



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

PAULA MAINGUÉ

**ESTATÍSTICA MULTIVARIADA NA INVESTIGAÇÃO DO
FENÓTIPO DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA
SUBCLÍNICA EM FELINOS DOMÉSTICOS**

Londrina
2022

PAULA MAINGUÉ

**ESTATÍSTICA MULTIVARIADA NA INVESTIGAÇÃO DO
FENÓTIPO DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA
SUBCLÍNICA EM FELINOS DOMÉSTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Nelson Gava

Co-Orientador: Prof Dr. Lucas Alécio Gomes

Londrina
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

M225 Maingué, Ana Paula.
Estatística multivariada na investigação do fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica subclínica em felinos domésticos / Ana Paula Maingué. - Londrina, 2022.
58 f. : il.

Orientador: Fábio Nelson Gava.
Coorientador: Lucas Alécio Gomes.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Ecocardiografia - Tese. 2. Hipertrofia - Tese. 3. Gatos - Tese. 4. Função diastólica - Tese. I. Gava, Fábio Nelson. II. Gomes, Lucas Alécio. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. IV. Título.

CDU 619

PAULA MAINGUÉ

**ESTATÍSTICA MULTIVARIADA NA INVESTIGAÇÃO DO
FENÓTIPO DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA
SUBCLÍNICA EM FELINOS DOMÉSTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fábio Nelson Gava
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho
UNESP – Jaboticabal

Profa. Dra. Patrícia Mendes Pereira
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 22 de fevereiro de 2022.

Dedico este trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao professor Fábio, meu orientador. A pessoa que me orientou e me apoiou desde a residência para seguir com este sonho acadêmico. Obrigada por toda a parceria e amizade presentes dia após dia. E obrigada por sempre me ouvir e me aconselhar da melhor maneira possível. Por me incentivar a nunca mudar meu jeito de ser e seguir meus sonhos.

Agradeço ao professor Lucas, meu co-orientador. Graças a ele e seu total apoio estou aqui apresentando este trabalho. Obrigada professor, por estar presente desde a graduação, me ensinando e orientando.

À professora Patrícia que esteve presente durante todo esse período, me incentivando e ajudando sempre que necessário. Ainda, agradeço a ela e ao projeto Vida, por nos disponibilizar o laboratório de medicina transfusional para a realização deste trabalho.

Agradeço ao Dr Roberto Ampuero, por todo o apoio e auxílio na realização das análises estatísticas do presente trabalho.

Agradeço em especial aos amigos Patrick e Mariana, que estiveram presentes durante todo este estudo. Foram muitas noites e fins de semana avaliando todos estes gatos. Eu agradeço de coração por toda a ajuda e por tornarem esse período árduo tão leve e memorável.

Agradeço à minha família, que sempre me apoiou e esteve presente ao longo de todo esse período. Agradeço ao meu namorado Luiz, que esteve presente ao longo destes dois anos, sempre me ouvindo e me incentivando a seguir meus sonhos. Aos amigos Giovana, Bianca, Josiana, Kaique e Ana Laura. Obrigada por acreditarem em mim nos momentos que eu não o fazia.

Agradeço à toda a equipe do Cardiovet UEL.

Agradeço a todos os tutores que se disponibilizaram a trazer seus filhos de quatro patas para as avaliações e aos residentes que estavam presentes em muitos momentos dessa trajetória.

Agradeço à Pós-graduação Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina e à CAPES, pela concessão da bolsa.

Aos professores e servidores do Hospital Veterinário e à Universidade Estadual de Londrina.

“Quando você quer alguma coisa, todo o universo conspira para que você realize o seu desejo.”

Paulo Coelho

MAINGUÉ, Ana Paula. **Estatística multivariada na investigação do fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica subclínica em felinos domésticos**. 2022. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

RESUMO

A cardiomiopatia fenótipo hipertrófica é a doença cardíaca mais frequente em gatos, podendo ser assintomática ou causar insuficiência cardíaca congestiva e tromboembolismo arterial sistêmico. Objetivou-se realizar um estudo de rastreamento da cardiomiopatia fenótipo hipertrófica (fCMH) em felinos domésticos assintomáticos de Londrina e região. O presente estudo também teve como objetivo utilizar recursos da estatística multivariada na interpretação dos resultados de mensurações ecocardiográficas diastólicas de septo interventricular e parede livre, tanto pelo modo-M, quanto pelo modo-B, uma vez que ambos os métodos vêm sendo utilizados e podem gerar resultados diferentes. Cem felinos foram recrutados para o estudo, porém 92 permitiram realização de ecocardiografia. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística uni e multivariada. Posteriormente, foram submetidos à eletrocardiografia, aferição de pressão arterial, dosagem de T4 total e mensuração de tempo de protrombina (TP) e tromboplastina parcial ativada (TTPa). Observou-se uma frequência de 30,44% do fenótipo CMH no presente estudo. Dos gatos pertencentes ao grupo fCMH, 53,57% apresentaram relação AE/Ao maior que 1,5 cm, condizendo com aumento atrial esquerdo. A análise discriminante e de Cluster demonstraram que avaliação da espessura de parede do ventrículo esquerdo (VE) por meio do modo-B foi melhor para identificação dos animais portadores do fCMH. No grupo controle, os gatos apresentaram maior frequência de função diastólica normal e de ondas E e A fusionadas; já os gatos com a fCMH apresentaram maior frequência de disfunção diastólica. Hipertensão arterial e hipertireoidismo não foram fatores causadores do fCMH e as análises do TP e TTPa não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Conclui-se que a frequência do fCMH encontrada foi alta e que a análise estatística multivariada demonstrou que as mensurações ecocardiográficas pelo modo-B constituem o melhor método para identificação desses pacientes.

Palavras-chave: ecocardiografia; hipertrofia; gatos; função diastólica.

MAINGUÉ, Ana Paula. **Multivariate statistics in the investigation of feline subclinical hypertrophic cardiomyopathy.** 2022. 58 p. Dissertation (Master's degree in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

ABSTRACT

Hypertrophic phenotype cardiomyopathy is the most frequent heart disease in cats and may be asymptomatic or cause congestive heart failure and systemic arterial thromboembolism. The objective of this study was to perform a screening study of hypertrophic phenotype cardiomyopathy (fCMH) in asymptomatic domestic cats from Londrina and region. The present study also aimed to use multivariate statistics in the interpretation of the results of diastolic echocardiographic measurements of interventricular septum and free wall, both by M-mode and b-mode, since both methods have been used and can generate different results. 92 allowed echocardiography. The data obtained were submitted to uni and multivariate statistical analysis. Subsequently, they were submitted to electrocardiography, blood pressure measurement, total T4 measurement and measurement of prothrombin (TP) time and activated partial thromboplastin (TTPa). A frequency of 30.44% of the HCM phenotype was observed in the present study. Of the cats belonging to the fCMH group, 53.57% had an AE/Ao ratio greater than 1.5 cm, with left atrial augmentation. The discriminant and cluster analysis showed that evaluation of the wall thickness of the left ventricle (VE) by means of b-mode was better for the identification of the animals with the fCMH. In the control group, cats presented higher frequency of normal diastolic function and fused E and A waves; cats with fCMH had a higher frequency of diastolic dysfunction. Hypertension and hyperthyroidism were not causators of fCMH and the analyses of TP and TTPA showed no significant difference between the groups. It was concluded that the frequency of fCMH found was high and that multivariate statistical analysis showed that b-mode echocardiographic measurements are the best method for identifying these patients.

Key-words: echocardiography; hypertrophy; cats; diastolic function.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Análise discriminante das mensurações ecocardiográficas obtidas em felinos domésticos assintomáticos. Londrina, PR, 202245
- Tabela 2** – Análise de correspondência entre os grupos e função diastólica em felinos saudáveis e portadores da cardiomiopatia fenótipo hipertrófica subclínica. Londrina, PR, 202247
- Tabela 3** – Parâmetros ecocardiográficos (média \pm desvio padrão) obtidos em felinos assintomáticos. Londrina, PR, 2022.....49

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Dendrogramas provenientes da análise de agrupamento pelo método hierárquico. **A:** Mensurações realizadas no modo-M; **B:** Mensurações realizadas no modo-B. Notar melhor separação dos animais em B. * = Grupo Controle; * = Felinos com fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica; SIVd = septo interventricular em diástole; PLVEd = parede livre do ventrículo esquerdo em diástole.....46
- Figura 2** – Análise de correspondência entre os grupos (fCMH: cardiomiopatia fenótipo hipertrófica; *Health cat.*: controles) e função diastólica (*impaired relaxation*: disfunção diastólica tipo 1; Pseudo-normal: disfunção diastólica tipo 2; *Fusion*: fusão; Normal: função diastólica normal)48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina Difosfato
AE	Átrio Esquerdo
ANP	Peptídeo Natriurético Atrial
AO	Aorta
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CP	Contagem de Plaquetas
DIVEd	Diâmetro Interno de Ventrículo Esquerdo em Diástole
DIVEs	Diâmetro Interno de Ventrículo Esquerdo em Sístole
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EPLVEd	Espessura da Parede Livre de Ventrículo Esquerdo em Diástole
EPLVEs	Espessura da Parede Livre de Ventrículo Esquerdo em Sístole
ESIVd	Espessura do Septo Interventricular em Diástole
ESIVs	Espessura do Septo Interventricular em Sístole
fCMH	Cardiomiopatia Fenótipo Hipertrófica
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IRA	Insuficiência Renal Aguda
MYBPC3	Proteína C Ligante de Miosina
NT-pro-BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
PA	Pressão Arterial
PVPUL	Pico de Velocidade Transpulmônico
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Autônomo Simpático
SRD	Sem Raça Definida

TEAS	Tromboembolismo Arterial Sistêmico
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	CARDIOMIOPATIA FENÓTIPO HIPERTRÓFICA	16
2.1.1	Definição e Epidemiologia	16
2.1.2	Etiologia	16
2.1.3	Patogenia.....	17
2.1.4	Aspectos Clínicos.....	19
2.1.5	Estágios da Cardiomiopatia Felina.....	21
2.1.6	Diagnóstico.....	21
2.1.6.1	Exame radiográfico.....	21
2.1.6.2	<i>Exame eletrocardiográfico</i>	21
2.1.6.3	<i>Exame ecocardiográfico</i>	22
2.1.6.4	<i>Dosagem de T4 total</i>	25
2.1.6.5	<i>Testes genéticos</i>	25
2.1.7	Tratamento.....	26
2.1.7.1	Estágio B1.....	26
2.1.7.2	Estágio B2.....	26
2.1.7.3	Estágio C.....	27
2.1.7.3.1	<i>Insuficiência cardíaca congestiva aguda</i>	27
2.1.7.3.2	<i>Insuficiência cardíaca congestiva crônica</i>	27
2.1.7.4	Estágio D.....	27
2.1.7.5	Manejo do tromboembolismo arterial sistêmico.....	28
2.1.8	Diagnósticos Diferenciais.....	28
2.1.9	Prognóstico.....	29
2.2	TEMPO DE PROTROMBINA E TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA.....	29
3	REFERÊNCIAS	31
4	HIPÓTESE	35
5.	OBJETIVOS	36

5.1	OBJETIVO GERAL.....	36
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
6	ARTIGO – Contribuição da análise multivariada na avaliação da frequência do fenótipo cardiomiopatia hipertrófica subclínica em felinos domésticos	37
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
	ANEXOS	58
	ANEXO A – Guide for authors	58

1 1 INTRODUÇÃO

2 Cardiomiopatias são definidas como desordens miocárdicas com
3 comprometimento estrutural e funcional da musculatura cardíaca na ausência de outra
4 afecção cardiovascular (ELLIOTT et. al.,2007). O novo consenso de cardiologia felina
5 do *American College of Veterinary Internal Medicine* propôs classificar as
6 cardiomiopatias em felinos com base no fenótipo (ou seja, características estruturais
7 e funcionais), uma vez que em alguns gatos, o fenótipo cardíaco muda com o passar
8 do tempo. Essa classificação é baseada nas características fenotípicas tradicionais
9 das cardiomiopatias hipertrófica, restritiva, dilatada, arritmogênica do ventrículo direito
10 e da cardiomiopatia não classificada – sendo a última agora denominada como
11 cardiomiopatia fenótipo inespecífico (FUENTES et al., 2020; IRONSIDE et al., 2020).

12 A cardiomiopatia fenótipo hipertrófica (fCMH) é a doença cardíaca mais
13 frequente em gatos, podendo ser assintomática (fCMH subclínica) ou estar associada
14 a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e tromboembolismo arterial sistêmico
15 (SCHOBER et al., 2016). Assim como em humanos, o fenótipo CMH em felinos é uma
16 afecção de caráter genético envolvendo um gene autossômico dominante. É mais
17 frequente em felinos machos de meia idade (ABBOTT, 2010).

18 A fCMH é caracterizada por uma redução na miosina (proteína do sarcômero)
19 e mutação no gene codificador de proteína C ligante da miosina (MYBPC3). Essa
20 mutação resulta na troca do aminoácido alanina por prolina na estrutura proteica,
21 culminando em alteração estrutural e funcional (NETO; YAMATO, 2016).

22 A doença é caracterizada pela hipertrofia do septo interventricular e/ou da
23 parede livre do ventrículo esquerdo (VE), comprometendo a função diastólica,
24 gerando aumento da pressão atrial esquerda e desenvolvimento de insuficiência
25 cardíaca congestiva (FOX, 2003; FERASIN, 2012; LINNEY et al., 2014; FUENTES;
26 WILKIE, 2017). Geralmente, observa-se dilatação atrial com volume ventricular
27 esquerdo normal ou reduzido. A estase sanguínea presente nas câmaras cardíacas
28 predispõe à formação de trombos intracavitários que podem se deslocar para a
29 circulação sistêmica por meio da aorta, podendo causar paresia dos membros
30 pélvicos, falência renal ou morte súbita (FOX, 2003; FERASIN, 2012).

31 De acordo com um estudo multicêntrico realizado por FOX et al. (2018), o
32 fenótipo CMH subclínica é um problema mundial e que necessita de maiores
33 esclarecimentos, uma vez que ela precede o aparecimento de manifestações clínicas

1 e aumenta a mortalidade. Quando presentes, os sinais clínicos podem ocorrer de
2 várias formas como dispneia, intolerância ao exercício, cianose, síncope, paresia de
3 membros e morte súbita (ABBOTT, 2010).

