

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 12/03/2021.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**MARCADORES ELETROCARDIOGRÁFICOS DE
ARRITMOGÊNESE AUMENTADA EM CÃES DA RAÇA
BOXER**

Elizabeth Regina Carvalho

Médica Veterinária

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**MARCADORES ELETROCARDIOGRÁFICOS DE
ARRITMOGÊNESE AUMENTADA EM CÃES DA RAÇA
BOXER**

Discente: Elizabeth Regina Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

Coorientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

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

2019

C331m	<p>Carvalho, Elizabeth</p> <p>Marcadores eletrocardiográficos de arritmogênese aumentada em cães da raça Boxer / Elizabeth Carvalho. -- Jaboticabal, 2019</p> <p>72 p. : il., tabs.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal</p> <p>Orientador: Marlos Gonçalves Sousa</p> <p>Coorientador: Aparecido Antonio Camacho</p> <p>1. Arritmias. 2. Cães. 3. Síncope. 4. Morte súbita. 5. Holter. I. Título.</p>
-------	--

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

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



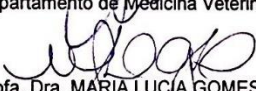
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: MARCADORES ELETROCARDIOGRÁFICOS DE ARRITMOGÊNESE AUMENTADA EM CÃES DA RAÇA BOXER

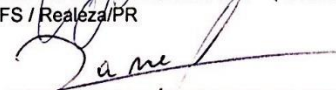
AUTORA: ELIZABETH REGINA CARVALHO
ORIENTADOR: MARLOS GONÇALVES SOUSA
COORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em MEDICINA VETERINÁRIA, área: Clínica Médica Veterinária pela Comissão Examinadora:


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


Profa. Dra. MARIA LUCIA GOMES LOURENÇO
Depto. de Clínica Veterinária / FMVZ/UNESP - Botucatu/SP


Prof. Dra. TATHIANA CHAMPION (Videoconferência)
UFFS / Realeza/PR


Dr. ROBERTO ANDRÉS NAVARRETE AMPUERO
Médico Veterinário Autônomo / Jaboticabal/SP


Prof. Dr. AUREO EVANGELISTA SANTANA
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 12 de março de 2019

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ELIZABETH REGINA CARVALHO – nascida em Curitiba, Paraná, em 31 de julho de 1991, filha de Sonia Maria Anelli e Antônio Carvalho. Graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná, câmpus de Curitiba, em 2013. Durante a graduação foi bolsista três vezes do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, sob a orientação do Prof. Dr. Ricardo Guilherme D’Otaviano de Castro Vilani, em 2010/2011, 2011/2012 e 2012/2013. Ingressou no programa de residência em Anestesiologia Veterinária na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – câmpus de Botucatu sob a orientação do Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna em março de 2014 e concluiu em fevereiro de 2016. Em julho de 2017 concluiu o curso de Mestrado em Medicina Veterinária, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP câmpus de Jaboticabal, sob a orientação do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa e coorientação do Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho. Em agosto de 2017 ingressou no curso de Doutorado na mesma instituição, sob orientação do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa e coorientação do Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho.

“Transportai um punhado de terra todos os dias e fareis uma montanha”

Confúcio

À minha mãe, pela minha vida e amor incondicional.

Ao Guilherme, pela compreensão e incentivo.

AGRADECIMENTOS

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

Ao Guilherme, pelo incentivo em realizar o Doutorado, por me auxiliar a olhar a vida com mais tranquilidade e leveza, e, que diante de cada obstáculo, me motivou a seguir em frente. Amo você.

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

Ao Prof. Marlos e ao Prof. Camacho, que me deram a oportunidade de realizar o Mestrado e o Doutorado, estenderam a mão para mim em todos os momentos que precisei. Obrigada por todo aprendizado, oportunidade, paciência e auxílio, graças aos dois tive a chance de aprender Cardiologia Veterinária. Serei eternamente grata a vocês.

Ao Bob e à Bisteca, cães encantadores, que despertam em mim diariamente a vontade de superação como Médica Veterinária e ser humano, a buscar sempre o melhor para os meus pacientes.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, e à CAPES. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. A todos os funcionários, residentes, pós-graduandos, e estagiários do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, pela convivência e aprendizado compartilhados ao longo desses anos.

