

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL

**DISPERSÃO DA ONDA P EM CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL OU
CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO DIREITO**

Pós-Graduando: Rafael Rodrigues Camacho
Orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

JABOTICABAL – SP – BRASIL

2017

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
E VETERINÁRIAS *CAMPUS* DE JABOTICABAL**

**DISPERSÃO DA ONDA P EM CÃES COM DOENÇA VALVAR MITRAL OU
CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO DIREITO**

Pós-graduando: Rafael Rodrigues Camacho

Orientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

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

JABOTICABAL – SP – BRASIL

2017

Camacho, Rafael Rodrigues

C172d Dispersão da onda P em cães com doença valvar mitral e
cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito / Rafael Rodrigues
Camacho. -- Jaboticabal, 2017
xx, 32 p. : il. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, 2017

Orientador: Marlos Gonçalves de Sousa

Banca examinadora: Aureo Evangelista Santana, Katia Mitsube
Tarraga, Rosangela Alves de Carvalho, Andriago Denardi Barbosa
Bibliografia

1. Insuficiência cardíaca. 2. Cães. 3. Doença cardíaca. I. Título. II.
Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.12:636.7

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

RAFAEL RODRIGUES CAMACHO – filho de Aparecido Antonio Camacho e Fátima....., nascido em 4 de Julho de 1987 na cidade de Jaboticabal, estado de São Paulo. Em Dezembro de 2010, tornou-se Médico Veterinário pelo Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP), em São José do Rio Preto, SP. E em fevereiro de 2013 tornou-se Mestre em Clínica Médica Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *campus* de Jaboticabal, em Medicina Veterinária Março de 2013, iniciou o curso de Doutorado em Medicina Veterinária, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *campus* de Jaboticabal, tendo, inclusive, participado das atividades do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel deste então.

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Dispersão da onda P em cães com doença Valvar Mitral ou Cardiomiopatia Arritmogênica do ventrículo direito", protocolo nº 010268/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marlos Gonçalves de Souza, 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 06 de Julho de 2017.

Vigência do Projeto	01/03/2015 a 01/03/2017
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	40
Peso / Idade	10 anos / 15 Kg
Sexo	Ambos os Sexos
Origem	Hospital Veterinário Unesp Jaboticabal - FCAV

Jaboticabal, 06 de julho de 2017.


Profª Drª Lizandra Amoroso
Coordenadora – CEUA

***“Faça o que pode, com o que tem, onde estiver
” Roosevelt***

A todos que contribuíram para a execução deste trabalho

DEDICO

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente à meu Pai, por todo o amor e suporte e Paciência.

À minha mãe por me amar tanto e me apoiar;

À minha esposa Natalia pelo amor, paciência e também por toda ajuda durante o experimento

À minha filia Liz por em trazer tanto amor; Ao meu orientador, professor Marlos Gonçalves de Sousa, pela, orientação e oportunidade de realizar este trabalho. Acima de tudo, agradeço por todos os anos de aprendizado.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias e ao programa de pós-graduação em Medicina Veterinária pela oportunidade;

Aos meus queridos amigos Roberto, Fabricio, Fabio, Evandro, Edna, Rodrigo, Marcelo, Jorge, Michelli. Vocês foram fundamentais em todas as etapas deste estudo e agora dividem comigo todos os méritos desta realização! Serei eternamente grato por toda ajuda.

Aos meus amigos Marcio, Montanha e Fagner pela amizade e por sempre está me animando nos dias mais difíceis e pelas pedaladas.

A todos os professores, funcionários, residentes e pós-graduandos que integram a comunidade acadêmica do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da UNESP-Jaboticabal pela amizade e apoio durante este período;

A todos aqueles que colaboraram de alguma forma com a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	11
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	13
2. OBJETIVOS.....	19
3. MATERIAL E MÉTODOS	19
3.1. Laboratórios.....	20
3.2. Animais	20
3.2.1. <i>Seleção dos cães com DMVM</i>	20
3.3. Eletrocardiografia.....	20
3.5. Ecocardiografia.....	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
4.1. Doença Valvar Mitral	23
4.2. Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito.....	26
6. REFERÊNCIAS.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
AE/Ao	Relação átrio esquerdo aorta
AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
Ao	Artéria Aorta
CAVD	Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito
DIV _d	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIV _s	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
DMVM	Degeneração valvar mixomatosa
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecodopplercardiograma
EV	Extrassístole ventricular
FEC%	Fração de encurtamento
FR	Frequência respiratória
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
Pdisp	Dispersão da onda P
Pindex	índice de dispersão da onda P
SRAA	sistema renina angiotensina aldosterona

RESUMO

Palavra-chave: cardiopatia, degeneração mixomatosa, eletrocardiografia.

Estudos sobre a dispersão da onda P (Pdisp) têm sido usados em medicina com o objetivo de prever eventos arrítmicos, infartos e edema pulmonar. Estudos preliminares sobre Pd já realizados em cães com doença mixomatosa da válvula mitral (DMVM) demonstraram tratar-se de índice constante em cães normais, com aplicabilidade nos distúrbios de condução atrial em cães com valvulopatia mitral crônica ou com cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) em cães da raça Boxer. Em suma, a dispersão da onda P avalia, de forma simples, a ativação atrial e com isso pode detectar possíveis gatilhos arritmogênicos. Dessa forma, funciona como indicador da probabilidade de eventos ligados a qualquer arritmia atrial. Não obstante, é um método de baixo custo e não invasivo. Neste estudo, os objetivos incluíram avaliar a dispersão da onda P e verificar sua aplicabilidade como índice preditivo de distúrbios do ritmo cardíaco em cães com DMVM em diferentes classes de insuficiência cardíaca congestiva ou em cães da raça Boxer com CAVD, contribuindo assim com o estudo clínico das respectivas cardiopatias. Para tanto, foram selecionados cães saudáveis e com DMVM respectivamente, os quais passaram por exame físico e foram submetidos às avaliações ecocardiográfica, eletrocardiográfica e radiográfica. Outros dois grupos de cães da raça Boxer saudáveis e com CAVD foram selecionados e passaram pelas mesmas avaliações. A partir dos traçados eletrocardiográficos de 10 derivações, foram determinadas a dispersão da onda P e o índice de dispersão da onda P. Os resultados encontrados indicam alterações no que diz respeito a diferenciar cães saudáveis e doentes pela DMVM, corroborando a literatura que cita ser maior a probabilidade de arritmias em cães nas fases avançadas da referida afecção, da mesma forma, os resultados mostraram que cães com CAVD não apresentam aumentos tanto da dispersão como do índice da onda P que se relacionam com o agravamento ou a fase da enfermidade.

ABSTRACT

Keywords: heart disease, myxomatous degeneration, electrocardiography.

Studies on the dispersion of the P wave (Pd) have been used in medicine with the aim of predicting arrhythmic events, infarcts and pulmonary edema. Preliminary studies on Pd already performed in dogs with mitral valve myxomatous disease (DMVM) have been shown to be a constant index in normal dogs, with applicability in atrial conduction disorders in dogs with chronic mitral valvulopathy or right ventricular arrhythmogenic heart disease in dogs Of the Boxer breed (CAVD). In short, the dispersion of the P wave simply evaluates the atrial activation and with this can detect possible arrhythmogenic triggers. Thus, it acts as an indicator of the probability of events related to any atrial arrhythmia. Nevertheless, it is a low-cost, non-invasive method. In this study, the objectives were to evaluate the P wave dispersion and verify its applicability as predictive index of heart rhythm disorders in dogs with DMVM in different classes of congestive heart failure or in Boxer dogs with CAVD, thus contributing to the clinical study Of the respective cardiopathies. For this, healthy dogs and DMVM were selected, which were submitted to physical examination and were submitted to echocardiographic, electrocardiographic and radiographic evaluations. Two other groups of healthy Boxer dogs with CAVD were selected and underwent the same evaluations. From the 10-lead electrocardiographic tracings, the P-wave dispersion and the P-wave dispersion index were determined. The results indicate changes in differentiating healthy and diseased dogs by DMVM, corroborating the literature that claims to be larger The likelihood of arrhythmias in dogs in the advanced stages of this condition, likewise, the results showed that dogs with CMVD do not show increases in both the dispersion and the P wave index that relate to the aggravation or the phase of the disease.

