevida em cães com doença mixomatosa da valva mitral / Beatriz de Carvalho Pato Vila. -- Jaboticabal, 2020

69 p. : il., tabs.

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

Orientador: Marlos Gonçalves Sousa

Coorientador: Aparecido Antonio Camacho

1. Eletrocardiografia veterinária. 2. Cardiologia veterinária. 3. Arritmia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal

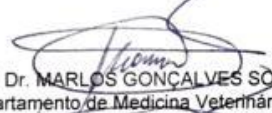


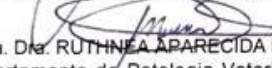
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

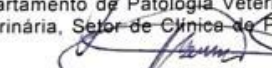
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: TPTF E TPTF/QT: NOVOS MARCADORES ARRITMOGÊNICOS E DE SOBREVIVÊNCIA EM CÃES COM DOENÇA MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL

AUTORA: BEATRIZ DE CARVALHO PATO VILA
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


Profa. Dra. RUTHINE APARECIDA LAZARO MUZZI (VIDEOCONFERÊNCIA)
Departamento de Patologia Veterinária / Universidade Federal de Lavras / Departamento de Medicina Veterinária, Setor de Clínica de Pequenos Animais / Lavras/MG


Profa. Dra. MIRELA TINUCCI COSTA (VIDEOCONFERÊNCIA)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV - UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 29 de julho de 2020

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

BEATRIZ DE CARVALHO PATO VILA – nascida em 22 de fevereiro de 1994 em São Paulo, filha de Sonia Vieira de Carvalho Pato Vila e José Antonio Pato Vila. Iniciou sua graduação em medicina veterinária em fevereiro de 2011 na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Campus Jaboticabal, concluindo-a em dezembro de 2015. Durante o período de graduação realizou diversos estágios extracurriculares envolvendo clínica médica, cirurgia, patologia clínica, cardiologia e oncologia de pequenos animais e equinos em clínicas privadas, centro diagnóstico privados, hospitais universitários, e no Jockey Club de São Paulo. De 2012 a 2013 foi trainee de projetos de medicina veterinária da empresa júnior Consultoria Agropecuária Júnior (CAP Jr), e foi diretora de projetos de medicina veterinária da mesma empresa júnior de 2013 a 2014. Realizou projeto de iniciação científica financiado pela FAPESP entre 2014 e 2015 e com duração de 1 ano e meio, envolvendo imunodeteção de p53 e HER2 em carcinoma espinocelular de cães e gatos, sob orientação da Profa. Dra. Rosemeri de Oliveira Vasconcelos. Foi residente entre 2016 e 2018 no Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) UNESP – campus de Jaboticabal, na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, sob orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho. Em 2018, ingressou no programa de mestrado em Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária) com ênfase em Cardiologia Veterinária e Clínica Médica de Pequenos Animais sob orientação do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa e co-orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio na UNESP Campus Jaboticabal.

EPÍGRAFE

“Todos nós estamos conectados uns com os outros e com todas as criaturas vivas em todos os níveis, do macro ao micro, do social ao celular. A separação que nós sentimos na caminhada, é ilusão. A realidade é que compartilhamos muito mais do que jamais compreendemos, tanto na mente quanto no corpo. Nós estamos profunda e espontaneamente interligados com os demais e com a natureza.”

Elizabeth Blackburn e Elissa Epel

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a todos os meus familiares e amigos, que me incentivaram a seguir meu coração e iniciar este caminho lindo; aos meus orientadores que me guiaram durante toda a trajetória; aos colegas médicos veterinários e animais que participaram da construção deste trabalho e que poderão se beneficiar das informações aqui transmitidas. Dedico também ao meu filho da espécie canina, que foi meu primeiro e mais profundo contato com o mundo animal, e que me fez ter certeza desde pequena de que minha vocação é - não só amar, mas também - cuidar de anjos de quatro patas.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, que me concedeu vida, saúde, força e colocou anjos ao meu redor durante toda a minha trajetória. Agradeço a todas as formas de amor e energia que me protegem e me guiam.