4 O ecocardiograma consiste no melhor método diagnóstico para a
5 cardiomiopatia fenótipo hipertrófica, devido à possibilidade de avaliação das áreas de
6 hipertrofia ventricular, dilatação de átrios, estase sanguínea e anormalidades na
7 função diastólica (FERASIN, 2009). Todavia, outras causas de hipertrofia miocárdica
8 devem ser descartadas antes do diagnóstico do fenótipo CMH, como hipertensão
9 arterial sistêmica e hipertireoidismo (NETO; YAMATO, 2016).

10 Gatos com mensurações diastólicas de parede livre de ventrículo esquerdo
11 e/ou septo interventricular acima de 6 mm, assintomáticos, podem ser considerados
12 portadores do fCMH subclínica. Diagnosticar os gatos ainda nessa fase se faz
13 importante, uma vez que o acompanhamento desses pacientes pode prevenir quadros
14 de tromboembolismo e/ou insuficiência cardíaca congestiva (FOX et al., 2018;
15 FUENTES et. al., 2020)

16 Sabendo-se que esta fase subclínica pode durar meses a anos e que é pouco
17 diagnosticada e compreendida, objetivou-se realizar um estudo de rastreamento da
18 cardiomiopatia fenótipo hipertrófica em felinos domésticos de Londrina e região, a fim
19 de descrever sua frequência e obter parâmetros ecocardiográficos,
20 eletrocardiográficos e hemostáticos dos animais acometidos. O trabalho também teve
21 como objetivo utilizar recursos da estatística multivariada na interpretação dos
22 resultados de mensurações ecocardiográficas diastólicas de septo interventricular e
23 parede livre, tanto pelo modo-M, quanto pelo modo-B, uma vez que ambos os métodos
24 vêm sendo utilizados e podem gerar resultados diferentes.

25

1 2 REFERENCIAL TEÓRICO

2 2.1 CARDIOMIOPATIA FENÓTIPO HIPERTRÓFICA

3 2.1.1 Definição e Epidemiologia

4 O termo cardiomiopatia foi definido em 1980 pela organização
5 mundial da saúde como doença do músculo cardíaco de causa desconhecida
6 caracterizada por cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva. Em 1995, sua
7 definição foi atualizada para “afecções do miocárdio associadas à disfunção cardíaca”.
8 A cardiomiopatia fenótipo hipertrófica (fCMH) é a principal cardiomiopatia dos felinos,
9 presente em cerca de 56 a 68% dos casos (PELLEGRINO, 2020).

10 A fCMH é relatada em maior frequência em gatos machos de meia-
11 idade, porém, também ocorre em animais jovens ou idosos. Ainda que muitos estudos
12 não tenham demonstrado predisposição sexual, alguns trabalhos sugerem um índice
13 maior que 75% em machos e outros apontam a manifestação mais precoce da doença
14 bem como uma forma mais grave nestes (RUSH et al., 2002; PAYNE et al., 2015;
15 FUENTES et al., 2020).

16 A doença possui incidência em animais jovens com idade média de
17 cinco anos e meio (já observada em animais entre quatro meses e 17 anos) e sua
18 prevalência aumenta conforme a idade, uma vez que o fenótipo pode se manifestar
19 de forma tardia. Em persas, a fCMH é diagnosticada mais frequentemente em animais
20 mais velhos (idade média de 11 anos). Já nas raças Maine Coon e Ragdoll a afecção
21 ocorre de forma precoce. Apesar de ser descrita principalmente em gatos de raças
22 puras, a fCMH tem sido cada vez mais observada em gatos sem raça definida,
23 tornando o gato doméstico de pelo curto o mais acometido dentro da espécie (PAYNE
24 et al., 2015; PELLEGRINO, 2020).

25 2.1.2 Etiologia

26 Apesar da causa de fCMH ainda não ser totalmente conhecida, sabe-
27 se que existe envolvimento genético na maioria dos casos. Nos humanos, a doença
28 possui um componente familiar e há mais de 1400 mutações descritas em 11 genes
29 responsáveis pela codificação de proteínas sarcoméricas (MARON; FOX, 2015).

1 Nos gatos, a cardiomiopatia fenótipo hipertrófica é hereditária e
2 transmitida por meio de um gene autossômico dominante, assim como nos humanos.
3 Algumas raças – Maine coon e Ragdoll – já foram estudadas para identificação do
4 componente genético responsável pela doença. Nestes animais, ocorre a redução de
5 miosina (proteína do sarcômero) e mutação no gene responsável por codificar a
6 proteína C miosina ligante (MyBPC-A31P) (KITTLESON et al., 2015; PELLEGRINO,
7 2020).

8 Após sequenciamento do DNA foi observado, em felinos da raça
9 Maine Coon, uma troca nos pares de bases (guanina por citosina) no códon 31 (exon
10 3), resultando na troca do aminoácido alanina por prolina na estrutura proteica –
11 responsável pela modificação estrutural e funcional desta (KITTLESON et al., 2015).

12 Com relação aos felinos Ragdoll, a mutação está ligada ao mesmo
13 gene da proteína C miosina ligante (MYBPC3), porém em um códon diferente e
14 altamente conservado na espécie (C820T). Trata-se da troca nas bases (citosina por
15 timina) no códon 820, resultando na troca do aminoácido arginina por triptofano. Gatos
16 acometidos podem apresentar a doença de forma agressiva e vir à óbito antes do
17 primeiro ano de vida – podendo estar relacionado a maior prevalência de indivíduos
18 homozigotos e da endogamia na raça (KITTLESON et al., 2015).

19 Além do componente genético, a fCMH está ligada a outros fatores
20 como maior sensibilidade miocárdica às catecolaminas, maior produção de
21 catecolaminas, influência da taxa de crescimento e fatores nutricionais, hipertrofia
22 perante isquemia e fibrose e anormalidade colágena primária (PELLEGRINO, 2020).

23 Por fim, a hipertrofia miocárdica pode ocorrer secundariamente às
24 afecções sistêmicas prevalentes na espécie, como hipertensão arterial sistêmica e
25 hipertireoidismo. Portanto, faz-se necessária a exclusão de tais diagnósticos
26 diferenciais para concluir a presença de fCMH idiopática (FUENTES et al., 2020).

27 2.1.3 Patogenia

28 A hipertrofia miocárdica presente na fCMH resulta no aumento da
29 rigidez ventricular e, conseqüentemente, em alterações no relaxamento cardíaco
30 (disfunção diastólica). Entende-se por disfunção diastólica a capacidade reduzida de
31 enchimento de sangue durante o relaxamento cardíaco, podendo levar ao
32 desenvolvimento de insuficiência cardíaca, uma vez que há aumento das pressões

1 diastólicas e, conseqüentemente, eleva a pressão no átrio esquerdo e nas veias
2 pulmonares (FERASIN, 2009).

3 Conforme a doença progride, ocorre aumento atrial – muitas vezes de
4 forma acentuada – com redução ou ausência de alteração da câmara ventricular. A
5 redução ventricular resulta em menor volume ejetado para a circulação sistêmica,
6 conseqüentemente, leva a manifestações de baixo débito cardíaco e à ativação do
7 sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso autônomo simpático
8 (SNS) (CÔTÉ et al., 2011).

9 A fCMH pode se manifestar de diversas formas, uma vez que a
10 hipertrofia miocárdica pode acometer diferentes porções da parede livre e/ou septo
11 interventricular. O fenótipo da CMH pode ocorrer de quatro formas distintas: hipertrofia
12 simétrica difusa (presente no septo interventricular e parede livre do ventrículo
13 esquerdo); hipertrofia assimétrica difusa (ocorre no septo interventricular ou na parede
14 livre de formas distintas); hipertrofia segmentada confinada apenas à porção da
15 parede ventricular; e hipertrofia segmentada afetando fragmentos não adjacentes do
16 septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo (CÔTÉ et al., 2011).

17 Alguns gatos, em especial os portadores de hipertrofia simétrica
18 difusa ou assimétrica no septo interventricular, apresentam obstrução dinâmica do
19 fluxo de saída do ventrículo esquerdo, resultando no aumento do gradiente de pressão
20 sistólica entre o ventrículo e a via de saída (artéria aorta). Secundário à obstrução da
21 via de saída, há falha na coaptação dos folhetos valvares mitral resultando em
22 regurgitação mitral nestes pacientes. Conseqüentemente, a regurgitação na valva
23 mitral resulta em aumento de pressão e sobrecarga atrial esquerda, podendo
24 ocasionar um quadro de edema pulmonar cardiogênico (FOX, 2003).

25 A contratilidade destes pacientes geralmente encontra-se preservada,
26 porém, alguns animais podem apresentar disfunção sistólica regional devido à
27 isquemia do miocárdio (FERASIN, 2012).

28 A isquemia miocárdica pode ocorrer por diversos fatores, como
29 aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo, redução da pressão de
30 perfusão da artéria coronariana, entre outros. Inicialmente, ocorre o comprometimento
31 do relaxamento ventricular ativo resultando no aumento da pressão de enchimento,
32 que exacerba a predisposição à ocorrência de arritmias letais. A disfunção diastólica
33 e arritmias são exacerbadas na presença de taquicardia, uma vez que frequências
34 cardíacas altas comprometem ainda mais o enchimento ventricular esquerdo

1 (FERASIN, 2012).

2 A disfunção sistólica geralmente não é um achado comum nos
3 animais afetados, todavia alguns felinos podem apresentar disfunção sistólica regional
4 secundária à isquemia miocárdica. A dilatação atrial esquerda somada à estase
5 sanguínea pode predispor à formação de trombos que, quando deslocados, podem
6 resultar em tromboembolismo arterial sistêmico (FERASIN, 2009; FOX, 2003).

7 Cerca de 12 a 17% dos animais portadores de fCMH manifestam o
8 quadro de tromboembolismo arterial sistêmico (TEAS). A formação de trombos ocorre
9 secundariamente à estase sanguínea presente na câmara atrial esquerda dilatada.
10 Portanto, um átrio esquerdo com aumento moderado a severo e com presença de
11 estase sanguínea são fatores de risco para o desenvolvimento de TEAS
12 (PELLEGRINO, 2020).

13 A formação do trombo ocorre na presença da tríade de Virchow:
14 estase sanguínea, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade. Nas
15 cardiomiopatias a lesão endotelial é promovida pelo estiramento atrial (HOGAN et. al.,
16 2013). A lesão endotelial promove a exposição de colágeno e ativação dos
17 mecanismos homeostáticos. O aumento atrial resulta em redução da velocidade do
18 fluxo sanguíneo favorecendo a estase sanguínea e, conseqüentemente, agregação
19 plaquetária e formação de trombos. Na presença de TEAS, além da obstrução arterial
20 provocada pelo êmbolo, ocorre a liberação de mediadores inflamatórios que ativam a
21 inflamação local e a vasoconstrição da vascularização colateral, exacerbando a
22 deficiência de perfusão sanguínea local (PELLEGRINO, 2020).

23

24 2.1.4 Aspectos Clínicos

25 Gatos portadores de fCMH podem permanecer assintomáticos por
26 anos (FOX et. al., 2018; IRONSIDE et. al, 2020). Cerca de 33 a 55% dos felinos
27 diagnosticados com a doença não possuem alterações clínicas relatadas por seus
28 tutores. Em alguns casos, a doença é diagnosticada após a auscultação cardíaca, na
29 presença de sopro ou ritmo de galope, ou após radiografia torácica evidenciando
30 cardiomegalia (PELLEGRINO, 2020).

31 Em felinos sintomáticos, as principais manifestações clínicas estão
32 ligadas à presença de edema pulmonar cardiogênico e/ou efusão pleural, como

1 taquipneia, dispneia, cianose, ortopneia e cansaço fácil (RISHNIW, 2018).

2 Ao contrário dos cães, a tosse raramente ocorre em gatos com CHM,
3 uma vez que felinos possuem poucos receptores de tosse em região bronquioalveolar
4 e, conseqüentemente, ausência de estímulo mesmo na presença de cardiomegalia
5 importante. Em alguns casos o cansaço e anorexia podem ser os únicos sinais clínicos
6 evidenciados (PELLEGRINO, 2020).

7 Dentre as manifestações clínicas agudas, lista-se a possibilidade de
8 tromboembolismo arterial sistêmicos, síncope e morte súbita. É importante ressaltar
9 que o estresse secundário a procedimentos hospitalares ou afecções sistêmicas, por
10 exemplo, pode desencadear insuficiência cardíaca congestiva em pacientes
11 compensados (KITZ et al., 2019; PELLEGRINO, 2020).

12 Cerca de 25 a 40% dos gatos com fCMH apresentam arritmias
13 cardíacas, podendo apresentar cansaço, dispneia, síncope ou morte súbita. Já o
14 sopro sistólico pode estar presente em cerca de 20 a 60% destes animais, podendo
15 ocorrer por regurgitação mitral e/ou obstrução da via de saída do VE. Ainda assim,
16 felinos portadores de hipertrofia podem não apresentar alterações na auscultação
17 cardíaca. O ritmo de galope pode estar presente nestes animais, sendo caracterizado
18 pela evidenciação de uma quarta bulha cardíaca (S4) (FUENTES; WILKIE, 2017).

19 O pulso femoral destes animais geralmente é forte, exceto na
20 presença de TEAS nos membros pélvicos. A clínica de um felino com TEAS varia
21 conforme a localização do êmbolo. Trata-se de um evento agudo e emergencial no
22 qual o paciente apresenta dor local, vocalização e taquipneia. O gato pode apresentar
23 diversas alterações clínicas: sinais neurológicos agudos (em casos de isquemia em
24 SNC); azotemia e manifestações de IRA (isquemia renal); anorexia, diarreia e êmese
25 (isquemia mesentérica); ou neuropatia isquêmica (casos de ausência de aporte
26 sanguíneo em membros) (HOGAN, 2017).

27 A manifestação mais comum do TEAS se dá por meio da neuropatia
28 isquêmica, no qual o paciente apresenta paresia aguda dos membros acometidos,
29 dor, extremidades frias, cianóticas ou pálidas, pulso fraco ou ausente, hipotermia e
30 leito ungueal cianótico. O principal local acometido tende a ser a bifurcação das
31 artérias ilíacas, promovendo um quadro isquêmico dos membros pélvicos (BÉDARD
32 et. al., 2007).

33

1 2.1.5 Estágios da cardiomiopatia felina

2 Segundo o consenso de cardiomiopatias felinas do ACVIM, a doença
3 pode ser dividida em cinco estágios. O estágio A diz respeito aos felinos cujas raças
4 possuem predisposição genética para o desenvolvimento da fCMH, como Maine coon
5 e Ragdoll. O estágio B enquadra os gatos assintomáticos e pode ser subdividido em
6 B1 (animais com tamanho atrial preservado ou levemente aumentado) e B2 (aumento
7 atrial moderado a importante, com risco eminente de desenvolvimento de ICC e/ou
8 TEAS). O estágio C engloba os gatos que já apresentaram ou apresentam
9 insuficiência cardíaca congestiva e/ou tromboembolismo arterial sistêmico. E, por fim,
10 gatos no estágio D são refratários que, mesmo com tratamento, possuem recidivas
11 clínicas (FUENTES et al, 2020).