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Dispersão da Onda P

O tecido atrial distendido devido à regurgitação crônica da válvula mitral ou tricúspide pode desencadear arritmias supraventriculares, dentre elas as de origem atrial e juncional (BIANCA et al., 2005). Nesses casos, diagnosticam-se mais comumente as extras sístoles supraventriculares (ou complexos supraventriculares prematuros) e a taquicardia supraventricular (DILAVÉRIS et al 1999). Arritmias ventriculares também são reconhecidamente importantes nos cães com Degeneração Mixomatosa da Valvula Mitral (DMVM) (NAVARRETE, 2013). Os mecanismos propostos para ectopia ventricular incluem estimulação mecânica do endocárdio por prolapso valvar, tração cordal por movimento redundante dos folhetos, dilatação ventricular e estiramento com aumento da tensão da parede miocárdica (CROSARA, 2010).

O estudo da dispersão da onda P foi concebido inicialmente com o intuito de avaliar, de forma simples, a ativação atrial em seres humanos. Dessa forma, almejava-se detectar possíveis gatilhos arritmogênicos e a probabilidade de eventos ligados a quaisquer arritmias atriais. Trata-se de um método não invasivo, de baixo custo (LIU et al 1998; DILAVÉRIS et al., 1999). A partir de traçados eletrocardiográficos de superfície, a dispersão da P é calculada como a diferença entre a maior e a menor duração da onda P mensuradas em todas derivações. Esse dado mostra maior ou menor fragmentação do átrio e da sua microarquitetura e, principalmente, a uniformidade da propagação do impulso elétrico (SPACH et al., 1971).

Quando proposta inicialmente, os principais focos dessa metodologia foram pacientes com distúrbio interatriais que culminavam em fibrilação atrial (KUMAGAI et al., 1991). Desde então, a dispersão da onda P em seres humanos vem evoluindo e se mostrando um bom indicador de aumentos de pré-carga e tamanho atrial, assim como fator prognóstico para possíveis arritmias, mostrando sensibilidade para documentar doença cardíacas e até mesmo afecções que atingem indiretamente o coração. Em cães, embora os estudos ainda sejam incipientes, a dispersão de P parece promissora para detecção de arritmias supraventriculares proporcionando

detecção precoce e melhora na qualidade de vida dos animais. (NOSZCZYK-NOAWA et al., 2011).

1.2. Doença Valvar Mitral

A degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM) ou endocardiose valvar mitral é a enfermidade cardíaca de maior prevalência em cães. A incidência da DMVM aumenta com a idade e tem sido relatada com maior frequência em cães machos, de raças de pequeno porte e miniaturas, tais como Poodle e miniatura, Schnauzer miniatura, Chihuahua, Pinscher, Fox Terrier, Boston Terrier, Cocker Spaniel Inglês e Americano, Whippet e Cavalier King Charles Spaniel (BUCHANAN, 1977; PEDERSEN et al., 1996; HAGGSTROM et al., 1997).

A etiologia para DMVM na maioria dos casos continua desconhecida, mas a existência de uma base genética hereditária foi comprovada em cães da raça Cavalier King Charles Spaniel em todas as idades (HAGGSTROM et al. 1992; BEARDOW & BUCHANAN 1993).

Apesar da DMVM ser ainda considerada de natureza não inflamatória e sua etiopatogenia ser complexa e não totalmente compreendida, especula-se sobre a participação dos mediadores inflamatórios no desenvolvimento da cardiopatia citada (RUSH et al., 2006). Pesquisas já destacaram, por exemplo, o papel das citocinas inflamatórias, serotonina e fator de transformação do crescimento beta, os quais, acredita-se, são importantes contribuintes na fisiopatologia da enfermidade (OYAMA et al., 2008)

Dentre as válvulas acometidas pela DMVM a válvula mitral é a mais afetada, apresentando-se espessada, nodulada e com encurtamento dos folhetos valvares. As lesões iniciam-se nos bordos livres dos folhetos, evoluindo em direção à base, podendo alcançar as cordoalhas tendíneas e músculos papilares (KITTLESON, 1998; MUCHA, 2003; BORGARELLI et al, 2004). Quando os folhetos da valva mitral se tornam espessados ocorre falha na oclusão do aparato valvar durante a contração ventricular e nota-se fluxo retrógrado de sangue dos ventrículos para os átrios. (BORGARELLI et al, 2004)

A regurgitação é a principal característica da doença e resulta em aumento do átrio esquerdo, congestão e estase sanguínea nas veias pulmonares. São tais consequências que desencadeiam o quadro clínico de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (ATKINS et al 2007, BORGARELLI et al 2004). O processo tem origem nas alterações cardiovasculares relacionadas à mudança de pressão arterial e volume, as quais ativam mecanismos compensatórios. A queda do fluxo do sangue pela aorta e a regurgitação pelos átrios produzem baixa de débito cardíaco e queda momentânea da pressão arterial sistêmica, desencadeando resposta reflexa simpática, levando aos aumentos do inotropismo e da frequência cardíaca, bem como vasoconstrição periférica no sentido de compensar e manter a pressão arterial sistêmica (MUCHA, 2001).

Nos estágios iniciais da doença, o alongamento das cordoalha e flacidez tecido valvar, produzem um prolapso da válvula mitral sem regurgitação. Posteriormente, o processo evolui com a falha de coaptação dos folhetos e a regurgitação de sangue do ventrículo para o átrio irá produzir os sinais mais importantes da DMVM (MUCHA, 2001). Cães com doença moderada ou leve não apresentam sinais clínicos acentuados quando comparados aos que possuem doença crônica e avançada. (ATKINS et al. 2007; BORGARELLI et al. 2008).

A estimulação simpática é o primeiro mecanismo ativado quando há queda do débito cardíaco seguido por estimulação tardia do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e a liberação de vasopressina (KITTLESON, 1998). A angiotensina II, por sua vez, é um peptídeo mitogênico com intensa propriedade vasoconstritora. É produzida sistêmica e localmente no coração, pulmões, rins e endotélio como resultado da presença da enzima conversora de angiotensina (ECA). Quando demasiadamente ativado, o SRAA promove aumento do trabalho cardíaco pelo aumento da pós-carga, demandando maior quantidade de oxigênio pelo músculo cardíaco. Essa situação causa microinfartos intramurais, morte celular e também está relacionada ao desenvolvimento dos sinais clínicos de ICC (KITTLESON, 1998). Ademais, os efeitos da angiotensina II também incluem aumento do depósito de colágeno tipo III no interstício, causando atrofia de miócitos, apoptose, fibrose intersticial, remodelamento cardíaco e vascular. Não obstante, também há estímulo para secreção de aldosterona, a qual desempenha importante papel no remodelamento cardíaco, pois ativa o RNA mensageiro de fibroblastos, promovendo

sua proliferação e incrementando a deposição de colágeno no tecido. Essas alterações diminuem a complacência dos ventrículos e do leito arterial, interferindo no enchimento ventricular e reduzindo a complacência arterial. A aldosterona também exerce ação na mucosa entérica, favorecendo maior retenção de sódio.