Serei eternamente grata aos meus pais, José Antonio e Sonia; meu irmão Guilherme; meus avós Atílio, Alice, Tetê e Aloízio; minha “titia” Glauce e meu “padinho” Waldir por me apoiarem desde a minha primeira lembrança como ser humano. Fui criada por seres de luz que me deram muito mas muito amor, e me ensinaram a fazer isso com os outros também. Obrigada por acreditarem em mim, por me darem todo o suporte para o meu crescimento pessoal e profissional, por nunca me deixarem na mão. Obrigada por me educarem, cuidarem de mim com tanto carinho, e me estimularem a ser cada vez melhor. Se eu não tivesse a confiança e incentivo que vocês me deram, não estaria escrevendo estas palavras hoje. Amo muito cada um de vocês!

Agradeço imensamente aos meus dois mentores dessa área em que me vejo cada dia mais apaixonada, a Cardiologia. Me sinto extremamente honrada em aprender com os melhores cardiologistas veterinários do nosso país: professor Marlos e professor Camacho. Muito obrigada professor Marlos, meu orientador, pela oportunidade que me concedeu para realizar este sonho incrível; por me permitir fazer parte da família #TeamCardioUFPR; por todo o tempo, dedicação e paciência tirando minhas dúvidas, corrigindo meus trabalhos e respondendo minhas mensagens; por me ensinar tanto e por trazer conhecimento de melhor qualidade, de forma clara, leve e brilhante; pelas oportunidades e experiências ímpares que me proporcionou, que impulsionaram mais ainda a minha vontade de aprender; por ser um exemplo de profissional que eu almejo ser um dia; e, claro, por todas as calorias que comemos durante os deliciosos tours gastronômicos em Jaboticabal e em Curitiba. Sou uma grande admiradora do senhor!!

Muito obrigada professor Camacho, meu co-orientador, por ter sido o melhor professor que eu tive durante toda a graduação; por ter feito meus olhos brilharem durante sua explicação na aula sobre ICC e despertar em mim uma

vontade de me aprofundar mais sobre essa especialidade maravilhosa; por ter aberto as portas do serviço de Cardiologia desde o meu primeiro estágio no 3º ano (de onde não saí mais); por ser meu orientador durante a residência e me ajudar a fazer estágio no serviço de cardiologia da Universidade de Cornell, que foi fascinante e surreal; por me aconselhar a ser orientada pelo professor Marlos e co-orientada pelo senhor, mesmo com o senhor sabendo que ia se aposentar; pelos ensinamentos quando discutimos os casos da rotina; por me dar voto de confiança para atender no setor de Cardiologia e para ajudar nos cursos de cardiologia e de clínica médica que o senhor é responsável, nos quais eu aprendo cada dia mais. Tenho um respeito imensurável pelo senhor e serei eternamente grata por ter me permitido fazer parte do serviço de Cardiologia da UNESP de Jaboticabal, o qual eu tenho muito orgulho.

Agradeço aos membros da banca de defesa, professora Mirela e professora Ruthnéa, e aos membros da banca de qualificação do meu mestrado, professora Annelise e Dr. Roberto, por terem aceito nosso convite e por todo tempo, dedicação e energia para nos ajudarem a lapidar esse trabalho. As sugestões, críticas e elogios de vocês contribuem muito para o meu aprendizado e são de grande valia para eu poder melhorar cada vez mais minha apresentação e minha escrita.

Agradeço muito às minhas Cardiogirls queridas, Rapha, Jais e Tamy, que me acodem em todas as frustrações, tiram minhas dúvidas, me aconselham, são o meu ombro amigo e me encorajam! Vocês não são apenas colegas de profissão, mas amigas que estiveram do meu lado em momentos difíceis, mas também em ótimos momentos, como gordices e viagens em cursos e congressos! Obrigada por terem se tornado, não só minhas grandes amigas, mas além de tudo, professoras maravilhosas da “cardiobaby”.