12 2.1.6 Diagnóstico

13 2.1.6.1 Exame radiográfico

14 A radiografia torácica é um exame complementar capaz de auxiliar na
15 detecção de edema pulmonar, efusões pleural e/ou pericárdica e cardiomegalia
16 (SCHOBER et. al., 2013).

17 Em casos de fCMH avançada, é possível observar aumento de
18 câmara atrial e ventricular esquerda. Pacientes com a doença inicial dificilmente
19 apresentam alterações radiográficas (KITTLESON; CÔTÉ, 2021).

20

21 2.1.6.2 Exame eletrocardiográfico

22 O exame eletrocardiográfico é utilizado para avaliar a presença de
23 distúrbios de ritmo e condução cardíacos, sendo extremamente recomendado em
24 paciente com histórico de síncope, fraqueza e com presença de arritmias à ausculta
25 (FUENTES et al., 2020).

26 Em pacientes com fCMH, a eletrocardiografia é considerada um
27 exame pouco sensível, uma vez que as alterações observadas são inespecíficas e
28 incapazes de classificar ou confirmar a presença da cardiomiopatia propriamente dita

1 (CÔTÉ et al., 2011).

2 Quando presentes, as alterações eletrocardiográficas incluem:
3 alterações indicativas de sobrecarga atrial e ventricular, taquiarritmias ventriculares ou
4 supraventriculares e desvio de eixo elétrico para a esquerda. Esses animais podem
5 apresentar, ainda, fibrilação atrial, bloqueios fasciculares e alterações na condução
6 atrioventricular (TILLEY, GOODWIN, 1995).

7 2.1.6.3 Exame ecocardiográfico

8 A ecocardiografia é considerada padrão ouro para o diagnóstico da
9 fCMH. Devido à possibilidade da distribuição heterogênia da hipertrofia, o diagnóstico
10 da fCMH é feito por meio de várias projeções ecocardiográficas. A avaliação subjetiva
11 do ventrículo esquerdo deve ser realizada por meio de média das medições de
12 espessura da parede no final da diástole (WAGNER et al., 2010; FUENTES et al.,
13 2020).

14 Dentre as possíveis alterações ecocardiográficas da fCMH, é possível
15 citar: hipertrofia miocárdica concêntrica (simétrica ou assimétrica), remodelamento
16 cardíaco secundário à sobrecarga de volume atrial esquerda, insuficiência valvar
17 mitral, estase sanguínea e/ou presença de trombos intra-atriais, obstrução da via de
18 saída do ventrículo esquerdo, movimento anterior sistólico da valva mitral, hipertrofia
19 miocárdica septal basal. Estes pacientes podem ainda apresentar fração de
20 encurtamento normal ou aumentada e disfunção diastólica – com padrão de
21 enchimento ventricular $E < A$, pseudonormal ou restritivo (PELLEGRINO, 2020).

22 As mensurações da parede e septo interventricular esquerdo podem
23 ser realizadas por meio da avaliação em modo bidimensional ou modo M, utilizando-
24 se a janela paraesternal direita (FUENTES et al., 2020).

25 A avaliação em modo M se dá por meio do corte transversal (eixo
26 curto) à altura dos músculos papilares. O modo M é amplamente utilizado na
27 ecocardiografia de rotina, porém um ecocardiograma modo M padrão pode subestimar
28 a espessura da parede por ausência de hipertrofia regional ou pode superestimar a
29 espessura miocárdica devido posicionamento incorreto do cursor nos músculos
30 papilares (HAGGSTROM et al., 2015).

31 Portanto, é recomendada a realização do modo M em associação com
32 a avaliação no modo bidimensional, que permite avaliar áreas de hipertrofia na parede

1 ventricular, septo interventricular ou músculos papilares. A espessura da parede
2 ventricular em diástole acima de 6 mm é altamente sugestiva de hipertrofia
3 (CHETBOUL et al., 2003).

4 A obstrução dinâmica da via de saída do VE é um achado comum em
5 felinos com fCHM. O movimento anterior sistólico da valva mitral é caracterizado pelo
6 deslocamento do folheto anterior da mitral em direção ao septo interventricular. Este
7 evento resulta no estreitamento da via de saída do VE, turbilhonamento sanguíneo e
8 insuficiência da valva mitral (FOX et al., 1995; HAGGSTROM et al., 2015).

9 A avaliação dos músculos papilares pode ser difícil devido a sua
10 variação morfológica. O posicionamento anormal e músculos papilares bífidos foram
11 descritos como responsáveis pela obstrução da via de saída do VE em humanos
12 (KWON et. al, 2008). Entretanto, músculos papilares ectópicos são comumente
13 encontrados em gatos aparentemente saudáveis (WOLF et al., 2017).

14 A função sistólica da maioria dos pacientes acometidos se encontra
15 normal ou aumentada (estado hiperdinâmico). Nos estágios avançados da fCMH, é
16 possível observar um padrão restritivo, onde há dilatação e hipocinese ventricular com
17 disfunção sistólica evidente. Frações de encurtamento menor que 30% estão
18 associados a piores prognósticos e menor sobrevida, com maior predisposição ao
19 desenvolvimento de ICC (CESTA et. al., 2005).

20 O aumento atrial pode ser discreto a importante, sendo secundário à
21 sobrecarga de pressão (aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo). A
22 formação de contraste espontâneo (autocontraste ou *smoke*) pode ocorrer em alguns
23 felinos acometidos. Este achado ocorre devido à estase sanguínea que predispõe à
24 agregação celular e formação de trombos. Em alguns casos, é possível observar
25 trombos intra-atriais, principalmente em aurícula esquerda (PELLEGRINO, 2020).

26 As mensurações de diâmetro aórtico, atrial esquerdo e da relação
27 AE/Ao podem ser realizadas por meio do modo M ou bidimensional. Geralmente é
28 feito por meio do modo bidimensional, utilizando-se a janela paraesternal esquerda,
29 corte transversal (ou eixo curto) em região de base cardíaca. Considera-se um
30 aumento atrial esquerdo quando a relação AE/Ao maior que 1,5 cm (ABBOTT;
31 MACLEAN, 2006; CHETBOUL et al., 2019).

32 A avaliação da função diastólica se dá por meio da modalidade
33 Doppler. O Doppler pulsado da velocidade do fluxo sanguíneo transmitral é feito para
34 determinar o enchimento ventricular diastólico do VE. Para tal avaliação, o transdutor

1 é posicionado para obtenção do corte apical quatro câmaras e o marcador é
2 posicionado entre as extremidades dos folhetos valvares mitral, obtendo-se as
3 velocidades de fluxo de enchimento ventricular. O fluxo transmitral padrão é bifásico,
4 sendo a primeira fase a de enchimento ventricular rápido (onda E) e a segunda fase
5 correspondente à contração atrial (onda A). O enchimento ventricular rápido, em um
6 coração saudável, tende a ser maior que o pico de onda A ($E > A$). Portanto, em
7 condições normais, a relação E/A é maior que um (LINNEY et. al., 2014; SCHOBER;
8 CHETBOUL, 2015).

9 Em gatos, a taquicardia pode predispor à fusão das ondas diastólicas
10 E e A, impossibilitando sua interpretação. Na fCMH, é possível observar redução na
11 velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (onda E), aumento do tempo de
12 desaceleração de onda E, aumento na velocidade de enchimento ventricular lento
13 (onda A) e redução da relação E/A. Em alguns casos, o pico de onda A é maior que
14 E (relação $E/A < 1$), sendo relacionado à presença de retardo no relaxamento
15 miocárdico (PELLEGRINO, 2020).

16 O padrão de enchimento ventricular pseudonormal é uma transição
17 entre a alteração de relaxamento ventricular e o padrão de enchimento ventricular
18 restritivo. No padrão pseudonormal, a rigidez ventricular promove aumento de pressão
19 atrial esquerda e aumento na velocidade de enchimento rápido. Já, o padrão de
20 enchimento ventricular restritivo ocorre quando há uma onda E mitral alta e onda A
21 mitral baixa, sendo a relação E/A maior que dois. A presença de padrão restritivo é
22 altamente sugestiva de sobrecarga de pressão em AE, sendo um indicador
23 prognóstico de congestão (SCHOBER; CHETBOUL, 2015).

24 Para a obtenção da velocidade e gradiente do fluxo aórtico, utiliza-se
25 o corte apical cinco câmaras por meio da janela paraesternal esquerda. A obstrução
26 da via de saída do VE é considerada discreta quando o gradiente de pressão é menor
27 que 50 mmHg, moderada entre 50 e 80 mmHg, e importante quando maior que 80
28 mmHg (BONAGURA et al., 1985; PELLEGRINO, 2020).

29 O Doppler tecidual permite identificar disfunção ventricular
30 longitudinal em gatos com fCMH, por redução da velocidade miocárdica de Em
31 (enchimento passivo), aumento na velocidade miocárdica de Am (enchimento ativo) e
32 presença de contrações pós-sistólicas. Felinos portadores de hipertrofia secundária à
33 CMH apresentam menores valores de Em (PELLEGRINO, 2020).

1 2.1.6.4 Dosagem de T4 total

2 O excesso de hormônio tireoidiano pode acometer o sistema
3 cardiovascular em quatro diferentes formas: hipertrofia miocárdica, aumento das
4 funções sistólica e diastólica, vasodilatação e aumento do volume sanguíneo
5 circulante, alterando frequência e ritmos cardíacos (DILLMAN, 2002).

6 Devido ao remodelamento cardíaco causado, faz-se necessário a
7 exclusão de hipertireoidismo nestes pacientes. O teste de preferência para
8 diagnosticar o hipertireoidismo é a dosagem de T4 total (T4t), tendo em vista que 90
9 a 98% dos gatos doentes terão valores séricos aumentados de T4t (MAZZOTTI, 2016;
10 BARAL; PETERSON, 2018).

11 2.1.6.5 Testes genéticos

12 A fCMH possui um componente familiar já estabelecido em felinos das
13 raças Maine Coon e Ragdoll. Em ambas as raças, trata-se de uma herança
14 autossômica dominante, onde os indivíduos podem ser heterozigotos (apenas uma
15 cópia da mutação) ou homozigotos (duas cópias da mutação) (MEURS, 2017).

16 A penetrância genética da mutação determina o quanto a presença
17 da mutação irá acometer o indivíduo. Gatos portadores de fCMH tendem a possuir
18 penetrância incompleta ou variável, portanto, nem todos irão manifestar a doença e
19 poderão, ainda, apresentar diferentes graus de gravidade (MEURS, 2017).

20 As duas causas genéticas de fCMH identificadas até agora em gatos
21 ocorrem no mesmo gene – MYBPC3 – responsável por codificar a proteína cMyBP-C,
22 que é uma proteína reguladora da musculatura que dita a força e velocidade da
23 contração cardíaca, contribuindo tanto para a função diastólica e sistólica, quanto para
24 a capacidade cardíaca de resposta a estímulos inotrópicos (SADAYAPPAN; DE
25 TOMBE, 2012; TONG et al., 2014). A primeira mutação genética de fCMH em felinos
26 (A31P) foi detectada quando Meurs e seus colaboradores (2005) optaram por
27 sequenciar o gene MYBPC3 – conhecido por várias mutações na CMH humana – em
28 uma colônia de gatos Maine Coon. Uma alteração em uma sequência de nucleotídeos
29 de DNA foi identificada no nucleotídeo 93 no códon 31, no qual ocorre a substituição
30 de uma guanina (G) por uma citosina (C). A variante resultou no códon sendo alterado
31 de GCC (codificação para alanina) para CCC (codificação para prolina). Em 2007,

1 uma segunda mutação em MYBPC3 foi identificada em gatos da raça Ragdoll no
2 códon 820 – R820W –, no qual uma citosina (C) foi alterada para timina (T), resultando
3 na inserção de um triptofano em vez de arginina na proteína (MEURS et al, 2007).

4 Para a realização do teste genético é necessária coleta de uma
5 amostra sanguínea (armazenado em tubo de EDTA) ou material proveniente de
6 mucosa oral (uso de *swab*). O DNA da amostra é extraído e submetido ao
7 sequenciamento (padrão-ouro) para posterior identificação da presença das
8 mutações. Este teste pode resultar em negativo, heterozigoto ou homozigoto. A
9 presença de resultado negativo não exclui a possibilidade do animal apresentar ou
10 desenvolver a CMH, uma vez que existem outras causas genéticas ainda não
11 identificadas (MEURS, 2017).

12 2.1.7 Tratamento

13 2.1.7.1 Estágio B1

14 O tratamento de gatos com fCMH é controverso. Recomenda-se a
15 monitoração anual destes animais, para avaliar a evolução da hipertrofia miocárdica,
16 presença ou não de aumento atrial e, conseqüentemente, evolução para o estágio B2.
17 Gatos em estágio B1 possuem baixo risco de desenvolvimento de ICC e/ou TEAS
18 sendo o tratamento, portanto, não indicado (FUENTES et al., 2020).

19 2.1.7.2 Estágio B2

20 Gatos no estágio B2 possuem maior risco de desenvolver ICC e/ou
21 TEAS. Nestes animais, recomenda-se a trombofilaxia com agentes antiplaquetários
22 (clopidogrel) ou anticoagulantes (como a heparina). Pacientes neste estágio devem
23 ser monitorados quanto à progressão da doença e desenvolvimento de sinais clínicos
24 (FUENTES et al., 2020; PELLEGRINO, 2020).

25

1 2.1.7.3 Estágio C

2 2.1.7.3.1 *Insuficiência cardíaca congestiva aguda*

3 Pacientes com suspeita de ICC aguda devem ser imediatamente
4 submetidos ao tratamento diurético empírico, sendo a furosemida o fármaco de
5 eleição. A suplementação de oxigênio deve ser considerada em todo paciente com
6 dispneia e a sedação com ansiolíticos (como o butorfanol) também pode ser realizada.
7 Recomenda-se colocar o paciente em ambiente silencioso para minimizar ao máximo
8 o estresse (RISHNIW, 2018; FUENTES et al.,2020).

9 Nos casos de efusão pleural, a toracocentese deve ser realizada para
10 promover maior conforto respiratório ao paciente. Em pacientes com ICC aguda e
11 sinais de baixo débito cardíaco a infusão contínua de dobutamina pode ser
12 considerada (FUENTES et al., 2020).