O resultado final da ativação dos mecanismos compensatórios está diretamente relacionado ao aparecimento dos sinais clínicos, os quais incluem tosse, intolerância ao exercício, dispnéia, efusão pleural, ascite e edema de membros e edema pulmonar. A taquicardia, a vasoconstrição periférica e a retenção de íons sódio e água, ao agirem cronicamente, também contribuem para a progressão dos sinais clínicos observados nos pacientes com ICC (CAMACHO, 1996).

1.3. Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença miocárdica de origem genética e de caráter hereditário, autossômica dominante, com penetrância incompleta, ou seja, nem todos os indivíduos apresentando mesmo genótipo apresentarão a mesma manifestação clínica (MACRAE et al., 2006; MEURS, 2010). Cães homozigotos para a doença desenvolvem a forma mais grave, com arritmias ventriculares (EV) estatisticamente superior aos heterozigotos e obrigatoriamente deveriam ser retirados da reprodução (MEURS, 2010).

A etiologia da CAVD ainda não é bem definida, entretanto acredita-se que defeitos genéticos promovam alterações na formação das proteínas desmossômicas, causando adesão celular insuficiente, distensão e morte dos cardiomiócitos. Nos últimos anos, o conhecimento acerca da genética dessa cardiomiopatia passou por grande evolução e demonstraram substancial heterogeneidade genética e pelo menos *nove* loci independentes foram identificados (MACRAE et al., 2006).

Mutações específicas têm sido identificadas nos genes das proteínas de ligação desmoplaquina, placoglobina e nos genes de receptores cardíacos rianodina (RyR2), principal canal intracelular cardíaco de liberação de cálcio (INDIK & MARCUS, 2003; MACRAE et al., 2006; OYAMA et al., 2008). Proteínas de ligação com função prejudicada, sob condições de estresse, são consideradas como fator predisponente para o deslocamento e morte dos cardiomiócitos com subsequente infiltração fibroadiposa (MACRAE et al., 2006).

A disfunção do ventrículo direito (VD) durante a CAVD é caracterizada por alterações ultra estruturais nos cardiomiócitos que modificam a atividade elétrica e mecânica da célula e pela substituição dos cardiomiócitos por tecido fibroadiposo, o qual representa um substrato anatômico desencadeador de arritmias ventriculares por interromper atividade elétrica das fibras miocárdicas.

Em 1983, Harpster descreveu primariamente a CAVD em cães da raça Boxer como uma doença miocárdica com pouco ou nenhum remodelamento ventricular, sem a ocorrência de fibrilação atrial, mas que culminava em morte súbita. Dessa forma, a enfermidade foi caracterizada como uma doença miocárdica degenerativa, hereditária e com extensas alterações histopatológicas, como atrofia de miócitos e infiltração fibrogordurosa na musculatura ventricular direita (HARPSTER, 1991).

Em 2004, Basso et al demonstraram que há fortes semelhanças clínicas e patológicas da doença dos Boxers com a CAVD observada em seres humanos, e os autores concluíram que esta raça poderia ser um promissor modelo natural no estudo dos diversos aspectos da CAVD humana.

É frequente que as alterações acometam mormente o VD e em outras vezes a região septal ventricular e também a parede do ventrículo esquerdo, afetando principalmente o epicárdio, mas parte do miocárdio também pode ser afetada com exceção da região do endocárdio (INDIK & MARCUS, 2003). Áreas de miocardite, com infiltrados linfocíticos focais ou multifocais, associado a apoptose dos cardiomiócitos também são achados comuns na avaliação histológica destes cães, o que sugere a perda celular na CAVD também mediada pela apoptose (BASSO *et al*, 2004).

O tecido fibroadiposo infiltrado em áreas miocárdicas acarreta instabilidade eletrofisiológica, constituindo-se num substrato para o desenvolvimento de circuitos elétricos reentrantes (KIÈS *et al*, 2006). Em seres humanos com CAVD, foi demonstrado que há inervação miocárdica simpática anormal com reduzida densidade de receptores beta-adrenérgicos pós-sinápticos. Assim, a estimulação adrenérgica pode aumentar a propensão a arritmias ventriculares ou até mesmo induzi-las diretamente (WICHTER *et al*, 2000; KIÈS *et al*, 2006). Extrapolando estes dados para a espécie canina, foi demonstrado que pacientes com cardiomiopatia dilatada poderiam apresentar estimulação adrenérgica em razão da degeneração dos

neurônios ganglionares atriais parassimpáticos, conseqüentemente a um quadro parassimpatotrófico (CAMACHO et al, 1996).

Harpster *et al.*, (1991) propuseram três formas clínicas da doença. Cães da categoria I são assintomáticos e apresentam pequeno número de arritmias ventriculares na rotina. Por sua vez, cães da categoria II apresentam sinais clínicos de síncope e cansaço fácil, principalmente durante exercícios ou em momentos de excitação e estão associados à presença de EV monomórficas e com morfologia semelhante à dos complexos de bloqueio de ramo esquerdo, demonstrando sua origem no ventrículo direito. Por fim, a categoria III é a forma menos frequente com sinais de insuficiência cardíaca congestiva, tais como dispnéia, tosse, intolerância ao exercício, efusões e síncope. Ocorrem nessa fase disfunção sistólica biventricular, taquiarritmias ventriculares e algumas vezes taquiarritmias supraventriculares, do tipo fibrilação atrial. Ainda não está definido, mas tudo indica que as três formas representam uma continuidade entre elas, apesar de outras vezes parecer que são diferentes expressões de manifestações genéticas distintas.

Segundo Palermo *et al.*, em 2011, uma nova nomenclatura para estas categorias foi proposta de forma a manter os mesmos critérios de classificação. Assim, foram classificadas como oculta, evidente e na forma de disfunção miocárdica. Outrossim, dada a penetrância genética variável da cardiopatia, as manifestações clínicas podem ser distintas. Os cães afetados por qualquer das três formas apresentam risco de morte súbita devido à presença das taquiarritmias ventriculares (BOUJON & AMBERGER., 2003; MEURS., 2004).

Em cães, ainda não há definição de critérios diagnósticos estritos. Atualmente, se faz por uma combinação subjetiva de fatores, como ocorrência familiar, manifestações clínicas condizentes, presença de frequentes arritmias ventriculares e alterações histológicas dos animais na necropsia (MEURS, 2004, PALERMO *et al.*, 2011, MEURS *et al.*, 2014). Em cães da raça Boxer com CAVD, é comum encontrar ectopia ventricular oriunda de VD na eletrocardiografia. Entretanto, dada a natureza intermitente das arritmias ventriculares, é possível em outras vezes durante a eletrocardiografia convencional não encontrar arritmias ventriculares (MEURS, 2004). Portanto, recomenda-se o uso da eletrocardiografia contínua de 24 horas (Holter) como exame padrão para auxílio diagnóstico (SPIER & MEURS, 2004).

A eletrocardiografia ambulatorial ou Holter pode avaliar a presença de complexos ventriculares prematuros, e é parte importante do diagnóstico e acompanhamento da CAVD, devido à sua maior sensibilidade de detectar arritmias intermitentes em comparação à eletrocardiografia convencional. Permite também avaliar não somente a frequência das arritmias ventriculares, mas também a sua complexidade (polimorfismo, duplicidade, ocorrência em bigeminismo, trigeminismo ou em taquicardia). Ainda, permite avaliar a terapia antiarrítmica estabelecida, quanto à sua segurança, eficácia ou eventual efeito pró-arrítmico associado à medicação (MEURS, 2004; SPIER & MEURS, 2004).