Aos cães do canil do Hospital e do Serviço de Cardiologia, especialmente ao Zoinho, Rosinha, Boi, Douglas, Astolfo e Dercy. Graças à colaboração de vocês pude aprender ecocardiografia. Ao CardioTeam Jaboticabal: Evandro, Michelle, Bruno, Fábio, Rapha, Jais, Vivian, Roberto, Jorge, Alejandro, Fabrício, Tamyres, Murilo e

Beatriz, por terem compartilhado comigo seu conhecimento, auxiliado na execução desse trabalho e pela amizade construída. Ao CardioTeam UFPR: Giovana, Marcela, Bruna, Vinícius, Julio, Stephany e Flávio, pela acolhida e auxílio na coleta dos dados, pelos ensinamentos e risadas. Ao amigo Bruno Minto, por ter me recebido em sua casa no período que retornei à Jaboticabal para realizar o projeto, disciplinas, qualificação.

Aos membros da banca de qualificação e defesa, pelo tempo dispendido, críticas construtivas, e por nos auxiliarem a lapidar esse trabalho da melhor forma possível.

A cada um dos Professores que participaram da minha trajetória até aqui: no Ensino Fundamental e Médio, Graduação, Residência, Mestrado e Doutorado. O Doutorado representa o encerramento de um ciclo, o qual não seria possível sem os ensinamentos de cada um de vocês. Agradeço especialmente ao Prof. Dr. Ricardo Vilani, por ter me convidado a fazer estágio no Hospital Veterinário da UFPR quando eu estava no primeiro ano da graduação. Essa atitude mudou o rumo da minha vida profissional. Serei eternamente grata aos seus ensinamentos, conselhos e por todas as oportunidades que me proporcionou.

APRESENTAÇÃO

A presente tese de Doutorado faz parte das obrigações para obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária, área de Clínica Médica, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP câmpus de Jaboticabal. A tese está dividida em capítulos para melhor compreensão. O capítulo 1 (um) compreende as considerações gerais, e objetivos do trabalho; o capítulo 2 (dois) é um artigo científico já publicado, trata-se de revisão de literatura sobre a Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito no Boxer; o capítulo 3 (três) é o segundo artigo científico, submetido para publicação, a respeito da análise de sobrevida em Boxers com arritmias ventriculares; e o capítulo 4 (quatro) é o terceiro artigo científico, também já submetido para publicação, sobre os marcadores eletrocardiográficos de arritmogênese em Boxers e no grupo controle.

SUMÁRIO

	Página
Certificado Da Comissão De Ética No Uso De Animais	xiii
Resumo	xiv
Abstract	xv
CAPÍTULO 1 – Considerações gerais	1
Introdução.....	1
Revisão de Literatura.....	2
Objetivos.....	4
Referências	5
CAPÍTULO 2 - Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito em cães da raça boxer: atualidades no diagnóstico e tratamento	8
Resumo	8
Palavras-Chave	9
Abstract	9
Keywords.....	9
Introdução.....	10
Etiologia.....	10
Instabilidade Eletrofisiológica.....	11
Apresentação Clínica.....	13
Diagnóstico.....	14
Tratamento	19
Prognóstico.....	21
Referências	22
CAPÍTULO 3 - Prognostic value of coupling interval, prematurity index and heart rate variability in Boxer dogs	31
Abstract	31
Introduction.....	32
Materials and Methods.....	33
Results	37
Discussion	39
References	43
CAPÍTULO 4 - Electrocardiographic markers of myocardial conduction and repolarization in Boxer dogs	55
Abstract	55

Index Terms.....	56
Resumo	56
Termos de Indexação	56
Introduction.....	57
Materials and Methods.....	58
Results	59
Discussion	60
Conclusions	63
References	63

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS


CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Marcadores eletrocardiográficos de arritmogênese aumentada em cães da raça Boxer", protocolo nº 012277/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 03 de Agosto de 2017.

Vigência do Projeto	20/09/2017 a 01/09/2019
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	Mínimo de 40 (estudo retrospectivo)
Peso / Idade	Acima de 4 anos de idade
Sexo	Ambos os sexos
Origem	Cães de tutores, atendidos no Serviço de Cardiologia do H.V. da FCAV

Jaboticabal, 03 de agosto de 2017.