13

14 2.1.7.3.2 *Insuficiência cardíaca congestiva crônica*

15 A furosemida é o diurético de eleição para esses pacientes com ICC
16 crônica, sendo recomendada em doses entre 0,5 mg/Kg a 2 mg/Kg em intervalo de
17 oito a doze horas. O tratamento antitrombótico, assim como no estágio B2, é
18 recomendado, sendo o clopidogrel o fármaco de escolha (18,75 mg/gato a cada 24
19 horas) (RISHNIW, 2018; FUENTES et al., 2020).

20 Em pacientes com arritmias ventriculares, recomenda-se o uso de
21 antiarrítmicos como atenolol (6,25 a 12,5 mg/gato a cada 12 horas) e o sotalol (2
22 mg/Kg a cada 12 horas). O uso do atenolol também é indicado em casos de arritmias
23 supraventriculares (como taquicardias atriais ou fibrilação atrial) para o controle da
24 frequência cardíaca (PELLEGRINO, 2020).

25

26 2.1.7.4 Estágio D

27 Nos pacientes refratários, a torasemida pode ser um diurético de
28 escolha na dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/Kg a cada 24 horas. A espironolactona

1 também pode ser considerada (1 a 2 mg/Kg a cada 12 ou 24 horas). Alimentos ricos
2 em sal devem ser evitados sempre que possível. No entanto, em casos de caquexia
3 cardíaca (estágios finais da doença) deve-se priorizar a ingestão calórica nestes
4 pacientes (FUENTES et al.,2020).

5

6 2.1.7.5 Manejo do tromboembolismo arterial sistêmico

7 A abordagem do paciente com TEAS é emergencial. Recomenda-se
8 a internação e suporte intensivo nas primeiras 72 horas do evento tromboembólico.
9 Primeiramente, é priorizado o controle da dor destes pacientes, por meio do uso de
10 opioides como metadona, fenanil, tramadol ou butorfanol (PELLEGRINO, 2020).

11 O segundo objetivo no manejo da TEAS é prevenir a formação de
12 novos trombos, bem como evitar a progressão dos trombos já instalados. Neste caso,
13 o uso de agentes anticoagulantes (como a heparina) e antiplaquetários (como o
14 clopidogrel) é recomendado (HOGAN, 2017; FUENTES et al., 2020).

15 Por fim, faz-se necessário promover e melhorar a circulação colateral
16 desses pacientes para, conseqüentemente, melhorar a perfusão sanguínea do
17 membro acometido. Neste caso, agentes antiplaquetários e antagonistas de
18 serotonina são indicados (PELLEGRINO, 2020).

19

20 2.1.8 Diagnósticos Diferenciais

21 Sabendo-se que a cardiomiopatia fenótipo hipertrófica é caracterizada
22 por hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, faz-se importante a exclusão de
23 afecções responsáveis por tal remodelamento cardíaco (FUENTES et al., 2020).

24 A hipertensão arterial sistêmica e o hipertireoidismo são as principais
25 causas de hipertrofia miocárdica secundária em felinos. Outras causas, menos
26 comuns na rotina, incluem a estenose aórtica e a acromegalia. Além disso, pacientes
27 com hipovolemia e/ou desidratação moderada a grave apresentam redução no
28 tamanho da câmara ventricular esquerda, resultando no fenômeno denominado
29 pseudo-hipertrofia (PAYNE et. al., 2015).

1 2.1.9 Prognóstico

2 O prognóstico da fCMH é variável e depende diretamente da
3 progressão da doença, da resposta do paciente à terapia, ocorrência de fatores
4 tromboembólicos e desenvolvimento de arritmias. O prognóstico é bom nos casos de
5 hipertrofia miocárdica discreta e sem progressão associadas a ausência ou discreto
6 remodelamento atrial em um período de 12 a 16 meses. Já os pacientes com TEAS
7 geralmente apresentam um pior prognóstico, apresentando sobrevida de 35 a 39%
8 com a instituição da terapia conservadora. Cerca de 50% dos pacientes apresentam
9 retorno espontâneo dos movimentos com ou sem o uso de terapia conservadora, e
10 50% dos animais evoluem para a necrose tecidual do(s) membro(s) acometido(s). A
11 média de sobrevida após o primeiro evento tromboembólico é de 51 a 345 dias, e a
12 maior parte destes pacientes apresentarão recidiva em até seis meses
13 (PELLEGRINO, 2020).

14 Casos de hipertrofia ventricular importante, aumento atrial
15 significativo, fibrilação atrial, ICC e TEAS estão associados com pior prognóstico
16 (PAYNE et. al., 2013).

17 2.2 TEMPO DE PROTROMBINA E TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA

18 Entende-se por hemostasia um conjunto de mecanismos que
19 conduzem uma resposta secundária à injúrias ou desordens vasculares. (VIANA-
20 BROOKS, 2004; ZORZO et. al, 2020). Sua fisiologia é dividida em três etapas
21 principais: hemostasia primária, secundária e fibrinólise (PETERSON, COUTO,
22 WELLMAN, 1995).

23 A hemostasia primária, consiste na formação de agregados
24 plaquetários e, posteriormente, coágulos. A adesão plaquetária no foco de lesão
25 vascular estimula a aderência de plaquetas no local, desencadeando a liberação de
26 moléculas adenosina difosfato (ADP) que estimulam a secreção de tromboxano A₂,
27 que causa vasoconstrição e recrutamento de novas plaquetas no local (WARE, 2010).

28 As lesões endoteliais resultam em alterações vasculares imediatas
29 como a vasoconstrição e a ativação do sistema hemostático (liberação de endotelina
30 para que ocorra vasoconstrição; e tromboplastina para a ativação da via extrínseca
31 da cascata de coagulação), que resultam na formação de coágulos. Os responsáveis

1 pela adesão plaquetária ao colágeno subendotelial são as proteínas plasmáticas de
2 adesão, fator de Von Willebrand e fibrinogênio (BROOKS, 2004; WARE, 2010).

3 A ligação entre o fibrinogênio e os receptores de glicoproteínas IIb/IIIa
4 aderidas à lesão endotelial forma um tampão plaquetário primário. A hemostasia
5 secundária se inicia após a formação deste tampão primário, uma vez que ele possui
6 pontos de ligações para que fatores de coagulação se unam e, posteriormente,
7 formem um coágulo sobre ele (BROOKS, 2004; WARE, 2010). Três vias, inter-
8 relacionadas, estão envolvidas na segunda fase da hemostasia: intrínseca, extrínseca
9 e cascata de coagulação (BROOKS, 2004; WARE, 2010).

10 Os testes de coagulação são frequentemente solicitados para avaliar
11 a hemostasia, além de investigar afecções hemorrágicas ou trombóticas
12 (STOCKHAM; SCOTT, 2011). O coagulograma completo é sempre recomendado
13 para a avaliação da coagulação sanguínea – a fim de analisar as propriedades da
14 hemostasia primária e secundária –, uma vez que possuem maior potencial de
15 avaliação das desordens hemostáticas se comparada aos testes da hematologia e
16 bioquímica sérica de rotina. O coagulograma completo é composto por contagem de
17 plaquetas (CP), tempo de ativação de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina
18 parcial ativada (TTPa) (OLIVEIRA et al., 2019; SOLBACK et al., 2019).

19 Os testes de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial
20 ativada (TTPa) são utilizados na triagem de distúrbios hemostáticos secundários. O
21 TP é uma medida de integridade das vias extrínsecas da cascata de coagulação e
22 representa o tempo em segundos para o paciente coagular após a adição de cálcio e
23 tromboplastina. Portanto, a presença de deficiências de coagulação ou de inibidores
24 de fatores de coagulação nas vias comuns extrínsecas resultam no prolongamento do
25 TP. Já o TTPa é uma medida de integridade do sistema intrínseco e representa o
26 tempo, em segundos, para o plasma do paciente coagular após a adição de
27 fosfolipídio e cálcio. Deficiências de coagulação também resultam em prolongamento
28 de TTPa (KAMAL et al., 2007; BOAS; OLIVEIRA, 2014). A mensuração do
29 fibrinogênio, também utilizada para detectar distúrbios hemostáticos, está
30 inversamente relacionada ao tempo de coagulação (ROCHON; SHORE-
31 LESSERSON, 2006).

32

1 3 REFERÊNCIAS

- 2 ABBOTT, J.A. Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: a Update. **Veterinary Clinics of**
3 **North America: Small Animal Practice**, Elsevier BV, v. 40, n. 4, p. 685-700, jul. 2010.
4
- 5 BARAL, R. M.; PETERSON, M. E. – Distúrbios da tireóide. In: LITTLE, S.E. – **O Gato:**
6 **Medicina Interna de Felinos**. Rio de Janeiro. Roca, 2018, p. 290 - 317.
7
- 8 BÉDARD, C.; LANEVSCHI-PIETERSMA, A.; DUNN, M. Evaluation of coagulation
9 markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic
10 cardiomyopathy. **Veterinary clinical pathology**, v. 36, n. 2, p. 167-172, 2007.
11
- 12 BOAS, Walkíria Wingester Vilas; OLIVEIRA, Gustavo Henrique Silva de. Perioperative
13 blood coagulation monitoring. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s.l.], v. 24, p. 20-29,
14 2014. GN1 Genesis Network.
15
- 16 BONAGURA, J. D.; O'GRADY, M. R.; HERRING, D. S. Echocardiography: principles
17 of interpretation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.
18 15, n. 6, p. 1177-1194, 1985.
19
- 20 BROOKS, M. - Coagulopatias e Trombose. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. -
21 Tratado de medicina interna veterinária - Doenças do cão e do Gato. Rio de Janeiro.
22 Guanabara Koogan 5ª edição brasileira, 2004. Volume 2, p. 1927 - 1941.
23
- 24 CESTA, M. F. et al. Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with
25 hypertrophic cardiomyopathy. **Veterinary pathology**, v. 42, n. 4, p. 458-467, 2005.
26
- 27 CHETBOUL, V. et al. Effects of inter-and intra-observer variability on
28 echocardiographic measurements in awake cats. **Journal of Veterinary Medicine**
29 **Series A**, v. 50, n. 6, p. 326-331, 2003.
30
- 31 CHETBOUL, V. et al. Clinical, epidemiological and echocardiographic features and
32 prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: A retrospective study of 92
33 cases (2001-2015). **Journal of veterinary internal medicine**, v. 33, n. 3, p. 1222-
34 1231, 2019.
35
- 36 CÔTÉ, E. et al. **Feline cardiology**. John Wiley & Sons, 2011.
37
- 38 CÔTÉ, E.; MCDONALD, K. A.; MEURS, K. M.; SLEEPER, M. M. Hypertrophic
39 cardiomyopathy. In: CÔTÉ, E.; MCDONALD, K. A.; MEURS, K. M.; SLEEPER, M. M.
40 Feline Cardiology. Wiley Blackwell, 2011, p. 103 – 175.
41
- 42 DILLMAN W. H. Cellular actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002;12:447.
43
- 44 ELLIOTT, P. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from
45 the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial
46 Diseases. **European heart journal**, v. 29, n. 2, p. 270-276, 2008.
47

- 1 ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de medicina interna veterinária: doenças
2 do cão e do gato. **Afecções do estômago. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara**
3 **Koogan**, p. 1583-1614, 2004.
4
- 5 FERASIN, L. Feline myocardial disease: 1: classification, pathophysiology and clinical
6 presentation. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 11, n. 1, p. 3-13, 2009.
7
- 8 FERASIN, L. Feline Cardiomyopathy. In **Practice**, v. 34, n. 4, p. 204-213, abr. 2012.
9 BMJ.
10
- 11 FOX, P. R.; LIU, S.; MARON, B. J. Echocardiographic assessment of spontaneously
12 occurring feline hypertrophic cardiomyopathy: an animal model of human disease.
13 **Circulation**, v. 92, n. 9, p. 2645-2651, 1995.
14
- 15 FOX, P.R. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. **Journal**
16 **of Veterinary Cardiology**, v. 5, n. 2, p. 39-45, 2003.
17
- 18 FOX, P. R. et al. International collaborative study to assess cardiovascular risk and
19 evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and
20 apparently healthy cats: the REVEAL study. **Journal of veterinary internal medicine**,
21 v. 32, n. 3, p. 930-943, 2018.
22
- 23 FUENTES, V. L. Arterial thromboembolism: risks, realities and a rational first-line
24 approach. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 7, p. 459-470, 2012.
25
- 26 FUENTES, V. L.; WILKIE, L. J. Asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis
27 and therapy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 5, p. 1041-1054,
28 2017.
29
- 30 FUENTES, V. L. et al. ACVIM consensus statement guidelines for the classification,
31 diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. **Journal of veterinary**
32 **internal medicine**, v. 34, n. 3, p. 1062-1077, 2020.
33
- 34 HÄGGSTRÖM, J.; FUENTES, V. L.; WESS, G. Screening for hypertrophic
35 cardiomyopathy in cats. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, p. S134-S149,
36 2015.
37
- 38 HOGAN, D.F. – Tratamento e prevenção do tromboembolismo arterial felino. In:
39 LITTLE, S.E. – **Medicina Interna de Felinos. 7 ed.** Rio de Janeiro. Elsevier, 2017, p.
40 369 - 378.
41
- 42 HOGAN, D. et al. Analysis of the feline arterial thromboembolism: clopidogrel vs.
43 aspirin trial (FAT cat). In: **Proceedings ACVIM**. 2013.
44
- 45 IRONSIDE, V. A.; TRICKLEBANK, P. R.; BOSWOOD, A. Risk indicators in cats with
46 preclinical hypertrophic cardiomyopathy: a prospective cohort study. **Journal of Feline**
47 **Medicine and Surgery**, v. 23, n. 2, p. 149-159, 2021.
48
- 49 KAMAL, A. H.; TEFFERI, A.; PRUTHI, R. K. How to interpret and pursue an abnormal
50 prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. In:

- 1 **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2007. p. 864-873.
2
- 3 KITTLESON, M. D.; MEURS, K. M.; HARRIS, S. P. The genetic basis of hypertrophic
4 cardiomyopathy in cats and humans. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, p. S53-
5 S73, 2015.
6
- 7 KITTLESON, M. D.; CÔTÉ,. The Feline Cardiomyopathies: 2. Hypertrophic
8 cardiomyopathy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 11, p. 1028-1051,
9 2021.
10
- 11 KITZ, S. et al. Feline hypertrophic cardiomyopathy: the consequence of
12 cardiomyocyte-initiated and macrophage-driven remodeling processes?. **Veterinary**
13 **pathology**, v. 56, n. 4, p. 565-575, 2019.
14
- 15 LECLERE, M. et al. Comparison of four staining methods for detection of mast cells in
16 equine bronchoalveolar lavage fluid. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 20,
17 n. 2, p. 377-381, 2006.
18
- 19 LINNEY, C. J. et al. Left atrial size, atrial function and left ventricular diastolic function
20 in cats with hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55,
21 n. 4, p. 198-206, 2014.
22
- 23 MARON, B. J.; FOX, P. R. Hypertrophic cardiomyopathy in man and cats. **Journal of**
24 **Veterinary Cardiology**, v. 17, p. S6-S9, 2015.
25
- 26 MAZZOTTI, Giovana Adorni; ROZA, Marcello Rodrigues. **Medicina felina essencial:**
27 **guia prático**. Curitiba: Equalis, p. 699-709, 2016.
28
- 29 MEURS, K.M. – Genética da cardiopatia felina. In: LITTLE, S.E. – **Medicina Interna**
30 **de Felinos. 7 ed.** Rio de Janeiro. Elsevier, 2017, p. 412 - 416.
31
- 32 MEURS, K. M. et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon
33 cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n.
34 23, p. 3587-3593, 2005.
35
- 36 NETO, M. L., Yamato, R. J. “Cardiomiopatia Hipertrófica em Felinos” in MAZZOTTI,
37 G. A., Roza, M. R. **Medicina Felina Essencial**. 1a edição ed. Equalis, 2016.
38
- 39 OLIVEIRA, B. R. et al. Influência do tempo de centrifugação em testes de coagulação:
40 tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial. **Revista brasileira de**
41 **análises clínicas**, p. 52-57, 2019.
42
- 43 PAYNE, J. R. et al. Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
44 **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1427-1436, 2013.
45
- 46 PAYNE, J. R.; BRODBELT, D. C.; FUENTES, V. L. Cardiomyopathy prevalence in 780
47 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). **Journal of**
48 **Veterinary Cardiology**, v. 17, p. S244-S257, 2015.
49
- 50 PELLEGRINO, A. – Cardiomiopatas em felinos. In: LARSSON, M.H.M.A. - **Tratado**

- 1 **de Cardiologia de Cães e Gatos**. São Paulo. Interbook Editorial, 2020, p. 197 - 235.
- 2 PETERSON, J. L.; COUTO, C. Guillermo; WELLMAN, Maxey L. Hemostatic disorders
3 in cats: a retrospective study and review of the literature. **Journal of veterinary**
4 **internal medicine**, v. 9, n. 5, p. 298-303, 1995.
- 5
- 6 RISHNIW, M. – Doenças Cardiovasculares. In: LITTLE, S.E. – **O Gato: Medicina**
7 **Interna de Felinos**. Rio de Janeiro. Roca, 2018, p. 290 - 317.
- 8
- 9 RUSH, J. E. et al. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic
10 cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). **Journal of the American Veterinary**
11 **Medical Association**, v. 220, n. 2, p. 202-207, 2002.
- 12
- 13 SADAYAPPAN, S.; DE TOMBE, P. P. Cardiac myosin binding protein-C: redefining its
14 structure and function. **Biophysical reviews**, v. 4, n. 2, p. 93-106, 2012.
- 15
- 16 SCHOBER, K. E.; WETLI, E.; DROST, W. T. Radiographic and echocardiographic
17 assessment of left atrial size in 100 cats with acute left-sided congestive heart failure.
18 **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 55, n. 4, p. 359-367, 2014.
- 19
- 20 SCHOBER, K. E.; CHETBOUL, V. Echocardiographic evaluation of left ventricular
21 diastolic function in cats: hemodynamic determinants and pattern recognition. **Journal**
22 **of Veterinary Cardiology**, v. 17, p. S102-S133, 2015.
- 23
- 24 SCHOBER, K. E.; SAVINO, S. I.; YILDIZ, V. Right ventricular involvement in feline
25 hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 18, n. 4, p. 297-
26 309, 2016.
- 27
- 28 SOLBAK, S.; EPSTEIN, S. E.; HOPPER, K. Influence of needle gauge used for
29 venipuncture on measures of hemostasis in cats. **Journal of feline medicine and**
30 **surgery**, v. 21, n. 2, p. 143-147, 2019.
- 31
- 32 Stockham S. L.; Scott, M. A. (2011). *Fundamentos de patologia clínica veterinária*
33 (2.ed). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan
- 34
- 35 TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. *Manual of canine and feline cardiology*. 3. Ed.
36 Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. 533 p.
- 37
- 38 TONG, C. W. et al. Cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic
39 function. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 466, n. 3, p. 451-457,
40 2014.
- 41
- 42 WAGNER, T. et al. Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in
43 healthy adult cats. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 12, n. 3, p. 171-182, 2010.
- 44
- 45 WOLF, O. A.; IMGRUND, M.; WESS, G. Echocardiographic assessment of feline false
46 tendons and their relationship with focal thickening of the left ventricle. **Journal of**
47 **Veterinary Cardiology**, v. 19, n. 1, p. 14-23, 2017.
- 48
- 49 ZORZO, C. et al. Valores de referência de tempo de protrombina e tempo de
50 tromboplastina parcial ativada para felinos domésticos (*Felis catus*) com kit reagente

1 humano. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e744974819-
2 e744974819, 2020.

3

4

5

6 **4 HIPÓTESES**

7

O presente trabalho teve como hipóteses:

- 8 1) Há uma alta incidência da cardiomiopatia fenótipo hipertrófica de caráter
9 genético não diagnosticada em felinos saudáveis em Londrina e região;
- 10 2) Gatos portadores da fCMH subclínica apresentam remodelamento
11 cardíaco e disfunção diastólica;
- 12 3) A análise multivariada contribui para a diferenciação das técnicas
13 ecocardiográficas no diagnóstico da fCMH subclínica;
- 14 4) Gatos com fCMH subclínica apresentam alteração nos tempos de
15 protrombina e tromboplastina parcial ativada.

1 **5 OBJETIVOS**

2 5.1 OBJETIVO GERAL

3 Realizar um estudo aprofundado da cardiomiopatia fenótipo hipertrófica na fase
4 subclínica em felinos domésticos assintomáticos de Londrina e região.

5

6 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 7 1. Descrever a ocorrência da cardiomiopatia fenótipo hipertrófica e aspectos
8 de resenha encontrados (raça, idade, peso, escore corporal, gênero);
9 2. Obter parâmetros anatômicos, de função sistólica e diastólica por meio da
10 ecocardiografia em felinos assintomáticos;
11 3. Utilizar recursos da estatística multivariada na interpretação dos resultados
12 de mensurações ecocardiográficas diastólicas de septo interventricular e
13 parede livre;
14 4. Obter parâmetros eletrocardiográficos, aferição de pressão arterial sistólica,
15 T4 total e mensuração de TP e TTPA em felinos assintomáticos com
16 fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica subclínica e controles.

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

1 O presente artigo será submetido para a revista *Journal of*
2 *Veterinary Cardiology*, ISSN: 1760-2734. As normas para submissão estão
3 dispostas no Anexo 1.

4
5 **6. ARTIGO – ESTATÍSTICA MULTIVARIADA NA INVESTIGAÇÃO DO**
6 **FENÓTIPO DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA SUBCLÍNICA EM**
7 **FELINOS DOMÉSTICOS**

8
9 Ana Paula Maingué¹ Mariana Podleskis² Patrick Eugênio Luz¹ Roberto
10 Andres Navarrete Ampuero³ Patrícia Mendes Pereira⁴ Lucas Alécio
11 Gomes⁴ Fábio Nelson Gava^{4*}

12
13 ¹ Pós-graduandos em Ciência Animal, Universidade Estadual de Londrina;

14 ² Graduanda, Universidade Estadual de Londrina;

15 ³ Médico veterinário, doutor em clínica médica veterinária com ênfase em
16 cardiologia veterinária pela UNESP-FCAV;

17 ⁴ Docentes do Departamento de Clínicas Veterinárias (DCV), Universidade
18 Estadual de Londrina.

19 * Autor correspondente: gava@uel.br
20

21 **RESUMO**

22 A cardiomiopatia fenótipo hipertrófica é a doença cardíaca mais frequente em gatos.
23 Objetivou-se realizar um estudo de rastreamento da cardiomiopatia fenótipo
24 hipertrófica em felinos domésticos. O trabalho também teve como objetivo utilizar
25 recursos da estatística multivariada na interpretação dos resultados de mensurações
26 ecocardiográficas diastólicas de septo interventricular e parede livre, tanto pelo modo-
27 M, quanto pelo modo-B, uma vez que ambos os métodos podem gerar resultados
28 diferentes. 100 felinos saudáveis foram recrutados para o estudo e 92 permitiram
29 realização de ecocardiografia. Posteriormente, foram submetidos à eletrocardiografia,
30 aferição de pressão arterial, dosagem de T4 total e mensuração de tempo de
31 protrombina e tromboplastina parcial ativada. Os dados obtidos foram submetidos à
32 análise estatística uni e multivariada. Observou-se uma frequência de 30,44% do

1 fenótipo CMH no presente estudo. Dos gatos pertencentes ao grupo fCMH, 53,57%
2 apresentaram relação AE/Ao maior que 1,5 cm, condizendo com aumento atrial
3 esquerdo. A análise discriminante e de Cluster demonstraram que avaliação da
4 espessura de parede de VE por meio do modo-B foi melhor para identificação dos
5 animais portadores do fCMH. No grupo controle, os gatos apresentaram maior
6 frequência de função diastólica normal e de ondas E e A fusionadas; já os gatos com
7 o fenótipo CMH apresentaram maior frequência de disfunção diastólica. Hipertensão
8 arterial e hipertireoidismo não foram fatores causadores do fCMH e a análise do TP e
9 TTPA não apresentou diferença significativa entre os grupos. Conclui-se que a
10 frequência do fCMH encontrada foi alta e que a análise estatística multivariada
11 demonstrou que as mensurações ecocardiográficas pelo modo –B constituem o
12 melhor método para identificação desses pacientes.

13

14 **Palavras-chave:** Ecocardiografia. Hipertrofia. Gatos. Função diastólica.

15

16 ABSTRACT

17 Hypertrophic phenotype cardiomyopathy is the most frequent heart disease in cats. A
18 screening study of hypertrophic phenotype cardiomyopathy was conducted in
19 domestic cats. The study also aimed to use multivariate statistics in the interpretation
20 of the results of diastolic echocardiographic measurements of interventricular septum
21 and free wall, both by M-mode and b-mode, since both methods can generate different
22 results. 100 healthy cats were recruited for the study and 92 allowed
23 echocardiography. Subsequently, they were submitted to electrocardiography, blood
24 pressure measurement, total T4 dosage and measurement of prothrombin and
25 activated partial thromboplastin time. The data obtained were submitted to uni and
26 multivariate statistical analysis. A frequency of 30.44% of the HCM phenotype was
27 observed in the present study. Of the cats belonging to the fCMH group, 53.57% had
28 an AE/Ao ratio greater than 1.5 cm, with left atrial augmentation. The discriminant and
29 cluster analysis showed that the evaluation of VE wall thickness through b-mode was
30 better for the identification of animals with fCMH. In the control group, cats presented
31 higher frequency of normal diastolic function and fused E and A waves; cats with the
32 HCM phenotype had a higher frequency of diastolic dysfunction. Hypertension and

1 hyperthyroidism were not causators of fCMH and the analysis of TP and TTPA showed
2 no significant difference between the groups. It was concluded that the frequency of
3 fCMH found was high and that multivariate statistical analysis showed that
4 echocardiographic measurements by B-mode are the best method for identifying these
5 patients.

6

7 **Keywords:** Echocardiography. Hypertrophy. Cats. Diastolic function.

8

9 INTRODUÇÃO/OBJETIVOS

10

11 Cardiomiopatias são definidas como desordens miocárdicas com
12 comprometimento estrutural e funcional da musculatura cardíaca na ausência de outra
13 afecção cardiovascular [1]. O novo consenso de cardiologia felina do *American*
14 *College of Veterinary Internal Medicine* propôs classificar as cardiomiopatias em
15 felinos com base no fenótipo (ou seja, suas características estruturais e funcionais),
16 uma vez que em alguns gatos, o fenótipo cardíaco muda com o passar do tempo [2;3].

17 A cardiomiopatia fenótipo hipertrófica (fCMH) é a doença cardíaca mais
18 frequente em gatos, podendo ser assintomática (fCMH subclínica) ou estar associada
19 a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e tromboembolismo arterial sistêmico
20 (TEAS) [4;5;6]. A doença é caracterizada pela hipertrofia do septo interventricular e/ou
21 da parede livre do ventrículo esquerdo (VE), comprometendo a função diastólica,
22 gerando aumento da pressão atrial esquerda e desenvolvimento de insuficiência
23 cardíaca congestiva [8;9;10].

24 O fenótipo CMH subclínica é reportado mundialmente e necessita de
25 maiores esclarecimentos para seu diagnóstico. Gatos com mensurações diastólicas
26 de parede livre de ventrículo esquerdo e/ou septo interventricular acima de 6 mm,
27 assintomáticos, podem ser considerados portadores do fCMH subclínica. Descobrir
28 os gatos ainda nessa fase é importante, uma vez que o acompanhamento desses
29 pacientes pode prevenir quadros de tromboembolismo e/ou insuficiência cardíaca
30 congestiva [2;11].

31 Sabendo-se que esta fase subclínica pode durar meses a anos e que é
32 pouco diagnosticada e compreendida, objetivou-se realizar um estudo de

1 rastreamento da cardiomiopatia fenótipo hipertrófica em felinos domésticos
2 assintomáticos de Londrina e região, a fim de descrever sua frequência e obter
3 parâmetros ecocardiográficos, eletrocardiográficos e hemostáticos dos animais
4 acometidos. O trabalho também teve como objetivo utilizar recursos da estatística
5 multivariada na interpretação dos resultados de mensurações ecocardiográficas
6 diastólicas de septo interventricular e parede livre, tanto pelo modo-M, quanto pelo
7 modo-B, uma vez que ambos os métodos vêm sendo utilizados e podem gerar
8 resultados diferentes.

9 **ANIMAIS, MATERIAL E MÉTODO**

10 **Aspectos Éticos**

11 Após a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais da
12 Universidade Estadual de Londrina (UEL) sob o número 011.2020, foram avaliados
13 100 gatos de diversas raças, idades, machos e fêmeas.

14 **Seleção dos Animais**

15 Critérios de inclusão: felinos saudáveis, adultos, machos e fêmeas, de
16 diversas raças.

17 Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo felinos obesos;
18 felinos com histórico de síncope e/ou dispneia; e felinos com insuficiência cardíaca
19 congestiva.