Em cães Boxers, a ecocardiografia convencional ainda é de uso limitado para detecção da CAVD, já que a maioria dos animais acometidos pode apresentar parâmetros normais em relação à função e tamanho ventricular. Em um estudo, demonstrou-se que a função sistólica global do VD, pela avaliação na ecocardiografia convencional a partir das mensurações de período de pré-ejeção, tempo de ejeção e índice de *performance* do miocárdio, não estava alterada em cães com CAVD. Esses dados sugerem que esta disfunção, portanto, só seja detectada em pacientes com apresentações mais graves da doença (BAUMWART & MEURS, 2008).

2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como escopo avaliar a dispersão da onda P, obtida a partir de traçados eletrocardiográficos de 10 derivações, em cães com DMVM e em cães da raça Boxer com CAVD. Como objetivos secundários, investigou-se se o comportamento da dispersão de P varia à medida que progride a DMVM ou com agravamento da CAVD, se há correlação com os indicadores ecocardiográficos de morfologia e função cardíaca e se o número de arritmias documentadas pelo exame de eletrocardiografia Holter possui correlação com a magnitude da dispersão de P.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Laboratórios

As atividades experimentais foram realizadas nos Laboratórios de Cardiologia e de Radiologia do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” (HVGLN) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista – UNESP – *campus* de Jaboticabal – SP.

3.2. Animais

Os animais selecionados para as pesquisas foram recrutados a partir da casuística do Serviço de Cardiologia e do Serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da FCAV/UNESP, *campus* de Jaboticabal, após aprovação pelo comitê de ética institucional.

3.2.1. Seleção dos cães com DMVM

Para a realização do estudo, foram empregados cães adultos, machos ou fêmeas, portadores de DMVM diagnosticada por meio de exame físico e ecocardiografia. Oportunamente os animais foram subdivididos em três grupos, conforme o estágio evolutivo da enfermidade (B1, B2 e C). Foram considerados critérios de exclusão a constatação de outras doenças cardíacas ou o uso de medicações. Outros cinco cães saudáveis de 2 anos de idade, foram selecionados para servir como controle.

3.2.2. Seleção dos cães com CAVD

Para a realização do estudo, foram empregados cães da raça Boxer, adultos, acima de cinco anos, machos e fêmeas, portadores de CAVD diagnosticada por meio de exame físico, eletrocardiografia Holter e ecocardiografia. Além disso, foram selecionados cães Boxer completamente saudáveis para servir como controle.

3.3. Eletrocardiografia

Foram registrados traçados eletrocardiográficos nas derivações bipolares I, II e III, nas derivações unipolares aVL, aVF e aVR, e nas derivações precordiais rV2,

V2, V4 e V10. Para tanto, empregou-se eletrocardiógrafo computadorizado¹, calibrado para a velocidade de 50 mm/segundo e sensibilidade equivalente a um centímetro por *milivolte*. Durante os registros, cada cão foi mantido em decúbito lateral direito e conectores foram acoplados nos membros locomotores, conforme descrito anteriormente (TILLEY, 1992).

Para cada uma das 10 derivações registradas, procedeu-se a mensuração da duração da onda P em três ciclos distintos. Foram registradas a menor (P_{\min}) e a maior (P_{\max}) duração da onda P. A dispersão da onda P (P_{disp}) foi calculada como a diferença entre a maior e menor duração de P. Também foi realizado o cálculo do índice de dispersão de P onde foram somada as durações da onda P nas 10 derivações e divididas pelas quantidade das mesmas.

3.4. Eletrocardiografia contínua (*Holter*)

Para a realização da eletrocardiografia *Holter*, os eletrodos foram conectados à pele do animal pós tricotomia, na região torácica, conforme ilustrado na figura 1.

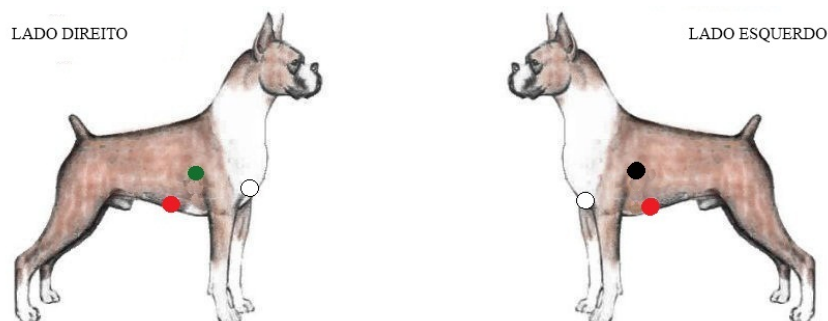


Figura 1: Posicionamento dos eletrodos no animal para registro eletrocardiográfico contínuo de três vias: vermelho (xifóide), branco (manúbrio), preto (hemitórax esquerdo) e verde (hemitórax direito).

Posteriormente, uma fita de esparadrapo foi colocada sobre os eletrodos para garantir maior fixação. O aparelho² foi alojado no bolso dorsal de um colete usado

¹ Modelo de Aquisição de ECG para computador (ECG –PC, versão Windows XP – Tecnologia Eletrônica Brasileira) SIEMENS TRIODOROS 812E, 150KV,500MA, MESS MOVEL

² Gravador Digital CardioFlash+ ® ou Cardiolight ®.

pelo animal durante todo o exame. O exame *Holter* foi realizado no Hospital Veterinário durante 24 horas, sendo fornecidos alimentação, roupa de cama, medicamentos cardiovasculares e implementos particulares de cada paciente por parte dos proprietários. Decorridas 24 horas, o equipamento foi removido e os dados gravados no cartão magnético do aparelho foram analisados em *software* específico³.

Embora tenham sido determinadas diversos parâmetros a partir do exame *Holter*, especificamente para este estudo foram documentados apenas o número de arritmias supraventriculares e o número de arritmias ventriculares.

3.5. Ecocardiografia

O diagnóstico da DMVM foi firmado a partir da avaliação ecocardiográfica. Para a CAVD, o exame ecocardiográfico foi empregado para avaliar a existência de remodelamento morfofuncional. De maneira semelhante, os cães saudáveis também passaram por avaliação ecocardiográfica para descartar quaisquer cardiopatias. Os dados ecocardiográficos registrados serviram, posteriormente, para investigar a existência de correlação entre dispersão da onda P e remodelamento cardíaco. Dentre os parâmetros registrados estavam a relação entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro aórtico (AE/Ao), os diâmetros do ventrículo esquerdo em diástole e sístole indexados pelo diâmetro aórtico (VE_d/Ao , VE_s/Ao), a fração de encurtamento (FEC) e a relação entre as velocidades máximas obtidas durante o enchimento ventricular esquerdo rápido e lento (E/A).

3.6. Análise estatística

Uma vez tabulados, os dados obtidos foram submetidos à análise de normalidade valendo-se do teste Shapiro-Wilk. A investigar a existência ou não de diferenças entre os animais conforme o grupo, parâmetros com distribuição normal foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA) seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados com distribuição não paramétricas foram avaliados por Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn. A correlação entre dados oriundos da dispersão da onda P e os parâmetros advindos da análise

³ Cardiosmart© 2006 - Cardio Sistemas - Versão 5.0.382.51.

ecocardiográfica ou Holter foi feita pelo teste de Spearman. Todas as análises foram realizadas empregando-se o *software* Graphpad Prism v.5.0, sendo considerado significativas as diferenças onde $P < 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Doença Valvar Mitral

Foram selecionados 35 cães portadores de DMVM e cinco cães saudáveis. A tabela 1 traz as características clínicas, ecocardiográficas e do exame Holter foram realizados nesses animais, bem como a comparação dos respectivos parâmetros entre grupos. Os resultados mostram a evolução do remodelamento morfofuncional que acompanha a progressão da DMVM. No tocante à relação AE/Ao e ao VEd/Ao, há diferença entre os grupos controle, B1 e B2 e os cães em estágio C. Por outro lado, os parâmetros VEs/Ao e FEC mostraram-se diferentes entre grupos controle e B1 e animais em estágio C, ao passo que cães em estágio B2 foram semelhantes ao controle, B1 e C. A função diastólica foi avaliada por meio do parâmetro E/A, o qual divergiu entre controle e animais em estágio B2 e C, o que corrobora outros estudos funcionais já conduzidos na referida valvulopatia em cães (Pereira et al. 2005, Oyama., 2008; Atkins et al., 2007).