Prof.ª Dr.ª Lizandra Amoroso
Coordenadora – CEUA

MARCADORES ELETROCARDIOGRÁFICOS DE ARRITMOGÊNESE AUMENTADA EM CÃES DA RAÇA BOXER

RESUMO – A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença miocárdica hereditária observada no Boxer adulto, caracterizada pela substituição dos cardiomiócitos do ventrículo direito (VD) por tecido fibroadiposo, gerando áreas propensas à formação de arritmias ventriculares, que podem culminar em morte súbita. Devido aos avanços no mapeamento genético em cães domésticos, pode-se concluir que os Boxer são acometidos pela CAVD de maneira similar ao que ocorre em seres humanos, e, portanto, são considerados um modelo animal natural para o estudo da CAVD humana. Em seres humanos, diversos estudos com marcadores eletrocardiográficos de arritmogênese aumentada mostram resultados promissores como ferramenta na estratificação de risco para morte súbita em indivíduos com arritmias ventriculares. Por esse motivo, o objetivo desta pesquisa foi investigar o valor prognóstico de tais marcadores em cães da raça Boxer acometidos pela CAVD. Para isso, foi conduzido um estudo retrospectivo com Boxers acima de 4 anos de idade no qual os traçados eletrocardiográficos convencionais e ambulatorial de 24 horas foram revisados para a obtenção dos seguintes marcadores: dispersão e duração do QRS e do intervalo QT corrigido, $T_{pico}-T_{final}$, $T_{pico}-T_{final}/QT_c$, JT_{pico}/JT , $T_{pico}-T_{final}/JT_{pico}$, intervalo de acoplamento e índice de prematuridade. Ademais, no Holter foram analisadas as características das arritmias ventriculares e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os proprietários dos cães foram contactados a respeito de sinais clínicos, morte súbita e histórico familiar da CAVD. Curvas *Receiver operating characteristic* (ROC) foram construídas para investigar a sensibilidade e especificidade dos marcados em diferenciar cães com CAVD dos saudáveis. Curvas Kaplan-Meier e o teste Log-rank foram utilizados para análise do valor prognósticos das variáveis e da VFC.

Palavras-chave: arritmia, complexos cardíacos prematuros, eletrocardiografia ambulatorial, morte súbita, prognóstico

ELECTROCARDIOGRAPHIC SURROGATES OF AUGMENTED ARRHYTHMOGENESIS IN BOXER DOGS

ABSTRACT – The arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is an inherited myocardial disease observed in the adult Boxer, characterized by the replacement of right ventricle (RV) cardiomyocytes by fibrofatty tissue, generating areas prone to ventricular arrhythmias, which may culminate in sudden death. Due to advances in genetic mapping in domestic dogs, it can be concluded that Boxers are affected by ARVC in a similar way to what occurs in humans, therefore being considered a natural animal model for the study of human ARVC. In humans, several studies with electrocardiographic markers of increased arrhythmogenesis show promising results to stratify risk for sudden death in individuals with ventricular arrhythmias. For this reason, the objective of this research was to investigate the value of such markers in Boxers. A retrospective study with Boxers older than 4 years was conducted, in which conventional and 24-hour ambulatory electrocardiographic records were reviewed to obtain the following markers: QRS dispersion and duration and corrected QT interval, Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QTc, JTpeak/JT, Tpeak-Tend/JT, coupling interval and prematurity index. In addition, Holter was analyzed to the characteristics of ventricular arrhythmias and heart rate variability (HRV). Owners were contacted regarding clinical signs, sudden death and family history of ARVC. Receiver operating characteristic curves (ROC) were constructed to investigate the sensitivity and specificity of discriminate individuals affected by ARVC from healthy subjects. Kaplan-Meier curves and the Log-rank test analyzed the prognostic value of such parameters and HRV.

Keywords: arrhythmia, premature cardiac complexes, ambulatory electrocardiography, sudden death, prognosis

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1. INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença miocárdica familiar observada no Boxer adulto, caracterizada pela substituição dos cardiomiócitos do ventrículo direito (VD) por tecido fibroadiposo, gerando áreas propensas à formação de arritmias ventriculares (Meurs et al., 2014). Indivíduos humanos e caninos afetados pela CAVD são predispostos à morte súbita, em alguns casos, como a primeira manifestação da doença (Meurs et al., 2014; Corrado et al., 2017). Pesquisas demonstram semelhanças clínicas e patológicas da doença em seres humanos e em Boxers, o que torna a raça um modelo animal natural para o estudo da CAVD (Basso et al., 2004; Meurs, 2004).