20 Após a ecocardiografia, os felinos foram alocados nos seguintes
21 grupos: Grupo controle: animais hígidos; e grupo fCMH: animais portadores de
22 cardiomiopatia fenótipo hipertrófica na fase subclínica.

23 **Anamnese e Exame Físicos**

24 Todos os pacientes foram submetidos à anamnese para certificação
25 da ausência de queixas providas do tutor.

26 Em seguida, os gatos foram submetidos ao exame físico geral,
27 incluindo palpação da tireoide e auscultação cardíaca para avaliação da frequência
28 cardíaca, bem como a presença de sopro ou arritmia.

1 Exames complementares

2 Em um primeiro momento, o único exame complementar realizado foi
3 a ecocardiografia. Após ele, os felinos foram alocados nos seguintes grupos: Grupo
4 controle: animais hípidos; e grupo fCMH: animais portadores de cardiomiopatia
5 fenótipo hipertrófica na fase subclínica.

6 Quinze dias após, foram realizados os outros exames
7 complementares: aferição de pressão arterial, eletrocardiografia e colheita de sangue
8 para mensuração de tempo de protrombina (TP), tromboplastina parcial ativada (TTPA)
9 e T4 total.
10

11 Ecocardiografia

12 Os animais foram submetidos à tricotomia da região torácica. O exame
13 ecocardiográfico foi realizado por meio do ecocardiógrafo DC-7 *Mindray Bio-Medical*
14 *Electronics Shenzhen* seguindo as recomendações do consenso sobre cardiomiopatias
15 felinas do *American College of Veterinary Internal Medicine* [2]. Com o animal contido
16 e posicionado em decúbito lateral direito, foi localizada a janela paraesternal direita,
17 para obtenção dos seguintes parâmetros (em mm): espessura do septo
18 interventricular em diástole (ESIVd); diâmetro interno do ventrículo esquerdo em
19 diástole (DIVEd), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
20 (EPLVEd), espessura do septo interventricular em sístole ESIVs, diâmetro interno do
21 ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs) e espessura da parede livre do ventrículo
22 esquerdo em sístole (EPLVEs). A fração de encurtamento (%) e fração de ejeção (%)
23 foram calculadas a partir da obtenção desses valores.

24 Foi obtida a imagem da aorta e do átrio esquerdo, no modo
25 bidimensional, para posterior cálculo da relação átrio esquerdo/aorta (AE/AO). Em
26 seguida, localizou-se a imagem de via de saída do ventrículo direito, para mensuração
27 do pico de velocidade do fluxo transpulmônico (PVPUL), com o Doppler pulsado.

28 Posteriormente, os animais foram posicionados em decúbito lateral
29 esquerdo, para obtenção das imagens apicais quatro e cinco câmaras, para registro
30 dos valores de velocidade de onda E (enchimento ventricular rápido) e A (sístole atrial)
31 do fluxo mitral e posterior cálculo E/A. Em seguida, acessamos a imagem de via de

1 saída do ventrículo esquerdo, para mensuração do pico de velocidade do fluxo
2 transaórtico (PVAO), com o Doppler pulsado.

3 O Doppler tecidual do ventrículo esquerdo foi realizado na imagem
4 apical quatro câmaras com a amostra de volume posicionado às margens septal e
5 lateral do anel mitral, para a mensuração das medidas de velocidade de enchimento
6 rápido (Em) e a velocidade de enchimento na fase de contração atrial (Am). A partir
7 disso, foi realizado o cálculo da relação Em/Am. A classificação da função diastólica,
8 quando presente, seguiu os critérios descritos por BOON [12].

9

10 **Aferição da Pressão Arterial**

11 A aferição da pressão arterial sistólica foi realizada com o método
12 Doppler vascular, segundo o Camacho e Mucha [13] seguindo as recomendações do
13 consenso sobre hipertensão arterial do *American College of Veterinary Internal*
14 *Medicine* [14]. Após acondicionamento do paciente em ambulatório, fez-se a seleção
15 do manguito apropriado e foi colocado no membro anterior direito. A aferição da PA
16 foi realizada por meio do Doppler vascular, aferindo-se cinco vezes (fez-se a exclusão
17 do menor e maior valor) e a média dos três valores restantes foi considerada como
18 valor da pressão arterial sistólica.

19

20 **Eletrocardiografia**

21 O exame eletrocardiográfico foi realizado após a aferição da pressão
22 arterial por meio do eletrocardiógrafo computadorizado (Módulo de Aquisição de ECG
23 para Computador (ECG-PC versão 2.07®) - Tecnologia Eletrônica Brasileira (TEB)).

24 Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral direito, seguindo
25 todas as recomendações de Tilley [15]. Para as derivações de membros bipolares e
26 unipolares aumentadas, os eletrodos torácicos direito e esquerdo foram posicionados
27 acima do olécrano no seu aspecto caudal e os eletrodos pélvicos direito e esquerdo,
28 acima dos ligamentos patelares no aspecto anterior de cada membro. Foi utilizado
29 álcool 70% entre os eletrodos e a pele do animal para melhorar a condutividade
30 elétrica.

1 Os registros foram realizados em sensibilidade 2N, devido às baixas
2 amplitudes e o tempo de duração do exame foi de cinco minutos, com gravação dos
3 traçados, para posterior interpretação, segundo a descrição feita por Tilley [15].
4

5 **Avaliação do tempo de protrombina (TP), tromboplastina parcial** 6 **ativada (TTPa) e dosagem de T4 Total**

7 Os gatos foram submetidos à punção venosa jugular para colheita de
8 1,8 ml de sangue total em frasco com citrato de sódio direcionados a avaliação do
9 tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP). Os
10 tempos de TTPa e TP foram determinados por meio da análise automática no
11 coagulômetro Coagmaster 4.0 (Wama®). Nos felinos portadores do fenótipo
12 cardiomiopatia hipertrófica – diagnosticados no exame ecocardiográfico – foram
13 colhidos mais 1,2 ml de sangue em frasco sem anticoagulante para a obtenção de
14 soro e posterior dosagem de T4 total por meio do método de radioimunoensaio (IVD
15 Technologie).

16 **Análise Estatística**

17 Os gatos foram classificados em gatos saudáveis (healthy cats; N) e
18 fenótipo hipertrófica (F) utilizando a mensuração ecocardiográfica do septo
19 interventricular e/ou da parede livre do ventrículo esquerdo maior do que 6 mm [16].
20

21 *Análise estatística multivariada*

22
23 Para testar a classificação dos gatos saudáveis e fCMH foi realizada a
24 análise discriminante de dois grupos (método *standard*) com as mensurações do septo
25 interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo (modo B e M), para obter a
26 porcentagem de acertos e erros na matriz de classificação. Conjuntamente, foi
27 realizada a análise de Cluster (ou agrupamentos, pelo método hierárquico: distância
28 euclidiana e método de Ward) utilizando as mesmas variáveis.

29 Para determinar a associação entre os gatos saudáveis e fCMH com as
30 classes da função diastólica (N: normal, A: tipo 1, P: pseudonormal, F: fusão) foi

1 utilizada a análise multivariada de correspondência.

2 Para realizar as análises multivariadas foi utilizado o programa Statistica [17] e
3 adotado um nível de significância de 0,05.

4

5 *Análise estatística univariada*

6

7 Uma vez separados os grupos controle e fCMH, utilizou-se teste t não
8 paramétrico para comparação dos valores eletrocardiográficos, ecocardiográficos, TP
9 e TTPA. Para essa análise, utilizou-se o programa GraphPad Prism, v.6.00,
10 considerando $p < 0,05$ como significativo.

11 **RESULTADOS**

12 Dos 100 felinos avaliados, 92 permitiram a realização do exame
13 ecocardiográfico e, portanto, foram incluídos no estudo. A faixa etária foi de 1 a 14
14 anos, com média de $4,7 \pm 2,71$ anos; e peso corpóreo entre 2,75 e 7,6 Kg, com média
15 de $4,55 \pm 1,10$ Kg. Desses 92 animais, 28 gatos apresentaram o fenótipo de
16 cardiomiopatia hipertrófica (septo interventricular e/ou parede livre do ventrículo
17 esquerdo com espessuras $> 6\text{mm}$) e 64 gatos eram fenotipicamente normais. Assim,
18 observou-se uma frequência de 30,44% do fenótipo CMH no presente estudo. Apenas
19 um gato apresentou sopro à auscultação (um felino SRD pertencente ao grupo fCMH)
20 e nenhum gato apresentou arritmia ou ritmo de galope.

21 No grupo controle ($n=64$), 46,87% dos animais eram machos e
22 53,13% fêmeas. Já no grupo fCMH ($n=28$), 46,43% eram machos e 53,57% fêmeas.
23 Quanto às raças dos 92 gatos avaliados, 83 eram sem raça definida (90,21%), quatro
24 felinos Maine coon (4,34%), quatro felinos Persa (4,34%) e um britânico de pelo curto
25 (1,08%). O grupo fCMH foi composto por 22 gatos sem raça definida (78,58%), quatro
26 gatos Maine Coon (14,28%), um persa (3,57%) e um britânico de pelo curto (3,57%).

27 A análise discriminante demonstrou que as mensurações
28 ecocardiográficas quando realizadas pelo modo-B em duas regiões (septo
29 interventricular e parede livre) são melhores para a detecção do fCMH do que quando
30 realizadas somente pelo modo-M (tabela 1), uma vez que a porcentagem de acerto
31 quando realizadas pelo modo B foi de 91,1%, enquanto pelo modo M foi de apenas
32 70 %. É importante salientar que essa alta porcentagem foi encontrada quando os

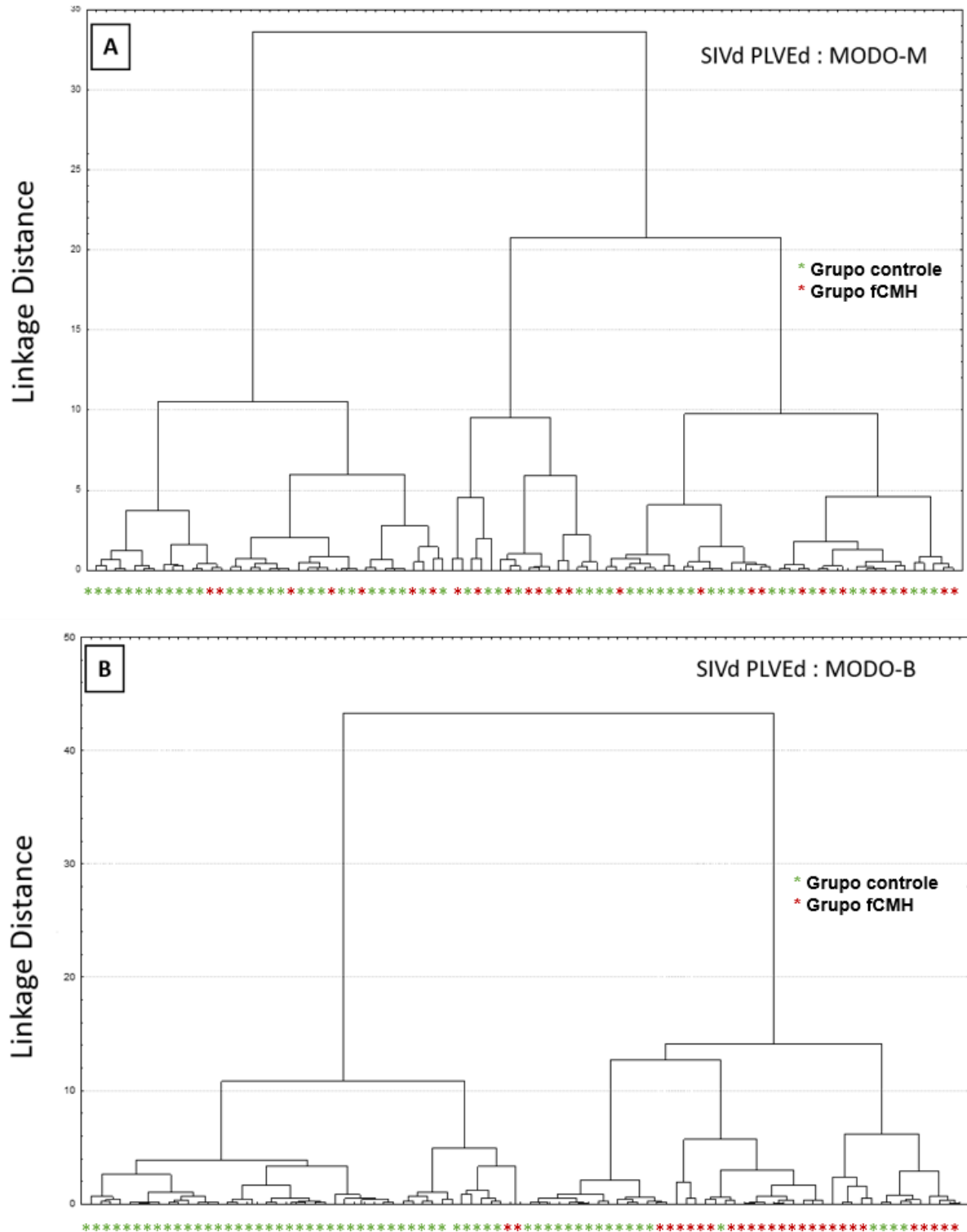
1 animais foram avaliados nas duas regiões (septo e parede livre do VE). Já a avaliação
 2 isolada do septo interventricular no modo M e B atingiu 85,55% de acerto e da parede
 3 livre no modo M e B atingiu 88,88%. Além disso, para a identificação do grupo fCMH,
 4 observou-se que o método de avaliação somente pelo modo-M apresentou menor
 5 taxa de acerto (17,85%); em contrapartida a avaliação pelo modo-B apresentou maior
 6 taxa de acerto (78,57%).

7 A análise de agrupamento pelo método hierárquico confirmou que
 8 realizar as mensurações pelo modo-B é mais preciso. Os dendrogramas apresentados
 9 na Figura 1 demonstram melhor separação dos animais quando o Modo-B foi utilizado.
 10

11 **Tabela 1.** Análise discriminante das mensurações ecocardiográficas obtidas em
 12 felinos domésticos assintomáticos. Londrina, PR, 2022.