Os resultados alusivos ao menor e maior valor da duração da onda P, dispersão da onda P e índice de dispersão da onda P obtidos nos cães saudáveis (controle) e cães com DMVM estão representados na Tabela 2. A maior duração (P_{max}) da onda P e índice de dispersão da onda P (P_{index}) foram diferentes entre cães saudáveis e animais com DMVM, apontando para existência de substrato arritmogênico atrial na doença valvar, conforme já documentado anteriormente em outra pesquisa (Noszczyk-Nowak et al., 2011). Apesar da inexistência de diferença entre a dispersão de P calculada para os grupos controle e DMVM, é nítido que cães com DMVM apresentam maior mediana e amplitude de valores comparativamente aos saudáveis (figura 2). Quando os animais com DMVM foram subdivididos segundo o estágio da enfermidade, foi possível constatar diferenças nos mesmos parâmetros. A maior duração de P e P index diferiu entre os animais saudáveis e os cães com remodelamento miocárdico (estágios B2 e C). De modo semelhante, também foi constatada diferença entre o grupo controle e animais com DMVM em estágios B2 e

C, fato que sugere distúrbios atriais ligados à descontinuidade elétrica dos átrios e mudança de padrão de condução elétrica (Ho-Ming-Su et al 2012). Os resultados dessas duas últimas análises encontram-se detalhados na tabela 2.

A existência de correlações entre dispersão da onda P, índice de dispersão da onda P e os parâmetros ecocardiográficos e o número de arritmias supraventriculares e ventriculares também foram averiguadas (tabela 3). Houve correlação significativa entre P_{disp} e P_{index} e o número de arritmias supraventriculares documentadas no exame Holter de 24 horas, o que corrobora estudos médicos que apontam para o aumento da P_{disp} como indicador da maior probabilidade de arritmias supraventriculares, dentre as quais destaca-se a fibrilação atrial. (Dilaveris et al., 1999).

Tabela 1 – Médias (\pm desvio padrão) ou medianas (interquartis 25/75) dos dados basais dos cães saudáveis ou com DMVM selecionados para o estudo.

	Controle	Estágio			P
		B1	B2	C	
Pacientes	n=5 4 machos 1 fêmea	n=11 4 machos 7 fêmeas	n=9 3 machos 6 fêmeas	n=15 7 machos 8 fêmeas	-
Idade (anos)	1,0 \pm 0,0 ^A	8,7 \pm 2,9 ^B	10,1 \pm 2,1 ^{BC}	11,4 \pm 2,3 ^C	<0,0001
Peso* (kg)	11,0 (10,0-11,5) ^{AB}	15,6 (7,5-18,2) ^A	5,3 (4,3-9,3) ^B	7,5 (6,5-10,2) ^{AB}	0,0057
Raças	5 Beagle	9 SRD, 1 Cavalier, 1 Poodle	5 SRD, 2 Pinscher, 1 Poodle, 1 Beagle	7 SRD, 4 Pinscher, 3 Poodle, 1 Teckel	-
AE/Ao	1,3 \pm 0,1 ^A	1,3 \pm 0,1 ^A	1,6 \pm 0,2 ^A	2,2 \pm 0,5 ^B	<0,0001
VEd/Ao	1,8 \pm 0,3 ^A	1,8 \pm 0,2 ^A	1,9 \pm 0,3 ^A	2,5 \pm 0,5 ^B	<0,0001
VEs/Ao	1,1 \pm 0,1 ^A	1,1 \pm 0,1 ^A	1,2 \pm 0,2 ^{AB}	1,4 \pm 0,3 ^B	0,0466
FEC (%)	35,2 \pm 8,2 ^A	35,0 \pm 4,9 ^A	41,1 \pm 5,4 ^{AB}	43,9 \pm 6,2 ^B	0,0011
E/A*	2,0 (1,7-2,8) ^A	1,5 (1,3-1,8) ^{AB}	1,2 (1,1-1,4) ^B	1,4 (1,0-1,5) ^B	0,0043
# Arritmias Supraventriculares	0 (0-0) ^A	0 (0-2000) ^A	0 (0-0) ^A	7 (1-430) ^B	0,0002
# Arritmias Ventriculares	0 (0-0) ^A	1 (0-19) ^{AB}	1,5 (0,2-17,5) ^{AB}	5,0 (1-138) ^B	0,0278

AE/Ao: relação entre diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro aórtico; VEd/Ao: diâmetro interno do ventrículo esquerdo ao final da diástole, indexado pelo diâmetro aórtico; VEs/Ao: diâmetro interno do ventrículo esquerdo ao final da sístole, indexado pelo diâmetro aórtico; FEC: fração de encurtamento; E/A: relação entre as velocidades máximas obtidas durante o enchimento ventricular esquerdo rápido e lento. Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas. * Dados não paramétricos.

Tabela 2 – Médias (\pm desvio padrão) ou medianas (interquartis 25/75) das variáveis ligadas à dispersão de P em cães com doença mixomatosa da valva mitral.

	Controle	Estágio			P
		B1	B2	C	
P_{min}*	43,0 (40,0-53,5)	46,0 (43,0-51,0)	49,0 (42,0-54,0)	47,5 (43,5-51,5)	0,5600

P_{max}	$51,8 \pm 6,1^A$	$60,1 \pm 8,4^{AB}$	$64,6 \pm 9,4^B$	$65,9 \pm 7,2^B$	0,0093
P_{disp}^*	10,0 (6,5-17,0)	13,5 (11,2-19,2)	18,0 (15,0-29,0)	20,0 (16,0-25,0)	0,0856
P_{index}	$47,7 \pm 4,8^A$	$54,9 \pm 5,2^{AB}$	$55,7 \pm 5,4^B$	$56,4 \pm 5,6^B$	0,0339

P_{min} : valor mínimo da onda P; P_{max} : valor máximo da onda P; P_{disp} : dispersão da onda P; P_{index} : índice de dispersão da onda P. Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas. *Dados não paramétricos.

Tabela 3 – Correlações entre dispersão de P e índice de dispersão de P e os parâmetros ecocardiográficos morfométricos e funcionais e o número total de arritmias supraventriculares e ventriculares documentados no registro Holter.