Gostaria de agradecer meu grande amigo Bruno (Xambs), por servir como exemplo pra mim há tantos anos. Quando eu estava terminando a graduação, meu sonho era virar residente da CMPA igual você; quando eu estava terminando a residência, meu sonho era fazer mestrado na cardiologia igual você! Não posso deixar de mencionar as incontáveis vezes em que você me

ajudou tirando dúvidas e me aconselhando não só sobre cardiologia e clínica, mas tantas vezes sobre minha vida pessoal, e isso não tem preço. Se tudo der certo, estaremos juntos futuramente pra eu te atazanar mais ainda, migo!!

Agradeço também aos meus queridos colegas Murillo (Jabuka) e os #TeamCardioUFPR: Má, Vini, Bru N., Matheus, Bru B., Julio, Té, Monica, Luisa e Fran. Vocês não têm ideia do quanto admiro todos vocês!! Cada um de vocês, mesmo sem querer, me ensinou não só sobre cardiologia, mas sobre acolhimento, companheirismo, dedicação, união. Obrigada por todos os ensinamentos de cardiologia na rotina, nos Journal Clubs, nos cursos e também pelos ensinamentos da vida real nos restaurantes e barzinhos!

Gostaria de agradecer em especial minha amiga Marcela, que me recebeu pela primeira vez em sua casa (sem nem me conhecer direito!!) em Curitiba no começo do meu mestrado, e que acabou se tornando uma irmã pra mim. Passei a admirar imensamente ela quando descobrí seu coração gigante, sua alegria, sua inteligência e dedicação em tudo o que faz! E obviamente depois que ela fez panquequinhas de banana e pipoca pra mim, aí o amor multiplicou mais ainda. Quando crescer, quero ser igualzinha a você!

Agradeço também às pessoas que foram grandes inspirações pra mim lá no comecinho, desde a época da graduação (e até hoje): Roberto, Evandro, Edna, Fábio, Alejandro, Michelli, Fernando, Beth, Jorge, Vivian. Observando e aprendendo com vocês através de aulas, de cursos e da rotina, o meu sonho de me aprofundar nesse universo fantástico da cardiologia nasceu, se amplificou e se fortaleceu. Obrigada por serem grandes cardiologistas e me inspirarem a me tornar uma também!

Agradeço também ao meu namorado e melhor amigo, Caio, por estar ao meu lado todos os dias; por me incentivar a sonhar cada vez mais alto; por entender e me apoiar nas minhas “ausências” nos infinitos cursos e congressos que participo; por ter até me ajudado a tabular alguns dados depois de ver meu leve desespero (rs); por me dar carinho e apoio em todos os momentos difíceis e vibrar comigo em todas as conquistas. Obrigada por todo amor e companheirismo! Te amo muito!

Agradeço ao meu filho de quatro patas, que está grudado comigo há 17 anos (passei mais tempo da minha vida com ele do que sem ele), que foi minha primeira experiência em medicar e cuidar de um animal, que vai comigo para praticamente todos os lugares que eu vou. Agradeço pela oportunidade de criar esse vínculo tão forte e especial com um ser que só consegue dar carinho e amor (e às vezes raiva quando levo no hospital, afinal ele é um Poodle idoso ranzinza!). Sou eternamente apaixonada e grata por tê-lo em minha vida!

Agradeço aos professores, funcionários, pós graduandos e residentes do HV. Se eu fosse nomear todos os que gostaria, ficaria escrevendo até o ano que vem! Mas todos foram muito importantes para eu ter chegado até aqui. Cada “bom dia”, cada sorriso, cada caso atendido em conjunto, cada emergência, cada conversa no corredor, cada abraço, cada conselho... Todos pequenos momentos fizeram parte do meu dia-a-dia e me ajudaram a me transformar na pessoa que sou hoje.