A prevalência de CAVD em seres humanos é estimada em 1 caso a cada 5000 indivíduos na população em geral, e de 1 caso a cada 2000 pessoas em alguns países europeus, como a Itália e Alemanha (Rampazzo et al., 1994; Peters et al., 2004). Pode ser considerada a causa de até 10% das mortes súbitas cardíacas em pessoas com menos de 65 anos e 22% em atletas jovens (Kiès et al., 2006; Azaough et al., 2011). Embora a prevalência em Boxers não tenha sido estudada, clinicamente observa-se a CAVD como frequente causa *mortis* nessa raça, seja por insuficiência cardíaca congestiva, eutanásia ou morte súbita.

A infiltração fibroadiposa no miocárdio apresenta instabilidade eletrofisiológica, predispondo ao desenvolvimento de circuitos elétricos reentrantes. Em seres humanos, diversos marcadores eletrocardiográficos têm sido estudados como ferramenta diagnóstica na estratificação de risco em indivíduos com arritmias ventriculares, tais como a dispersão do QRS (Peters et al., 1999), a dispersão do intervalo QT (Tse e Yan, 2016), o JTpico/JT (Moise et al., 1990; Coronel et al., 2009), o intervalo de acoplamento (Kim et al., 2014) e o índice de prematuridade (Igarashi et al., 2012). Assim, a identificação do valor prognóstico dos marcadores

eletrocardiográficos de arritmogênese poderia auxiliar na monitoração e estratificação de risco de pessoas e cães acometidos pela CAVD.

CONCLUSIONS

1563
1564

1565 We conclude that (1) myocardial electrical conduction occurs similarly in BG and
1566 NBG; (2) global dispersion of myocardial late repolarization in the right precordial lead
1567 rV2 occurs more slowly in Boxers than dogs from other breeds; (3) traditional and novel
1568 electrocardiographic markers of myocardial conduction and repolarization were
1569 obtained in Boxers and non-Boxers dogs > 20 kg.

1570

Acknowledgement

1572 Authors acknowledge the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
1573 Nível Superior (CAPES) for funding the research.

1574

REFERENCES

1575

1576 Alvarado-Serrano C., Ramos-Castro J., Pallàs-Areny R. 2006. Novel indices of
1577 ventricular repolarization to screen post myocardial infarction patients. *Comput Biol*
1578 *Med.* 36:507–515.

1579 Basso C., Fox P.R., Meurs K.M. 2015. Arrhythmogenic Right Ventricular
1580 Cardiomyopathy Causing Sudden Cardiac Death in Boxer Dogs A New Animal Model
1581 of Human Disease. *Circulation.* 1180–1186.

1582 Bieganowska K., Sawicka-Parobczyk M., Bieganowski M., Piskorski J. 2013. Tpeak -
1583 tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents tpeak -
1584 tend interval in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 18:344–51.

1585 Clemente D., Pereira T., Ribeiro S. 2012. Repolarização Ventricular em Pacientes

- 1586 Diabéticos: Caracterização e Implicações Clínicas. *Arq Bras Cardiol.* 1015–1022.
- 1587 Cornell C.C., Kittleson M.D., Della Torre P. 2004. Allometric scaling of M-mode cardiac
1588 measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med.* 18:311–21.
- 1589 Cox M.G.P.J., Nelen M.R., Wilde A.A.M. 2008. Activation delay and VT parameters in
1590 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: toward improvement of
1591 diagnostic ECG criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 19:775–81.
- 1592 Fontaine G., Frank R., Tonet J.L. 1984. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a
1593 clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ J.* 48:515–38.
- 1594 Hansson K., Häggström J., Kvarn C., Lord P. 2002. Left atrial to aortic root indices using
1595 two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with
1596 and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound.* 43:568–75.
- 1597 Harpster N. 1983. Boxer cardiomyopathy. Kirk R. (ed) *Current Veterinary Therapy VIII.*
1598 W B Saunders, Philadelphia, USA, p 329–337.
- 1599 Harpster N. 1991. Boxer cardiomyopathy. *Vet Clin north Am small Anim Pract.* 21:989–
1600 1004.
- 1601 Johannesen L., Vicente J., Gray R.A. 2014a. Improving the assessment of heart
1602 toxicity for all new drugs through translational regulatory science. *Clin Pharmacol Ther.*
1603 95:501–8.
- 1604 Johannesen L., Vicente J., Mason J.W. 2014b. Differentiating drug-induced
1605 multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine,
1606 ranolazine, and verapamil. *Clin Pharmacol Ther.* 96:549–58.
- 1607 Kaplan O., Kurtoglu E., Nar G. 2015. Avaliação Eletrocardiográfica do Intervalo Tpeak-
1608 Tend em Indivíduos com espessura aumentada do tecido adiposo epicárdico. *Arq Bras*
1609 *Cardiol.* 566–572.
- 1610 Kurl S., Makikallio T.H., Rautaharju P. 2012. Duration of QRS Complex in Resting
1611 Electrocardiogram Is a Predictor of Sudden Cardiac Death in Men. *Circulation.*