	P_{disp}		P_{index}	
	R	P	R	P
AE/Ao	0,1533	0,3514	0,0114	0,9449
VEd/Ao	0,1449	0,3787	0,0575	0,7281
VEs/Ao	0,2237	0,1710	0,0864	0,6011
FEC (%)	-0,1105	0,5030	-0,1407	0,3930
E/A*	0,0343	0,8357	-0,0011	0,9946
# Arritmias Supraventriculares	0,3699	0,0205	0,3220	0,0456
# Arritmias Ventriculares	0,0596	0,7187	0,2031	0,2150

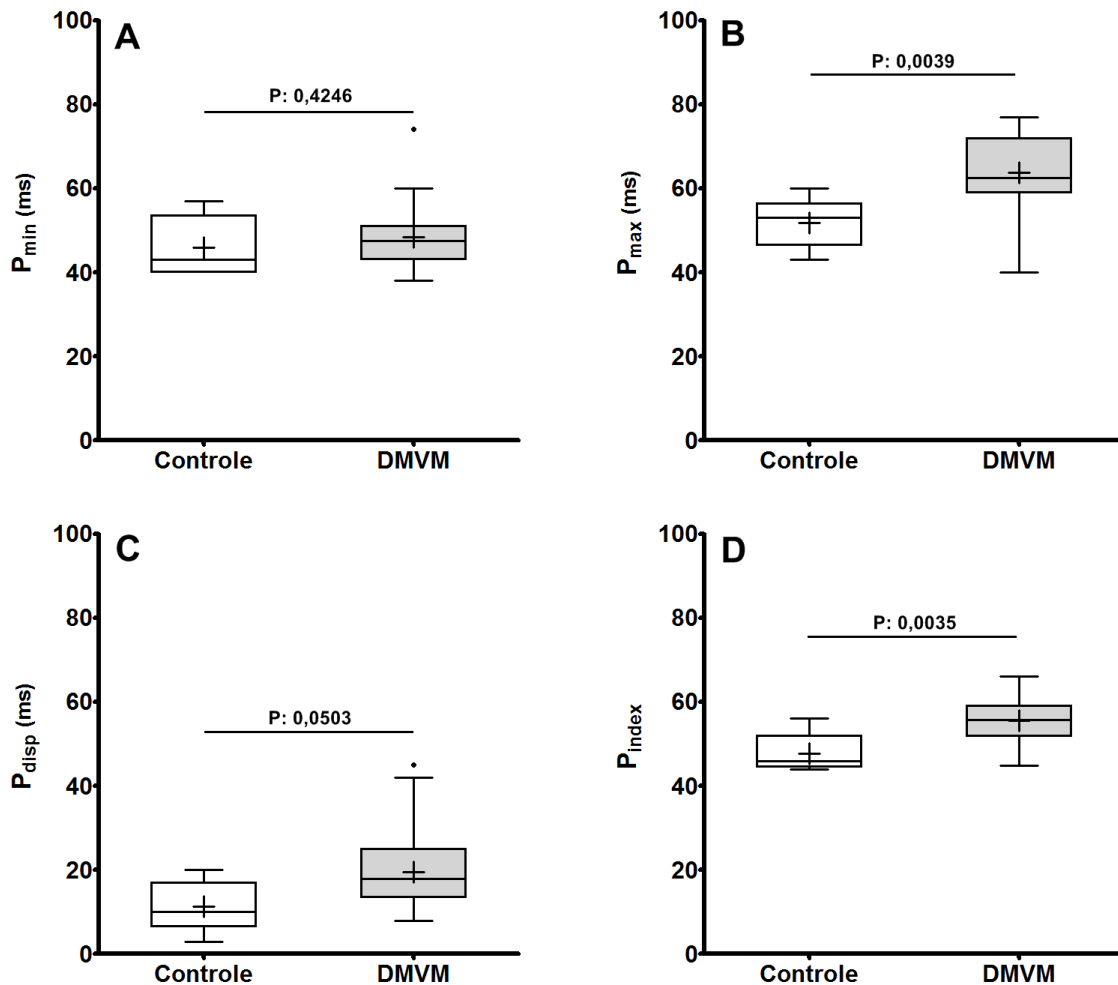


Figura 2 – *Box-plots* que retratam (A) a duração mínima da onda P, (B) duração máxima da onda P, (C) dispersão da onda P e (D) índice de dispersão da onda P em cães saudáveis (controle) ou com doença mixomatosa da valva mitral. Os pontos fora do intervalo amostral representam *outliers* e o sinal nos *plots* “+” representa média de cada grupo.

4.2. Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

Na Tabela 4 estão arrolados os dados no que diz respeito às características clínicas dos cães selecionados para esta etapa do estudo. Ao todo, foram recrutados dezesseis cães nove doentes e sete saudáveis da raça Boxer, sendo nove deles saudáveis e outros sete portadores de CAVD, a qual foi diagnosticada a partir do exame eletrocardiográfico de 24 horas (holter). Nessa avaliação, todos animais com CAVD apresentaram mais que 300 arritmias ventriculares, inserindo-se dentro do critério listado por Meurs (2010), e contrastando significativamente com os cães saudáveis. No entanto, quando comparadas as características ecocardiográficas que avaliam morfologia e função, não houve quaisquer diferenças entre saudáveis e enfermos. Embora trata-se de afecção miocárdica, nem todos os cães com CAVD apresentam o fenótipo que resulta em alterações morfológicas e funcionais. Esta é, sem dúvida, uma limitação deste estudo, pois o cenário clínico dos pacientes com CAVD que apresentam arritmias e disfunção miocárdica pode ser agravado.

Ao comparar os resultados das variáveis ligadas à dispersão de P nos dois grupos estudados (tabela 5, figura 3), há semelhança tanto nas durações mínima e máxima da onda P quanto na (P_{disp}) e (P_{index}). Novamente, como o grupo de cães com CAVD não apresentava remodelamento à luz da ecocardiografia, é possível que esta limitação tenha impactada a sensibilidade da técnica aqui estudada em documentar alterações na dinâmica elétrica atrial.

Para aprofundar o entendimento dos resultados, também foram comparados apenas os cães com CAVD, separando-os em consonância com a presença ou ausência de sinais clínicos, tais como síncope e intolerância ao exercício. Novamente não houve diferença nos resultados obtidos (tabela 6), de modo que a técnica aqui investigada não parece ser propícia como critério preditor do desenvolvimento de

sinais clínicos atribuídos CAVD, ao menos quando são avaliados cães sem anormalidades morfofuncionais do miocárdio.

Por fim, a avaliação das correlações entre as variáveis ligadas à dispersão de P os parâmetros ecocardiográficos obtidos nos cães com CAVD também não foi significativa (tabela 7), fato que condiz com a inexistência de diferenças na comparação dos parâmetros ecocardiográficos dos cães saudáveis e doentes.

Tabela 4 – Médias (\pm desvio padrão) ou medianas (interquartis 25/75) dos dados basais dos cães da raça Boxer saudáveis ou com cardiomiopatia arritmogênica arrolados no estudo.

	Saudáveis	CAVD	P
Pacientes	9	7	-
Idade (anos)	7,1 \pm 2,6	8,6 \pm 2,5	0,2788
Peso (kg)	30,2 \pm 5,0	32,9 \pm 9,0	0,4439
Sexo	4 Machos 5 Fêmeas	4 Machos 3 Fêmeas	1,0000 [†]
AE/Ao	1,52 \pm 0,22	1,46 \pm 0,14	0,5464
VEd	41,24 \pm 5,06	37,95 \pm 6,05	0,2731
VEs*	23,20 (23,00 - 25,75)	22,85 (18,68 - 26,58)	0,3072
FEC	40,80 \pm 9,66	38,64 \pm 7,30	0,8639
E/A	1,30 \pm 0,10	1,16 \pm 0,40	0,3178
# Arritmias Ventriculares*	19 (2 - 65)	1000 (555 - 19253)	0,0002

*Dados não paramétricos. [†] Teste exato de Fisher.

Tabela 5 – Médias (\pm desvio padrão) das variáveis ligadas à dispersão de P em cães da raça Boxer saudáveis (n=9) ou com cardiomiopatia arritmogênica (n=7).

	Saudáveis	CAVD	P
P_{min}	42,4 \pm 5,5	48,4 \pm 7,2	0,1145
P_{max}	74,0 \pm 8,5	77,3 \pm 8,5	0,5549
P_{disp}	32,0 \pm 9,2	28,9 \pm 8,7	0,6318
P_{index}	58,0 \pm 8,6	62,5 \pm 6,6	0,3510

P_{min}: valor mínimo da onda P; P_{max}: valor máximo da onda P; P_{disp}: dispersão da onda P; P_{index}: índice de dispersão da onda P.