Muito obrigada meus amigos Amanda (Mandija), Letícia (Alpaca), Danielle (Fogs), Andréa (Pocotó), Pauline, Izabela, Rodolpho, Grazi, por estarem ao meu lado desde a graduação ou residência e trazerem alegria, risadas, carinho e paz para os meus dias. Levarei vocês no coração para sempre!

Agradeço também às minhas amigas-irmãs Rachel, Michelly, Rafaela e Morany, por me apoiarem em tantos momentos há mais de 15 anos (inclusive assistirem minha primeira aula online mesmo sem entender nada rs). Vocês são parte da minha família e sou muito grata por ter vocês na minha vida!

Agradeço também aos meus queridos pacientes e suas famílias, que possibilitaram que eu aprendesse na prática cada componente do exame clínico, eletrocardiograma, ecocardiograma, Holter, mas que, além de tudo, me ensinaram a olhar para o paciente como indivíduo. E enxergar que, além de meu paciente, ele é o filho de quatro patas de alguém. Sou muito grata pela confiança e carinho de todas estas famílias, e pela oportunidade de conhecer melhor o universo da clínica e cardiologia através destes animais.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo fomento da bolsa de estudos, e ao programa de pós-graduação em Medicina Veterinária por permitir a minha formação profissional e a realização deste sonho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	ii
TÍTULO E RESUMO.....	iii
PALAVRAS-CHAVE.....	iii
TITLE E ABSTRACT.....	iv
KEYWORDS.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
Introdução.....	1
Revisão de Literatura.....	2
Referências.....	10
CAPÍTULO 2 - TPTE AND TPTE/QT: NOVEL ARRHYTHMOGENIC AND SURVIVAL MARKERS FOR DOGS WITH MYXOMATOUS MITRAL VALVE DISEASE.....	17
Introduction/objectives.....	17
Animals, materials and methods.....	18
Results.....	22
Discussion.....	35
Conclusions.....	40
References.....	40
Footnotes.....	48
APÊNDICE A.....	50



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Tp-Tf e Tp-Tf/QT – Novas formas de avaliação da repolarização ventricular em cães com doença mixomatosa da valva mitral como indicadores de arritmogênese e sobrevida"**, protocolo nº 015875/18, 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 julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de 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 08 de novembro de 2018.

Vigência do Projeto	01/02/2019 a 29/07/2020
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	200
Peso / Idade	Não será restringida faixa etária nem peso
Sexo	Ambos os sexos
Origem	Dados do arquivo da rotina do Serviço de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV, UNESP, Jaboticabal.

Jaboticabal, 08 de novembro de 2018.

Fabiana Pilarski
Profª Drª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal/ SP - Brasil
tel 16 3209 7100 www.fcav.unesp.br

TPTF E TPTF/QT: NOVOS MARCADORES ARRITMOGÊNICOS E DE SOBREVIDA PARA CÃES COM DOENÇA MIXOMATOSA DA VALVA MITRAL

RESUMO – Introdução / Objetivos: Nos últimos anos, novos marcadores, como o intervalo entre o pico e o final da onda T (Tptf) e a relação Tptf/QT, vêm demonstrando alta sensibilidade a arritmias e mortalidade ventriculares. Analisamos esses e outros parâmetros de repolarização ventricular, como intervalo QT, intervalo QT corrigido para frequência cardíaca (QTc) e dispersão QT (QTd) em cães com doença mixomatosa valvar mitral (DMVM). Além disso, investigamos sua relação com a progressão da doença, parâmetros ecocardiográficos e arritmias ventriculares, e avaliamos seu valor prognóstico com o desenvolvimento de sinais clínicos ou mortalidade como desfecho final.

Animais, materiais e métodos: Foram obtidos dados epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos de 236 cães com DMVM e 15 cães saudáveis. Informações prognósticas e de sobrevida também foram registradas no grupo DMVM. Todos os índices de repolarização ventricular foram medidos em dez derivações eletrocardiográficas.