Região avaliada	Porcentagem de acerto		
	Grupo controle	Grupo fCMH	Total
SIVd e PLVEd (modo-B)	96,77%	78,57%	91,11%
SIVd e PLVEd (modo -M)	93,54%	17,85%	70,0%
SIVd (modo-M e modo-B)	95,16%	64,28%	85,55%
PLVEd (modo-M e modo-B)	96,77%	71,42%	88,88%

13 SIVd: Septo interventricular em diástole; PLVEd: Parede livre do ventrículo
 14 esquerdo em diástole.
 15



1

2 **Figura 1.** Dendrogramas provenientes da análise de agrupamento pelo método
 3 hierárquico. **A:** Mensurações realizadas no modo-M; **B:** Mensurações realizadas no
 4 modo-B. Notar melhor separação dos animais em B. * = Grupo Controle; * = Felinos
 5 com fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica; SIVd = septo interventricular em diástole;
 6 PLVEd = parede livre do ventrículo esquerdo em diástole.

7

8

Por meio da análise de correspondência (Tabela 2), observou-se associação entre os gatos do grupo fCMH e disfunção diastólica do tipo 1 (1,56522) e pseudonormal (1,52174). Essa análise não foi estatisticamente significativa, porém observou-se maior proporção de animais com disfunção diastólica no fCMH e menor proporção no grupo controle.

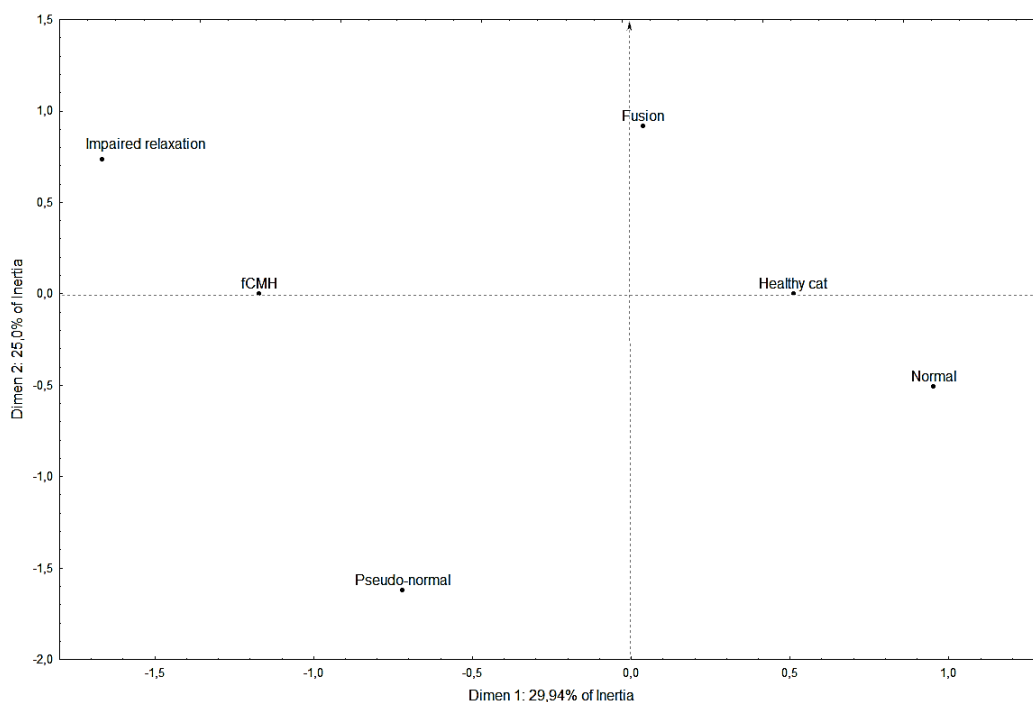
Tabela 2. Análise de correspondência entre os grupos e função diastólica em felinos saudáveis e portadores da cardiomiopatia fenótipo hipertrófica subclínica. Londrina, PR, 2022.

Observed minus Expected Frequencies (Sheet1 in Imported from G Input Table (Rows x Columns): 2 x 4 Total Inertia=,03912 Chi²=3,5992 df=3 p=,30814				
	N: NORMAL	A: TIPO 1 (E<A)	P: PSEUDONORMAL	F: FUSÃO
TIPO F	-2,91304	1,56522	1,52174	-0,173913
TIPO N	2,91304	-1,56522	-1,52174	0,173913

Números positivos (em amarelo) demonstram associação do tipo de função diastólica (ou disfunção) com o grupo (F: fCMH; N: controle).

Mesmo na ausência de significância, foi possível notar distinção entre os grupos fCMH e controle quanto ao padrão de disfunção diastólica (Figura 2). No grupo controle, os gatos apresentaram maior prevalência de função diastólica normal e de ondas E e A fusionadas; já os gatos com o fenótipo CMH apresentaram maior prevalência de disfunção diastólica dos tipos 1 e pseudonormal.

1 **Figura 2.** Análise de correspondência entre os grupos (fCMH: cardiomiopatia fenótipo
 2 hipertrófica; *Health cat*: controles) e função diastólica (*impaired relaxation*: disfunção
 3 diastólica tipo 1; Pseudo-normal: disfunção diastólica tipo 2; *Fusion*: fusão; Normal:
 4 função diastólica normal).



5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20

Todos os valores ecocardiográficos encontrados estão dispostos na tabela 3. Na comparação entre os grupos (análise estatística univariada), detectou-se diferença significativa somente para as mensurações diastólicas do septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo, quando realizadas pelo modo-B.

Dos 28 gatos pertencentes ao grupo fCMH, 15 (53,57%) apresentaram relação AE/Ao maior que 1,5 cm ($1,53 \pm 0,16$ cm). Dos pacientes avaliados, nenhum gato apresentou sinais de estase sanguínea em câmaras cardíacas. Também não foi observada a presença de obstrução da via de saída.

1 **Tabela 3.** Parâmetros ecocardiográficos (média \pm desvio padrão) obtidos em felinos
 2 assintomáticos, Londrina, PR, 2022.

Parâmetro ecocardiográfico	Grupo controle	fCMH
SIVd: modo-M (mm)	0,48 \pm 0,11	0,52 \pm 0,09
SIVd: modo-B (mm)	0,49 \pm 0,05 *	0,59 \pm 0,07*
PLVEd: modo-M (mm)	0,44 \pm 0,12	0,49 \pm 0,15
PLVEd: modo-B (mm)	0,48 \pm 0,06*	0,63 \pm 0,10*
VEd (mm)	1,34 \pm 0,23	1,28 \pm 0,24
FS (%)	58,26 \pm 11,21	61,69 \pm 9,73
FE (%)	89,12 \pm 10,11	91,64 \pm 6,32
AE/AO	1,53 \pm 0,25	1,53 \pm 0,16
PVPUL (cm/seg)	86,63 \pm 17,49	92,48 \pm 34,33
PVAO (cm/seg)	81,76 \pm 19,31	84,08 \pm 23,93

3 * Presença de diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$)

4 SIVd: Septo interventricular em diástole; PLVEd: Parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; VEd:
 5 Cavidade do ventrículo esquerdo em diástole; FS: Fração de encurtamento; FE: Fração de ejeção;
 6 AE/AO: relação átrio esquerdo pela aorta; PVPUL: Pico de velocidade na valva pulmonar; PVAO: Pico
 7 de velocidade da valva aórtica.

8
 9 Os 92 felinos foram submetidos à aferição da pressão arterial sistólica,
 10 com objetivo de detectar hipertensão arterial como causa do fenótipo de
 11 cardiomiopatia hipertrófica. Não foram encontrados felinos hipertensos e não houve
 12 diferença estatística entre os grupos, obtendo-se $136,9 \pm 32,19$ mmHg para o grupo
 13 controle e $130,5 \pm 15,95$ mmHg para o grupo fMCH.

14 Dos 92 gatos, apenas 48 permitiram a realização do exame
 15 eletrocardiográfico com registos confiáveis para leitura, sendo 18 pacientes
 16 pertencentes ao grupo fCMH. Não houve diferença estatística entre os grupos nos
 17 parâmetros eletrocardiográficos avaliados. A frequência cardíaca variou de 100 a 233
 18 batimentos por minuto (média de 180 ± 25). Trinta e nove felinos apresentaram ritmo
 19 sinusal (81,25%), sete apresentaram bradicardia sinusal (14,58%) e um gato
 20 apresentou taquicardia sinusal (4,17%).

21 Do grupo fCMH, três gatos apresentaram aumento na duração de
 22 onda P ($50,33 \pm 5,77$ ms), sugerindo sobrecarga atrial esquerda e 13 gatos
 23 apresentaram aumento de duração de complexo QRS ($66,30 \pm 11,23$ ms). Ainda, 18
 24 gatos (Grupo controle: 11; Grupo fCMH: 7) apresentaram onda T com amplitude maior

1 que 25% de R, sugerindo presença de hipóxia do miocárdio e/ou distúrbio eletrolítico.
2 Um felino apresentou intervalo PR prolongado (proveniente do grupo
3 fCMH). Quanto ao intervalo QT, seis gatos apresentaram intervalo < 120 (dois
4 provenientes do grupo controle e quatro provenientes do grupo afetado) e três
5 apresentaram intervalo > 180 (um do grupo controle e dois do grupo afetado). O
6 segmento ST manteve-se isoelétrico em todos os segmentos. Quanto ao eixo elétrico
7 médio do complexo QRS, cinco gatos (10,42 %) apresentaram desvio de eixo à direita
8 (controle: 1; fCMH: 4) sugerindo sobrecarga ventricular direita; sete gatos (14,58%)
9 apresentaram desvio de eixo à esquerda (controle: 5; fCMH: 2), sugestivo de
10 sobrecarga ventricular esquerda; e 36 gatos (75%) apresentaram eixo elétrico médio
11 normal.

12 Foi possível realização de colheita de sangue de 72 gatos (GC, n= 45;
13 fCMH, n=26) para mensuração de tempo de protrombina (TP) e tromboplastina parcial
14 ativada (TTPA). Não houve diferença significativa entre os grupos na avaliação do TP
15 (GC: 10,42± 2,40s vs fCMH: 10,29± 1,87s) e do TTPA (GC: 38,27± 15,64s vs fCMH:
16 40,82± 11,49s). Dessas 72 amostras de sangue, foi dosado T4 total nas 26 amostras
17 provenientes do grupo fCMH (2,88± 0,74 µg/dL) e em 12 amostras provenientes do
18 grupo controle (2,97± 0,86 µg/dL). Não houve diferença estatística entre os grupos e
19 todos os felinos testados apresentaram níveis hormonais dentro dos valores de
20 referência, excluindo o diagnóstico de hipertireoidismo.

21 **DISCUSSÃO**

22 O presente estudo evidenciou uma frequência de 30,44% do fenótipo
23 cardiomiopatia hipertrófica nos felinos de Londrina e região avaliados, enfatizando a
24 importância do rastreamento da doença em felinos assintomáticos. Em 2015, foi
25 realizado um estudo prospectivo de rastreamento denominado “*The Catscan Study*”,
26 onde foram avaliados 780 gatos aparentemente saudáveis e a porcentagem de felinos
27 com fCMH subclínica encontrada foi de 14,7% [18].

28 A análise de cluster demonstrada nos dendrogramas evidenciou que
29 a avaliação da espessura de parede de VE e do septo interventricular por meio do
30 modo-M é inferior na detecção do fCMH subclínica, quando comparada ao modo-B;
31 dados que corroboram o consenso de cardiomiopatias felinas, evidenciando a
32 importância do uso do modo-M e modo-B de forma concomitante para a avaliação da

1 espessura de parede nestes animais [2].

2 Por meio da análise de correspondência, o presente estudo
3 demonstrou a importância da avaliação da função diastólica nos felinos com o fCMH
4 pelo ecocardiografista para a caracterização da doença; uma vez que os gatos com o
5 fenótipo CMH apresentaram uma maior prevalência de disfunção diastólica do tipo 1
6 e pseudonormal. Entretanto, na opinião dos autores, é importante ressaltar que a
7 presença da disfunção diastólica não permite afirmar a presença da doença, ou seja,
8 não deve ser utilizada como um método diagnóstico isolado.

9 A análise estatística multivariada já foi utilizada para o diagnóstico da
10 fCMH por Rush et al [19], porém, com objetivos diferentes, principalmente para avaliar
11 a sobrevida. Os autores observaram que apenas a idade e o tamanho do átrio
12 esquerdo foram preditores significativos do tempo de sobrevida. O estudo citado
13 utilizou pacientes sintomáticos e assintomáticos, diferente dos achados neste estudo,
14 que foram direcionados à metodologia diagnóstica da fCMH subclínica.

15 A avaliação ecocardiográfica destes felinos permitiu, além da
16 mensuração de espessura de parede de VE, avaliar a presença de sobrecarga atrial
17 esquerda. Dos gatos pertencentes ao grupo fCMH, 53,57% apresentaram relação
18 AE/Ao maior que 1,5 cm, condizendo com aumento atrial esquerdo.

19 Ainda que mais da metade dos animais acometidos apresentaram
20 aumento de AE, nenhum felino apresentou sinais de estase sanguínea ou presença
21 de trombos intra-atriais. Este achado vai de encontro com o esperado, uma vez que a
22 probabilidade de ocorrência de TEAS é diretamente proporcional ao grau de
23 severidade da hipertrofia e do remodelamento cardíaco destes pacientes. Como se
24 trata de um estudo em pacientes assintomáticos e com baixa probabilidade de
25 formação de trombos (pacientes classe B1 segundo o consenso do ACVIM de
26 cardiomiopatias felinas [2]) espera-se a ausência deste sinal ecocardiográfico.

27 A obstrução dinâmica da via de saída do VE é um achado comum em
28 felinos com fCHM. O movimento anterior sistólico da valva mitral é caracterizado pelo
29 deslocamento do folheto anterior da mitral em direção ao septo interventricular,
30 resultando no estreitamento da via de saída do VE, turbilhonamento sanguíneo e
31 insuficiência da valva mitral [20]. Dos 92 felinos submetidos à ecocardiografia, nenhum
32 apresentou obstrução da via de saída e/ou movimento anterior sistólico de mitral. Tal
33 achado pode ser associado à presença de hipertrofia leve no grupo fCMH em
34 associação com a maior incidência de hipertrofia da parede livre do VE.

1 Ferasin et al. [21], em análise retrospectiva de traçados
2 eletrocardiográficos de 61 gatos com fCMH subclínica observaram mudanças na
3 morfologia de ondas eletrocardiográficas em 49% dos indivíduos, com padrão de
4 alargamento do VE (QRS complexos >40 ms e ondas R $>0,9$ mV) sendo super-
5 representados (25% da população). Em nosso estudo, dos 18 gatos com o fCMH que
6 permitiram a realização do exame, somente três apresentaram evidências sugestivas
7 de sobrecarga atrial (aumento de duração de onda P) e ventricular (aumento de
8 duração de complexo QRS) esquerdas. Isso confirma que o eletrocardiograma não
9 deve ser utilizado para o diagnóstico do fCMH na fase subclínica.