Tabela 6 – Médias (\pm desvio padrão) das variáveis ligadas à dispersão de P em cães da raça Boxer cardiomiopatia arritmogênica assintomática (n=3) ou sintomática (n=4).

	CAVD assintomática	CAVD sintomática	P
P_{min}	45,3 \pm 6,8	50,7 \pm 7,4	0,3683
P_{max}	79,0 \pm 10,6	76,0 \pm 8,0	0,6854
P_{disp}	33,7 \pm 9,5	25,2 \pm 7,1	0,2351
P_{index}	61,5 \pm 7,2	63,2 \pm 7,3	0,7748

P_{min}: valor mínimo da onda P; P_{max}: valor máximo da onda P; P_{disp}: dispersão da onda P; P_{index}: índice de dispersão da onda P.

Tabela 7 – Correlações entre dispersão de P e índice de dispersão de P e os parâmetros ecocardiográficos morfométricos e funcionais e o número total de arritmias supraventriculares e ventriculares documentados no registro Holter de cães da raça Boxer com cardiomiopatia arritmogênica (n=7).

	P_{disp}		P_{index}	
	R	P	R	P
AE/Ao	0,1936	0,7133	-0,2855	0,5834
VEd	-0,6942	0,1260	0,1066	0,8407
VEs	-0,5542	0,2539	-0,2388	0,6486
FEC	-0,1423	0,7880	0,5055	0,3063
E/A	-0,4589	0,3600	0,1037	0,8450
# Arritmias Ventriculares	-0,3857	0,3929	0,2687	0,5601

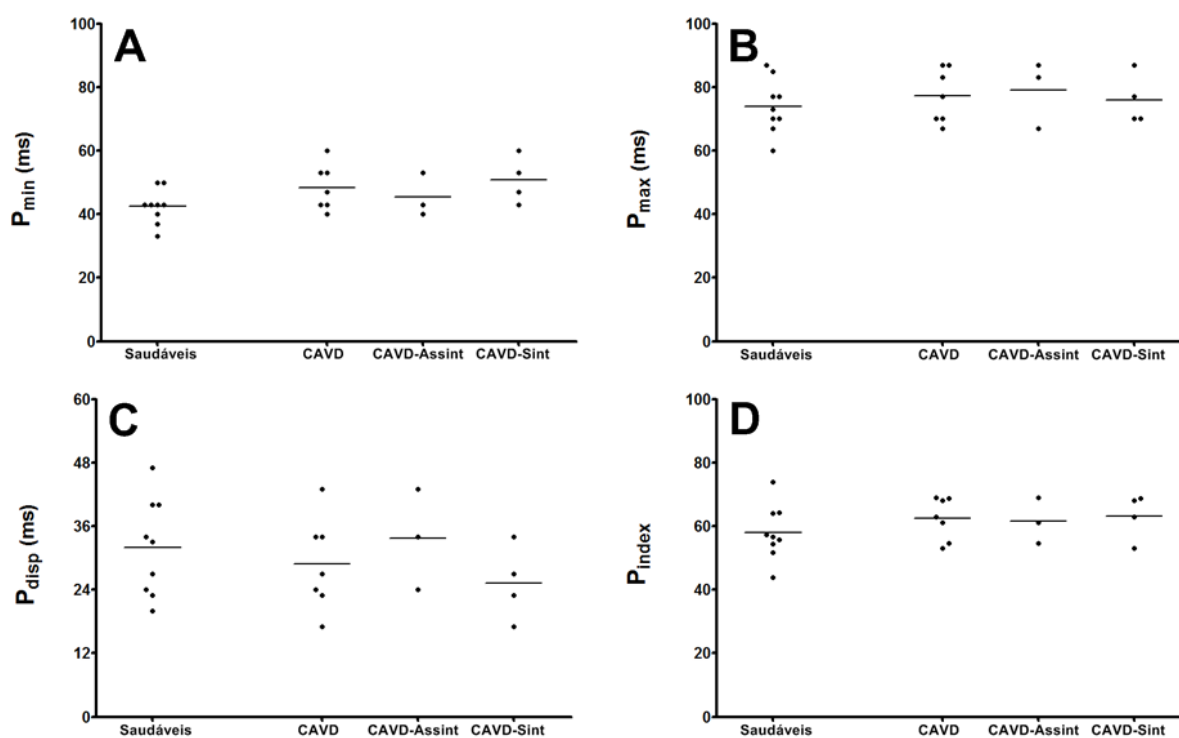


Figura 3 – Médias e valores individuais da (A) duração mínima da onda P, (B) duração máxima da onda P, (C) dispersão da onda P e (D) índice de dispersão da onda P em cães da raça Boxer saudáveis (controle) ou com CAVD. Para a população de cães enfermos, também estão representadas as subdivisões segundo a existência ou inexistência de sinais clínicos.

5. CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia empregada, a análise dos resultados obtidos permite concluir que:

- 1) Tanto a duração máxima da onda P quanto o índice de dispersão de P são maiores em cães com DMVM comparativamente aos cães saudáveis. Ademais, nota-se tendência de aumento da dispersão de P nos cães com DMVM frente aos saudáveis, a despeito da inexistência de diferença estatística entre os grupos;
- 2) Nenhum dos parâmetros ligados à dispersão de P (P_{disp} , P_{index}) foi capaz de diferenciar cães da raça Boxer saudáveis daqueles acometidos por CAVD;
- 3) Nenhum dos parâmetros ligados à dispersão de P foi capaz de categorizar cães da raça Boxer com a CAVD segundo a existência ou inexistência de sinais clínicos atribuídos às arritmias ventriculares.

6. REFERÊNCIAS

ATKINS, C. E. et al. **Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 231, n. 7, p. 1061-1069, 2007.

AZAOUAGH, A.; CHURZIDSE, S.; KONORZA, T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. **Clinical Research in Cardiology**, Heidelberg, v. 100, n. 5, p. 383–394, 2011.

BAKER, D.; ELLIOT, D. Nutritional management of early cardiac disease: ACT with SPEED. **Veterinary Focus**, Boulogne Billancourt, v. 18, n. 3, p. 32-35, 2008.

BASSO, C. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease. **Circulation**, Philadelphia, v. 109, n. 9, p. 1180-1185, 2004.

[BAUMWART, R. D.](#); [MEURS, K. M.](#) An index of myocardial performance applied to the right ventricle of Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

American Journal of Veterinary Research, Schaumburg, v. 69, n. 8, p. 1029-1033, 2008.

BEARDOW, A.; BUCHANAN, J. Chronic mitral valvedisease in Cavalier King Charles Spaniels: 95cases (1987-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 203, p. 1023-1029, 1993.

BORGARELLI, M. et al. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal Veterinary Cardiology**, Schaumburg, v. 6, n. 2, p. 27–34, 2004.

BIANCA, J. J. M.; BRUNDEL, P. M.; RIVARD, L.; NATTEL, S. Corrigendum to “The pathology of atrial fibrillation in dogs”. **Journal of Veterinary Cardiology**, Amsterdam, v. 8, n. 2, p. 121-129, 2005.

BUCHANAN, J. W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Advances in Veterinary Science**, Maryland Heights, v. 21, p. 57-106, 1977.

BUCHANAN, J. W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 206, n. 2, p. 194-199, 1995.

CAMACHO, A. A. **Estudo clínico, caracterização morfométrica e quantitativa dos neurônios ganglionares atriais da faixa intercaval de cães com miocardiopatia dilatada congestiva idiopática**. 1996. 56 f. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 1996.