Resultados: Com exceção do intervalo QT, a maioria dos marcadores de repolarização aumentou com a frequência de arritmias e com a progressão da DMVM. Os parâmetros que melhor identificaram arritmias ventriculares ($AUC > 0,7$) foram Tptf (aVR, rV2, média rV2-V10, média rV2-V4) e Tptf/QT (II, aVR, rV2). Na análise de sobrevida, os marcadores estatisticamente significativos com as maiores diferenças na sobrevida mediana foram Tptf/QT (rV2, aVR) e Tptf (máximo de qualquer derivação, máximo rV2-V10).

Conclusão: Tptf e Tptf/QT são bons marcadores não invasivos para estratificação de risco clínico em cães com DMVM.

Palavras-chave: Arritmia ventricular, Cão, Eletrocardiografia, Mortalidade, Repolarização

TPTE AND TPTE/QT: NOVEL ARRHYTHMOGENIC AND SURVIVAL MARKERS FOR DOGS WITH MYXOMATOUS MITRAL VALVE DISEASE

ABSTRACT – Introduction/Objectives: In the last few years, novel markers such as the interval between the peak and the end of T wave (Tpte) and Tpte/QT ratio have been shown to have high sensitivity for ventricular arrhythmias and mortality. We analyzed these and other parameters of ventricular repolarization, such as QT interval, QT interval corrected for heart rate (QTc) and QT dispersion (QTd) in dogs with myxomatous mitral valve disease (MMVD). Additionally, we investigated their relationship with the progression of the disease, echocardiographic parameters and ventricular arrhythmias, and assessed their prognostic value with development of clinical signs or mortality as the final outcome.

Animals, materials and methods: Epidemiological, clinical, echocardiographic and electrocardiographic data was obtained from 236 dogs with MMVD and 15 healthy dogs. Prognostic and survival information was also recorded for the MMVD group. All ventricular repolarization indices were measured in ten lead electrocardiographic recordings.

Results: With the exception of QT interval, most repolarization markers increased along with the frequency of arrhythmias, and with the progression of MMVD. The parameters that best identified ventricular arrhythmias (AUC >0.7) were Tpte (aVR, rV2, average rV2-V10, average rV2-V4) and Tpte/QT (II, aVR, rV2). In survival analysis, statistically significant markers with the highest differences in median survival were Tpte/QT (rV2, aVR) and Tpte (maximum of any lead, maximum rV2-V10).

Conclusion: Tpte and Tpte/QT are good noninvasive markers for clinical risk stratification in dogs with MMVD.

Keywords: Canine, Electrocardiography, Mortality, Repolarization, Ventricular arrhythmia

LISTA DE ABREVIATURAS

ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
APC	Atrial premature complex
AUC	Area under the curve
CHF	Congestive heart failure
DMVM	Doença mixomatosa da valva mitral
DR	Dispersão da repolarização
E	Peak velocity of early diastolic transmitral flow
ECG	Electrocardiographic
E:A	Ratio of early to late transmitral flow
FA	Fibrilação atrial
FS	Fractional shortening
HR	Heart rate
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
LA:Ao	Ratio of the left atrial to aortic root diameters
LVIDdN	Left ventricular internal dimension at end-diastole normalized for body weight
LVIDsN	Left ventricular internal dimension at end-systole normalized for body weight
MMVD	Myxomatous mitral valve disease
QTc	Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca
QTc	QT interval corrected by heart rate
QTcd	QTc dispersion
QTd	Dispersão do intervalo QT
QTd	QT dispersion
ROC	Receiver operating characteristic
SCD	Sudden cardiac death
SQTC	Síndrome do QT curto
SQTL	Síndrome do QT longo
Tp	Pico da onda T

Tpte	T wave peak-end interval
Tptf	Intervalo entre o pico e o final da onda T
Tf	Final da onda T
Tpte/QT	Ratio of Tpte and QT intervals
Tptf/QT	Razão entre os intervalos Tptf e QT