10 Em 2010, Camacho e colaboradores [22] compararam registros
11 eletrocardiográficos convencionais e computadorizados em gatos e observaram uma
12 maior acurácia no método computadorizado, onde foi possível detectar leituras de 1
13 milissegundo em comparação ao método convencional que permitia leitura apenas
14 após 5 milissegundos. Portanto, o estudo evidenciou valores de duração e amplitudes
15 acima dos valores de referência nos traçados computadorizados. O presente trabalho
16 corrobora estes achados, uma vez que foram observadas alterações de duração e
17 amplitude nos nossos animais, por meio do eletrocardiógrafo computadorizado, que
18 poderiam estar ausentes no eletrocardiógrafo convencional.

19 Em um estudo com holter em 17 gatos com fCMH subclínica [23],
20 todos os felinos apresentaram VPCs e 14 gatos exibiram arritmias complexas.
21 Provavelmente, devido ao tempo de avaliação eletrocardiográfica e ausência de
22 monitoração dos animais durante 24 horas, não foram observadas arritmias em
23 nenhum dos 18 felinos com a fCMH subclínica avaliados. Com isso, não se exclui a
24 possibilidade de arritmias paroxísticas nesses pacientes.

25 Em um estudo realizado no ano de 2008 [24], felinos sem fCMH e
26 portadores de fCMH foram submetidos à avaliação dos fatores de coagulação. Os
27 felinos do grupo fCMH foram divididos em 3 subgrupos: (1) aumento atrial esquerdo,
28 (2) aumento atrial com presença de contraste e/ou trombos, e (3) aumento atrial com
29 TEAS agudo. Como resultado, os autores observaram hipercoagulabilidade nos
30 felinos dos subgrupos dois e três; além de concentrações mais elevadas de
31 fibrinogênio em todos os gatos com fCMH.

32 No presente estudo, a análise de TP e TTPa não evidenciou
33 diferenças significativas entre os grupos, indo de encontro com os achados acima
34 citados, tendo em vista que nossos animais não apresentaram aumento significativo

1 de AE e/ou sinais de estase sanguínea.

2 Sabendo-se que a cardiomiopatia fenótipo hipertrófica é caracterizada
3 por hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, faz-se importante a exclusão de
4 afecções responsáveis por tal remodelamento cardíaco [2]. A hipertensão arterial
5 sistêmica e o hipertireoidismo são as principais causas de hipertrofia miocárdica
6 secundária em felinos [18].

7 Assim como realizado no presente estudo, Payne et al. [25], em sua
8 avaliação de possíveis fatores prognósticos em gatos com fCMH, realizou a aferição
9 da pressão arterial dos animais para a exclusão do diagnóstico de hipertensão arterial
10 sistêmica. Em nosso estudo, nenhum felino do grupo fCMH apresentou hipertensão
11 arterial sistêmica e/ou hipertireoidismo. Portanto, é provável que a causa da hipertrofia
12 miocárdica nestes gatos seja primariamente genética.

13 O presente estudo teve como limitações a falta de disponibilidade ou
14 retorno de alguns tutores para a segunda etapa de avaliação (aferição da PA,
15 eletrocardiografia e colheita de sangue). Mesmo utilizando todas as práticas *cat*
16 *friendly*, alguns felinos não permitiram a realização do exame ecocardiográfico,
17 eletrocardiográfico e/ou colheita de sangue. Desta forma, optou-se por respeitar o
18 comportamento individual de cada paciente, não fazendo uso de uma contenção física
19 mais rigorosa ou contenção química. Mesmo assim, o número amostral final foi
20 suficiente para as análises pretendidas.

21 Devido a quantidade de sangue necessária não foram realizados
22 outros testes de perfil hemostático nestes animais.

23 Ainda, enfatiza-se que não é possível confirmar se esses gatos
24 realmente desenvolverão fCMH. O trabalho foi realizado em felinos assintomáticos,
25 com objetivo na detecção do melhor método para identificação de felinos com parede
26 livre ou septo interventricular maiores do que 6 mm, isso não certifica que esses
27 pacientes evoluirão para cardiomiopatia hipertrófica. Salienta-se aqui, a importância
28 do acompanhamento desses pacientes, o que está sendo realizado pelos autores.

29

30 **CONCLUSÕES**

31 Com base nos resultados obtidos no presente estudo, pode-se
32 concluir que: estudos de rastreamento em felinos assintomáticos devem ser cada vez

1 mais implementados na rotina clínica veterinária, uma vez que a frequência
2 encontrada foi alta (30,44%) e que os pacientes podem permanecer assintomáticos
3 por anos até o desenvolvimento de sinais e, conseqüentemente, pior prognóstico; a
4 análise estatística multivariada ilustrou matematicamente que o uso do modo
5 bidimensional para o rastreamento do fCMH é extremamente importante na avaliação
6 ecocardiográfica dos felinos, uma vez que a utilização isolada do modo-M pode
7 mascarar hipertrofia assimétrica; o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina
8 parcial ativada não estão alterados em felinos portadores do fCMH assintomáticos; a
9 hipertrofia ventricular esquerda dos gatos de Londrina e região não provém dos
10 diagnósticos diferenciais de hipertireoidismo e/ou hipertensão arterial sistêmica.

11

12

13 REFERÊNCIAS

14

15

16 [1] ELLIOTT, P.; ANDERSSON, B.; ARBUSTINI, E.; BILINSKA, Z.; CECCHI, F.;
17 CHARRON, P.; DUBOURG, O.; KUHL, U.; MAISCH, B.; MCKENNA, W. J..
18 Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society
19 of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases.: a position
20 statement from the european society of cardiology working group on myocardial and
21 pericardial diseases. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 29, n. 2, p. 270-276, 12 dez.
22 2007. Oxford University Press (OUP).

23

24 [2] FUENTES, V. L. et al. ACVIM consensus statement guidelines for the classification,
25 diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. **Journal of veterinary**
26 **internal medicine**, v. 34, n. 3, p. 1062-1077, 2020.

27

28 [3] IRONSIDE, V. A.; TRICKLEBANK, P. R.; BOSWOOD, A. Risk indicators in cats with
29 preclinical hypertrophic cardiomyopathy: a prospective cohort study. **Journal of**
30 **Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 2, p. 149-159, 2021.

31

32 [4] BÉDARD, C.; LANEVSCHI-PIETERSMA, A.; DUNN, M. Evaluation of coagulation
33 markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic
34 cardiomyopathy. **Veterinary clinical pathology**, v. 36, n. 2, p. 167-172, 2007.

35

36 [5] SCHOBBER, K. E.; SAVINO, S. I.; YILDIZ, V. Right ventricular involvement in feline
37 hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 18, n. 4, p. 297-
38 309, 2016.

39

40 [6] FOX, P. R. et al. International collaborative study to assess cardiovascular risk and
41 evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and
42 apparently healthy cats: the REVEAL study. **Journal of veterinary internal medicine**,
43 v. 32, n. 3, p. 930-943, 2018.

- 1
2
3 [7] FOX, P.R. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates.
4 **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 5, n. 2, p. 39-45, 2003.
5
6 [8] FERASIN, L. Feline Cardiomyopathy. In **Practice**, v. 34, n. 4, p. 204-213, abr. 2012.
7 BMJ.
8
9 [9] LINNEY, C. J. et al. Left atrial size, atrial function and left ventricular diastolic
10 function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Small Animal Practice**,
11 v. 55, n. 4, p. 198-206, 2014.
12
13 [10] FUENTES, V. L.; WILKIE, L. J. Asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy:
14 diagnosis and therapy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 5, p.
15 1041-1054, 2017.
16
17 [11] FOX, P. R. et al. International collaborative study to assess cardiovascular risk
18 and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and
19 apparently healthy cats: the REVEAL study. **Journal of veterinary internal medicine**,
20 v. 32, n. 3, p. 930-943, 2018.
21
22 [12] BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: **Veterinary**
23 **echocardiography**. 2nd ed. Iowa: Wiley-Blackell, p. 153-247, 2011.
24
25 [13] CAMACHO, A.A.; MUCHA, C.J. Sistema Circulatório Seção B/Semiologia do
26 Sistema Circulatório de cães e gatos. In: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária:**
27 **a arte do diagnóstico**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2014. cap.7, p. 560-563.
28
29 [14] ACIERNO, M.J.; BROWN, S.; COLEMAN, et al. ACVIM consensus statement:
30 Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension
31 in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, p.1803-1822, 2018.
32
33 [15] TILLEY, L.P. **Essential of canine and feline electrocardiography**. 3.ed.
34 Philadelphia: Lea & Febiger, p. 470, 1992
35
36 [16] CHETBOUL, V. et al. Effects of inter-and intra-observer variability on
37 echocardiographic measurements in awake cats. **Journal of Veterinary Medicine**
38 **Series A**, v. 50, n. 6, p. 326-331, 2003.
39
40 [17] STATSOFT. Statistical: data analysis software system. Version 7. Tulsa, OK:
41 Statsoft Inc., 2004
42
43 [18] PAYNE, J. R.; BRODBELT, D. C.; FUENTES, V. L. Cardiomyopathy prevalence
44 in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). **Journal of**
45 **Veterinary Cardiology**, v. 17, p. S244-S257, 2015.
46
47 [19] RUSH, J. E. et al. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic
48 cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). **Journal of the American Veterinary**
49 **Medical Association**, v. 220, n. 2, p. 202-207, 2002.

- 1
2 [20] HÄGGSTRÖM, J.; FUENTES, V. L.; WESS, G. Screening for hypertrophic
3 cardiomyopathy in cats. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, p. S134-S149,
4 2015.
5
6 [21] FERASIN, L.; STURGESS, C. P.; CANNON, M. J.; CANEY, S. M.; GRUFFYDD
7 JONES, T.J.; WOTTON, P.R. Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study
8 of 106 cats (1994-2001). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, p.151-159,
9 2003.
10
11 [22] CAMACHO, A. A.; PAULINO JUNIOR, D.; PASCON, J. P.e.; TEIXEIRA, A. A..
12 Comparison between conventional and computerized electrocardiography in
13 cats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [S.L.], v. 62, n. 3, p.
14 765-769, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO).
15
16 [23] JACKSON, B. L.; LEHMKUHL, L. B., ADIN, D.B. Heart rate and arrhythmia
17 frequency of normal cats compared to cats with asymptomatic hypertrophic
18 cardiomyopathy **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 16, p. 215-225, 2014.
19
20 [24] STOKOL, T.; BROOKS, M.; RUSH, J.E.; RISHNIW, M.; ERB, H.; ROZANSKI, E.;
21 KRAUS, M.S.; GELZER, A.L. Hypercoagulability in Cats with cardiomyopathy. **Journal**
22 **of Veterinary Internal Medicine**, 22(3), 546–552, 2008.
23
24 [25] PAYNE, J. R. et al. Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
25 **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1427-1436, 2013.
26
27
28
29
30
31
32

1 **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

2 A necessidade do atual estudo surgiu devido à baixa casuística de
3 estudos de rastreamento do fCMH subclínica no Brasil, ao mesmo tempo que se
4 observa um número importante de felinos com sinais de ICC e tromboembolismo no
5 pronto-atendimento. Por meio deste, observou-se uma incidência relativamente alta
6 da fCMH subclínica nos gatos de Londrina e região, enfatizando a importância de
7 exames ecocardiográficos de rotina em pacientes assintomáticos, uma vez que o
8 diagnóstico precoce permite o início de condutas terapêuticas visando o aumento de
9 sobrevida destes pacientes.

10 O uso da análise estatística multivariada foi uma ferramenta
11 matemática importante para demonstrar a relevância da mensuração ecocardiográfica
12 com modo-B do ventrículo esquerdo em felinos portadores do fCMH.

13 Todos os gatos com hipertrofia de ventrículo esquerdo tiveram os
14 diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica e hipertireoidismo excluídos, resultando
15 na suspeita de acometimento genético. Não foi observado diferenças nos tempos de
16 protrombina e tromboplastina parcial ativada entre os felinos saudáveis e portadores
17 de fCMH.

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

1
2
3
4
5

ANEXOS

ANEXO A

Guide for Authors – Journal of Veterinary Cardiology

6 **Original Research and Clinical Studies** Original research and clinical studies must
7 include at least six animals and can include studies that establish normal breed or
8 species-specific echocardiographic, electrocardiographic, radiographic, and
9 biochemical data for animals. Original Research and Clinical Studies manuscripts must
10 include the following sections identified by
11 headings: **Abstract; Introduction/Objectives; Animals, Materials and**
12 **Methods; Results; Discussion;** and **Conclusions**. Manuscripts must not exceed
13 5000 words (excluding references, table, or figure legends). Typical manuscripts will
14 not exceed 50 references and 6 figures.

15 **Abstract:** Structured abstract that includes the headings Introduction/Objectives;
16 Animals, Materials and Methods; Results; and Conclusions. The abstract must not
17 exceed 250 words.

18 **Introduction/Objectives:** The introduction should provide a brief and concise
19 description of the background and reason for the study citing relevant literature
20 overview, and a clear statement of hypothesis, and study objectives. The introduction
21 should not be an exhaustive review of the literature.

22 **Animals, Materials and Methods:** This section provides a description of the study
23 population including exclusion and inclusion criteria (demographic data should not be
24 reported here but in the Results section), procedural, experimental, and statistical
25 methods in sufficient detail to allow other investigators to reproduce the study. Methods
26 that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If
27 quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite
28 the source. Any modifications to existing methods should also be described.

29 **Results:** State concisely the results of the study. Present data in the body of the text
30 or within graphs, tables, or figures, but not both. If the authors have large tables or
31 multiple tables or figures that they wish to include but are not critical for the printed
32 version, they are encouraged to include these as supplemental data for on-line

1 viewing.

2 **Discussion:** Provide a concise discussion of the investigation beginning with the
3 results of the study. Emphasize new and important implications of the findings, how
4 these observations relate to other relevant studies, and relevance to the literature.
5 Limitations of the study must be mentioned. Excessively long discussions are strongly
6 discouraged.

7 **Conclusions:** Briefly summarize the major conclusions of the investigation.

8 All types of manuscripts must be double-spaced with margins of 2.5 cm (1 in.) using
9 Arial font at 12 font size. The text should be in single-column format. Do not embed
10 "graphically designed" equations, but prepare these using Microsoft Word. Pages are
11 to be numbered consecutively in the lower center, beginning with the title page. Use
12 consecutive line numbers starting from the beginning of the title page. Format
13 manuscripts and tables in Microsoft Word. Save your files using the default extension
14 of the program used. To express weight, use kilograms and to express temperature,
15 use Celsius.

16

17

18