CROSARA, S.; BORGARELLI, M.; PEREGO, M.; HAGGTROM, J.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**, Chichester, v. 88, n. 10, p. 386-302, 2010.

DILAVERIS, P. E.; ANDRIKOPOULOS, G. K.; METAXAS, G.; RICHTER, D. J.; VGEROPOULOU, C. K.; ANDROULAKIS, A. M.; GIALAFOS, J. E. Effects of ischemia on P wave dispersion and maximum P wave duration during spontaneous anginal episodes. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, Hoboken, v. 22, n. 11, p. 1640-1647, 1999.

FÉLIX, A. S.; ALCANTARA, M. L.; SICILIANO, A. P. R. et al. Strain 2D como índice promissor para a avaliação da função sistólica do ventrículo direito. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 18-25, 2010.

HAGGSTROM, J.; HANSSON, K.; KVART, C.; SWENSON, L. Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel in Sweden. **Veterinary Record**, London, v. 131, n. 24, p. 549–553, 1992.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KVART, C. et al. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone

system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 58, n. 1, p. 77-82, 1997.

HARPSTER, N. Boxer cardiomyopathy. In: KIRK, R. **Current veterinary therapy VIII**. 8. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983. p. 329-337.

HARPSTER, N. Boxer cardiomyopathy. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Maryland Heights, v. 21, p. 989-1004, 1991.

INDIK, J. H.; MARCUS, F. I. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. **Indian Pacing and Electrophysiology Journal**, Bangalore, v. 3, n. 3, p. 148-156, 2003.

KIÈS, P.; BOOTSMA, M.; BAX, J. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. **Heart Rhythm Society**, Philadelphia, v. 3, n. 2, p. 225-234, 2006.

KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. **Small Animal Cardiovascular Medicine**. St Louis: Mosby, 1998, p.297-318.

LIU, Z.; HAYANO, M.; HIRATA, T. et al. Abnormalities of electrocardiographic P wave morphology and the relationship to electrophysiological parameters of the atrium in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, Hoboken, v. 21, n. 1, p. 79-86, 1998.

MACRAE, C. A. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: moving toward mechanism. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 116, n. 7, p. 1825-1828, 2006.

MARCUS, F. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a multidisciplinary study: design and protocol. **Circulation**, Philadelphia, v. 107, n. 3, p. 2975-2978, 2003.

MARCUS, F. I.; MCKENNA, W. J.; SHERRILL, D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. **Circulation**, Philadelphia, v. 31, n. 7, p. 1533-1541, 2010.

MARCUS, F.; TOWBIN, J. A. The mystery of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy from observation to mechanistic explanation. **Circulation**, Philadelphia, v. 114, n. 17, p. 1794-1795, 2006.

MARCUS, G. M.; GLIDDEN, D. V.; POLONSKY, B. et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the north american ARVC registry. **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v. 54, n. 7, p. 609-615, 2009.

MARCUS, F. I.; MCKENNA, W. J.; SHERRILL, D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. **Circulation**, Philadelphia, v. 121, n. 13, p. 1533-1541, 2010.

MAST, T. P.; TESKE, A. J.; HEIJDEN, J. F. et al. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy assessed by echocardiography predicts adverse clinical outcome. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Philadelphia, v. 28, n. 9, p. 1103-1113, 2015.

MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. Determinação da pressão arterial. In: BELERENIAN, G. C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. **Afecções Cardiovasculares em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Ed. Interbook, 2003. p. 68-71.

MUCHA, C. J. Insuficiencia valvular mitral: endocardiosis mitral. In: BELERENIAN, G.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A.; GRAU, J. M. **Afecciones cardiovasculares en pequeños animales**. Buenos Aires: Ed. Intermedica, 2001. p. 155-152.

MEURS, K. M.; STERN, J. A.; REINA-DORESTE, Y.; SPIER, A. W.; KOPLITZ, S. L.; BAUMWART, R. D. Natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the boxer dog: a prospective study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hoboken, v. 28, n. 4, p. 1214–1220, 2014.

MEURS, K. M.; SPIER, A. W.; MILLER, M. W. et al. Familial ventricular arrhythmias in Boxers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hoboken, v. 13, n. 5, p. 437-439, 1999.

MEURS, K. M.; SPIER, A. W.; HAMLIN, R. L.; WRIGHT, N. A. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 218, n. 8, p. 1291–1292, 2001.

MEURS, K. M. Boxer dog cardiomyopathy: an update. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Maryland Heights, v. 34, n. 5, p. 1235-1244, 2004.

MEURS, K. M. Genetics of cardiac disease in the small animal patient. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Maryland Heights, v. 40, p. 701-715, 2010.

MCKENNA, W. J.; THIENE, G.; NAVA, A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **British Heart Journal**, London, v. 71, n. 3, p. 215-218, 1994.

NAVARRETE, R. A. **Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2013.

NOSZCZYK-NOWAK, A.; PASLAWSKA, U.; SZALAS, A.; NICPON, J. P-wave dispersion in healthy dogs. A preliminary study. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, Pulawy, v. 52, p. 683-688, 2008.

NOSZCZYK-NOWAK, A.; SZALAS, A.; PASLAWSKA, U.; NICPON, J. Comparison of P-wave dispersion in healthy dogs, dogs with chronic valvular disease and dogs with disturbances of supraventricular conduction. **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v. 53, n. 1, p. 1, 2011.

OYAMA, M. A. et al. Clinical utility of serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 232, n. 10, p. 1496-1503, 2008.

OYAMA, M.; [REIKEN](#), S.; [LEHNART](#), S. E. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency. **Journal of Veterinary Cardiology**, Amsterdam, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2008.

PALERMO, V.; JOHNSON, M. J. S.; SALA, E. et al. Cardiomyopathy in Boxer dogs: a retrospective study of the clinical presentation, diagnostic findings and survival. **Journal of Veterinary Cardiology**, Amsterdam, v. 13, n. 1, p. 45-55, 2011.

PEDERSEN, H. D.; HAGGSTROM, J. Mitral valve prolapse in the dog: A model of mitral valve prolapse in man. **Cardiovascular Research**, Oxford, v. 47, n. 2, p. 234-243, 2000.

PEDERSEN, H. Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v. 37, n. 1, p. 109-118, 1996.

POEHLMAN, E. T.; SCHEFFERS, J.; GOTTLIEB, S. S. et al. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 121, n. 11, p. 860-862, 1994.

PEREIRA, P. M.; CAMACHO, A. A.; MORAIS, H. A. Tratamento de insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 57, p. 141-148, 2005. Suplemento 2. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/28574>>. Acesso em: 31 maio 2017.

SPACH, M. S.; LIEBERMAN, M. ; SCOTT, G. et al. Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. **Circulation Research**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 56-172, 1971.

RUSH, J. E.; LEE, N. D.; FREEMAN, L. E.; BREWER, B. C-reactive protein concentration in dogs with chronic valvular diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hoboken, v. 20, n. 3, p. 635-639, 2006.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470 p.

VISSER, L. C.; SCANSEN, B. A.; SCHOBBER, K. E.; BONAGURA, J. D. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious

healthy dogs: repeatability and reference intervals. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 2, p. 83-96, 2015. Disponível em: <[dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.10.003), 2014>. Acesso em: 31 maio 2017.

WARE, W. A. Enfermedades valvulares y endocárdicas adquiridas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de animales pequeños**. 2 ed., Buenos Aires: Intermédica, 2000. Cap. 8, p.144-157.

WICHTER, T.; SCHÄFERS, M.; RHODES, C. G. et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic B-adrenergic receptor density with positron emission tomography. **Circulation**, Philadelphia, 2000, v. 101, n. 13, 1552-1558, 2000.