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

Introdução

A doença mixomatosa da valva mitral (DMVM) é a doença cardíaca mais comum na espécie canina (Smith et al., 2015). Esta cardiopatia possui maior prevalência em machos e em cães de raças pequenas, como Cavalier King Charles Spaniel e Poodle (Mattin et al., 2015). A DMVM é causada por uma degeneração progressiva e espessamento difuso da valva mitral, levando à coaptação incompleta dos folhetos e à regurgitação valvar (Serfass et al., 2006). Embora muitos cães com DMVM permaneçam assintomáticos durante anos, a progressão da regurgitação mitral pode causar insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e arritmias, levando alguns cães à morte (Serfass et al., 2006; Crosara et al., 2010). Por este motivo, a detecção precoce do risco arritmogênico e de mortalidade pode auxiliar na determinação de prognóstico e na escolha de melhores opções terapêuticas para estes pacientes.

Acredita-se que o aumento da dispersão da repolarização (DR), ou seja, a perturbação do padrão normal ordenado de recuperação ventricular possa predispor a arritmias ventriculares. Desta forma, é importante entender os sinais contidos em ST-T durante a avaliação eletrocardiográfica que possam indicar alguma falha (Kors et al., 2008). Vários marcadores eletrocardiográficos de repolarização ventricular já foram propostos como indicadores de risco em vários contextos clínicos, como intervalo QT (Tse e Yan, 2017), intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) (Surawicz, 1987) e dispersão do QT (QTd) (Elming et al., 1998). Recentemente novos índices vêm se destacando por apresentarem uma maior sensibilidade à arritmogênese ventricular, como intervalo entre o pico (Tp) e o final (Tf) da onda T (Tptf) (Tse et al., 2017) e razão Tptf/QT (Castro-Torres et al., 2015).

Apesar de a sensibilidade e a aplicabilidade do intervalo Tptf e da razão Tptf/QT já terem sido demonstradas em uma vasta diversidade de condições fisiopatológicas (Vehmeijer et al., 2019; Xue et al., 2019; Li et al., 2019; Afsin et al., 2017; Yilmaz et al. 2018; Taşolar et al. 2014; Ünal et al., 2018; Cetin et al., 2020), a maioria destes

estudos avaliou o comportamento destes parâmetros eletrocardiográficos em humanos. As pesquisas conduzidas em outras espécies, incluindo os cães, envolvem modelos animais, e não doenças de ocorrência natural (Opthof et al., 2007; Picirillo et al., 2012; Yoon et al., 2019; Antzelevitch et al., 2000; Sicouri e Antzelevitch, 1991; Di Diego et al., 2003) . Visto a grande prevalência da DMVM na espécie canina (Smith et al., 2015) e sua capacidade de induzir arritmias mesmo nas fases iniciais da doença (Crosara et al., 2010; Carvalho et al., 2018), o objetivo deste trabalho foi investigar a relação entre os índices de repolarização ventricular e o risco arritmogênico em cães com esta cardiopatia. Também verificamos se estes parâmetros podem ser utilizados como indicadores de prognóstico e mortalidade. Além disso, foi avaliado se existe correlação com parâmetros ecocardiográficos e intervalo R-R, e se eles aumentam com a progressão da doença.

Conclusions

In conclusion, T_{pte} and T_{pte}/QT may be used for clinical risk stratification in dogs with MMVD. These parameters changed with the progression of the disease, identified animals at a higher risk for ventricular arrhythmias and predicted mortality. Future studies that investigate ventricular repolarization markers in a larger population, as well as in dogs with other cardiac diseases are warranted to improve the understanding of the role played by altered loading conditions and cardiac remodeling on electrical instability in dogs.

Conflicts of interest statement

The authors do not have any conflicts of interest to disclose.

References

[1] Olsen TF, Allen AL. Causes of sudden and unexpected death in dogs: A 10-year retrospective study. *Can Vet J* 2000; 41:873-875.