- 1612 125:2588–2594.
- 1613 Kurosaki K., Nogami A., Shirai Y., Kowase S. 2013. Positive QRS Complex in Lead I
1614 as a Malignant Sign in Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia. *Circ J.* 77:968–
1615 974.
- 1616 Marcus F.I., Fontaine G.H., Guiraudon G., Al E. 1982. Right ventricular dysplasia: a
1617 report of 24 adult cases. *Circulation.* 65:384–398.
- 1618 Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., Al E. 2010. Diagnosis of arrhythmogenic right
1619 ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force
1620 Criteria. *Eur Heart J.* 31:806–814.
- 1621 Meurs K.M. 2004. Boxer dog cardiomyopathy: An update. *Vet Clin North Am - Small
1622 Anim Pract.* 34:1235–1244.
- 1623 Meurs K.M. 2017. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in the Boxer Dog:
1624 An Update. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 47:1103–1111.
- 1625 Meurs K.M., Mauceli E., Lahmers S. 2010. Genome-wide association identifies a
1626 deletion in the 3 untranslated region of Striatin in a canine model of arrhythmogenic
1627 right ventricular cardiomyopathy. *Hum Genet.* 128:315–324.
- 1628 Meurs K.M., Spier A.W., Lost D., Hamlin R.L. 2001. Use of ambulatory
1629 electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs.
1630 *J Am Vet Med Assoc.* 218:1291–1292.
- 1631 Nasir K., Bomma C., Tandri H. 2004. Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic
1632 Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy According to Disease Severity: A Need to
1633 Broaden Diagnostic Criteria. *Circulation.* 110:1527–1534.
- 1634 Ozdemir R., Isguder R., Kucuk M. 2016. A Valuable Tool in Predicting Poor Outcome
1635 due to Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit: Tp-e/QT Ratio. *J Trop Pediatr.* 62:377–
1636 84.
- 1637 Stettler S., Bearth A., Allemann S., Al E. 2007. QTc interval and resting heart rate as

- 1638 long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-
1639 up. *Diabetologia*. 50:186–194.
- 1640 Thomason J.D., Kraus M.S., Surdyk K.K. 2008. Bradycardia-associated syncope in 7
1641 Boxers with ventricular tachycardia (2002-2005). *J Vet Intern Med*. 22:931–936.
- 1642 Tilley L.P., Burtinick N.L. 1999. *Electrocardiography for the Small Animal Practitioner*,
1643 1st edn. Teton New Media, WY, USA.
- 1644 Tse G., Yan B.P. 2016. Traditional and novel electrocardiographic conduction and
1645 repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 1–10.
- 1646 Watanabe H., Makiyama T., Koyama T. 2010. High prevalence of early repolarization
1647 in short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 7:647–652.
- 1648 Xia Y., Kongstad O., Liao Q., Ai E. 2005a. In vivo validation of the coincidence of the
1649 peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium
1650 in swine. *Heart Rhythm*. 2:162–169.
- 1651 Xia Y., Liang Y., Kongstad O. 2005b. T peak -T end Interval as an Index of Global
1652 Dispersion of Ventricular Repolarization: Evaluations Using Monophasic Action
1653 Potential Mapping of the Epi- and Endocardium in Swine. *J Interv Card Electrophysiol*.
1654 14:79–87.
- 1655 Yamaguchi M., Shimizu M., Ino H. 2003. T wave peak-to-end interval and QT
1656 dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci*
1657 (Lond). 105:671–6.
- 1658 Zhao X., Xie Z., Chu Y. 2012. Association Between Tp-e/QT Ratio and Prognosis in
1659 Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment
1660 Elevation Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*. 35:559–564.
- 1661 Zorzi A., Migliore F., Elmaghawry M. 2013. Electrocardiographic Predictors of
1662 Electroanatomic Scar Size in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy:
1663 Implications for Arrhythmic Risk Stratification. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 24:1321–

1664 1327.

1665 Zumhagen S., Zeidler E.M., Stallmeyer B. 2016. Tpeak–Tend interval and Tpeak –
1666 Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. Europace.