- [2] Huikuri H, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345:1473-1482.
- [3] Basso C, Fox PR, Meurs KM, Towbin JA, Spier AW, Calabrese F, Maron BJ, Thiene G. Arrhythmogenic rightventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease. *Circulation* 2004; 109:1180-1185.
- [4] Crosara S, Borgarelli M, Perego M, Häggström J, La Rosa G, Tarducci A, Santilli RA. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Aust Vet J* 2010; 88:386-392.
- [5] Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343:327-329.
- [6] Kaab S, Nuss HB, Chiamvimonvat N, O'Rourke B, Pak PH, Kass DA, Marban E, Tomaselli GF. Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1996; 78:262–273.
- [7] Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace* 2017; 19:712-721.
- [8] Surawicz B. The QT interval and cardiac arrhythmias. *Annu Rev Med* 1987; 38:81-90.
- [9] Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, Malik M, Camm J. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19:1391-1400.

- [10] Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthathar J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2017; 14:1131-1137.
- [11] Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases* 2015; 3:705-720.
- [12] Brüler BB, Jojima FS, Dittrich G, Giannico AT, Sousa MG. QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 2018; 20:254-266.
- [13] Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33:1127-1140.
- [14] Cornell C, Kittleson M, Della Torre P. Allometric scaling of Mmode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18:311–321.
- [15] Tilley LP. *Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment*. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1992;127-207.
- [16] Santilli R, Moïse NS, Pariaut R, Perego M. Formation and interpretation of the electrocardiographic waves. In: Santilli R, Moïse NS, Pariaut R, Perego M, eds.

Electrocardiography of the dog and cat.: Diagnosis of arrhythmias. 2nd ed. Trento: Edra S.p.A., 2019;35-64.

[17] Fridericia LS. Die Systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. Acta Med Scand 1920; 53:489.

[18] Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Holm M, Olsson B, Yuan S. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. J Interv Card Electrophysiol 2005; 14:79-87, 2005.

[19] Abdelrahman TM. Prognostic value of T peak-to-end interval for risk stratification after acute myocardial infarction. Egypt J Crit Care Med 2014; 2:19-27.

[20] Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan G. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol 2008; 41:567-574.

[21] Tutar HE, Öcal B, Imamoglu A, Atalay S. Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. Heart 1998; 80:77-79.

[22] Emori T, Antzelevitch C. Cellular Basis for Complex T Waves and Arrhythmic Activity Following Combined IKr and IKs Block. Journal Of Cardiovascular Electrophysiology 2001; 12:1369-1378.

[23] Chan YH. Biostatistics 104: Correlational Analysis. Singapore Med J 2003; 44:614-619.

- [24] Hosmer DW, Lemeshow S. Assessing the Fit of the Model. In: Hosmer DW, Lemeshow S, editors. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley and Sons; 2000, p. 160–4.
- [25] Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium. In vitro and in vivo correlations. *Circulation* 1996; 94:1981–1988.
- [26] Prenner SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer AJ. Repolarization Heterogeneity: Beyond the QT Interval. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5). e003607. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003607>
- [27] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1928-1936.
- [28] Bai R, Lu J, Pu J, Liu N, Zhou Q, Ruan Y, Niu H, Zhang C, Wang L, Kam R. Left Ventricular Epicardial Activation Increases Transmural Dispersion of Repolarization in Healthy, Long QT, and Dilated Cardiomyopathy Dogs. *Pace* 2005; 28:1098-1106.
- [29] Kors JA, Ritsema Van Eck HJ, Van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008; 41:575-580, 2008.
- [30] Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJG, Plotnikov AN, Shlapakova IN, Danilo Jr. P, Rosen MR, Janse MJ. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm* 2007; 4:341-348.

- [31] Artyeva NV, Goshka SL, Sedova KA, Bernikova OG, Azarov JE. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study. *J Electrocardiol* 2013; 46:296.
- [32] Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, MD, Yan GX, Kowey P, Zhang L. Does Tpeak–Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* 2007; 4:1114-6.
- [33] Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, Itoh H, Iwaki T, Oe K, Konno T, Mabuchi H. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002; 25:335-339.
- [34] Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17:85-94.
- [35] Dural M, Mert KU, Iskenderov K. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio in patients with mitral valve stenosis before and after balloon valvuloplasty. *Anatol J Cardiol* 2017; 18:353-360.
- [36] Afsin A, Yilmaz M, Deger S, Tasolar H, Yasar E, Pekdemir H. Evaluation of the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with mitral annular calcification. *Ann Clin Lab Res* 2017; 5:199.
- [37] Yagishita D, Chui RW, Yamakawa K, Rajendran PS, Ajijola OA, Nakamura E, So EL, Mahajan A, Shivkumar K, Vaseghi M. Sympathetic Nerve Stimulation, Not Circulating Norepinephrine, Modulates T-Peak to T-End Interval by Increasing Global

Dispersion of Repolarization. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2014; 8:174-185.

[38] Piccirillo G, Moscucci F, D'alessandro G, Pascucci M, Rossi P, Han S, Chen LS, Lin S, Chen P, Magrì D. Myocardial Repolarization Dispersion and Autonomic Nerve Activity in a Canine Experimental Acute Myocardial Infarction Model. *Heart Rhythm* 2014; 11:110–118.

[39] Carvalho ER, Ampuero RAN, Tuleski GLR, Camacho AA, Sousa MG. Polymorphism, coupling interval and prematurity index in dogs with degenerative mitral valve disease and ventricular arrhythmias. *Vet Res Commun* 2018; 42:153-160.

[40] Olsen LH, Mow T, Koch J, Pedersen HD. Heart rate variability in young clinically healthy Dachshunds: Influence of sex, mitral valve prolapse status, sampling period and time of day. *J Vet Cardio* 1999; 1:7-15.

[41] Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. *Circulation* 1990; 81:1094-1105.

[42] Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88:335–340.

[43] Falk T, Jonsson L, Olsen LH, Tarnow I, Pedersen HD. Associations between cardiac pathology and clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with chronic congestive heart failure. *Vet J* 2010; 185:68-74.

- [44] James PR, Hardman SM, Taggart P. Physiological changes in ventricular filling alter cardiac electrophysiology in patients with abnormal ventricular function. *Heart* 2002; 88:149–152. doi:10.1136/heart.88.2.149
- [45] Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37:81-90.
- [46] Oliveira MS, Muzzi RAL, Muzzi LAL, Cherem M, Mantovani MM. QT interval in healthy dogs: which method of correcting the QT interval in dogs is appropriate for use in small animal clinics? *Pesq Vet Bras* 2014; 34:469-472.
- [47] Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovascular research* 1988; 22:67–72
- [48] Hnatkova K, Vicente J, Johannesen L, Garnett C, Stockbridge N, Malik M. Errors of Fixed QT Heart Rate Corrections Used in the Assessment of Drug-Induced QTc Changes. *Front Physiol* 2019; 10:635.
- [49] Spier AW, Meurs KM, Muir WW, Lehmkuhl LB, Hamlin RL. Correlation of QT dispersion with indices used to evaluate the severity of familial ventricular arrhythmias in Boxers. *Am J Vet Res* 2001; 62:1481-5.
- [50] Rosenthal TM, Masvidal D, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin M, Rogers PA, Xue JQ, Morin DP. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Europace* 2018; 20:698–705.

Footnotes

^a Acuson X300 Premium Edition, Siemens Medical Solutions, Germany

^b Affiniti, Philips, United States of America

^c ECG-PC, Teb, São Paulo, São Paulo, Brazil

^d Rstudio Team (2015). Rstudio: Integrated Development for R. Rstudio, Inc., Boston, Massachusetts, United States of America, <http://www.rstudio.com>

^e GraphPad Prism version 8.0.2 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com