

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO DO  
VENTRÍCULO DIREITO DE CÃES DA RAÇA BOXER COM  
CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO  
DIREITO: ESTUDO CASO-CONTROLE**

**Michelli Fenerich**

Médica veterinária

2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO DO  
VENTRÍCULO DIREITO DE CÃES DA RAÇA BOXER COM  
CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO  
DIREITO: ESTUDO CASO-CONTROLE**

**Michelli Fenerich**  
**Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho**  
**Co-orientador: Dr. Evandro Zacché Pereira**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária)

**2018**

Fenerich, Michelli

F332a Avaliação ecocardiográfica da função do ventrículo direito em cães da raça Boxer com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito: estudo caso controle / Michelli Fenerich. -- Jaboticabal, 2018  
iii, 36 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,  
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2018

Orientador: Aparecido Antonio Camacho

Coorientador: Evandro Zacché Pereira

Banca examinadora: Marlos Gonçalves Sousa, Rosângela de  
Oliveira Alves Carvalho

Bibliografia

1. CAVD. 2. Ecocardiografia. 3. *Speckle tracking*. I. Título. II.  
Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.12:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –  
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

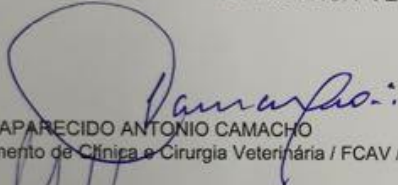
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO DE CÃES DA RAÇA BOXER COM CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO DIREITO: ESTUDO CASO-

AUTORA: MICHELLI FENERICH

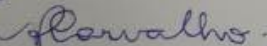
ORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO

COORIENTADOR: EVANDRO ZACCHÉ PEREIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA VETERINÁRIA, área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA pela Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. APARECIDO ANTONIO CAMACHO  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

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

  
Profa. Dra. ROSÂNGELA DE OLIVEIRA ALVES CARVALHO  
Departamento de Medicina Veterinária / UFG - Goiânia/GO

Jaboticabal, 12 de abril de 2018

### **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

Michelli Fenerich nasceu em Monte Alto – SP, aos 17 dias de novembro do ano de 1990. Concluiu o ensino médio em 2007 e em 2013, graduou-se em Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Durante a graduação, desenvolveu projeto de iniciação científica em Anestesiologia Veterinária e foi monitora da disciplina de Semiologia Veterinária. No período de 2014 a 2016, realizou residência em Clínica Médica de Pequenos Animais pelo Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública na mesma faculdade. Atualmente é Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária na área de Clínica Médica Veterinária.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus que me permitiu realizar o grande sonho da minha vida: me tornar médica veterinária.

Em especial, agradeço imensamente aos meus pais (Aureo e Márcia), à minha avó Jacira e ao meu padrasto Ivair, que me deram toda a ajuda e força para caminhar até aqui, sem eles tenho certeza que não teria chegado tão longe! Agradeço também a todos os meus demais familiares, por todo apoio recebido.

Ao meu namorado Antonio Tercini, por ser meu melhor amigo e que, mesmo nos momentos mais difíceis, esteve ao meu lado e não me deixou desanimar.

Ao meu orientador Professor Camacho. Desde o início da graduação, sempre admirei seu trabalho como mestre e como cardiologista. Agradeço a oportunidade de me orientar e por todos os ensinamentos, os quais levarei para o resto da minha vida.

Ao meu co-orientador Evandro Zacché. Admirado por mim como pessoa e como profissional, agradeço não somente pela ajuda na idealização e execução dessa pesquisa, mas também pela amizade e paciência durante esse período.

Aos meus colegas do Serviço de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário da FCAV, em especial ao Jorge, que foi essencial na execução deste projeto. Foi uma honra trabalhar com todos eles!

Aos meus queridos e verdadeiros amigos que ganhei ao longo de toda a jornada, desde a graduação até a residência e mestrado. Dividimos muito estudo, trabalho, risadas e diversão! Muito obrigada pelo companheirismo e por deixarem a vida e o trabalho mais leves... os levarei para sempre em meu coração!

À FCAV – UNESP campus de Jaboticabal. Tenho certeza que não poderia ter escolhido lugar melhor para realizar meu grande sonho.

À FAPESP, pela concessão da bolsa de mestrado (processo 2016/14800-7).

E, não menos importante, a todos os cães e seus tutores que participaram desse trabalho.

## SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais .....	1
Introdução e revisão de literatura .....	1
Referências .....	9
CAPÍTULO 2 – Avaliação ecocardiográfica da função do ventrículo direito de cães da raça Boxer com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito: estudo caso-controlado* .....	14
Introdução.....	14
Material e Métodos .....	16
Resultados .....	20
Discussão .....	22
Conclusões .....	26
Agradecimentos .....	26
Referências .....	26
APÊNDICES .....	30
APÊNDICE A – Gráficos de correlação entre variáveis ecocardiográficas e eletrocardiográficas .....	31
APÊNDICE B - Normas de formatação da revista científica Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.....	33

\*Capítulo 2 realizado nas normas da Revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.

## **AValiação ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO DE CÃES DA RAÇA BOXER COM CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO DIREITO: ESTUDO CASO-CONTROLE**

**RESUMO** - A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença de origem genética, muito prevalente em cães da raça Boxer. Histologicamente ocorre atrofia dos cardiomiócitos do ventrículo direito (VD) e consequente infiltração fibroadiposa, levando ao aparecimento de arritmias ventriculares. Mesmo sendo as alterações miocárdicas microscópicas em sua maioria, estudos recentes têm identificado disfunção contrátil do ventrículo direito, mesmo em estágios iniciais da doença em humanos, tanto por técnicas convencionais de ecocardiografia quanto por técnicas mais avançadas, como no caso do *speckle tracking*. Por isso, o objetivo deste estudo foi avaliar se há disfunção miocárdica de VD detectável pela ecocardiografia convencional e pela técnica de *speckle tracking* bidimensional em cães da raça Boxer portadores da CAVD. Para tanto, utilizou-se cães da raça Boxer com idade superior a quatro anos, distribuídos em dois grupos de acordo com o resultado da avaliação Holter (GC: < 50 EVs/24h, n=11 e GD: > 100 EVs/24h, n=11). Os animais foram submetidos a ecocardiografia e avaliou-se diâmetro e comprimento interno do VD em sístole e diástole, encurtamento fracional da área do VD (FAC), excursão sistólica do plano anular da tricúspide (TAPSE), velocidade miocárdica sistólica do ânulo lateral da tricúspide derivada do Doppler tecidual (S') e deformação (*strain*) e taxa de deformação (*strain rate*) longitudinal global da parede livre do VD, derivados da análise por *speckle tracking*. As variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste t de Student e de Mann-Whitney e a correlação entre variáveis ecocardiográficas convencionais e de *speckle tracking* e o número e severidade das arritmias pelo teste de correlação de Pearson, com nível de significância de 5%. Os grupos não foram estatisticamente diferentes e não houve correlação entre os dados. Os resultados da pesquisa demonstraram que a ecocardiografia, tanto na avaliação do VD por índices sistólicos convencionais quanto por aqueles derivados da técnica de *speckle tracking* não foram capazes de detectar disfunção miocárdica do VD em Boxers portadores de CAVD.

**Palavras-chave:** CAVD, ventrículo direito, ecocardiografia, *speckle tracking*, *strain*

## **ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTION IN BOXER DOGS WITH ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY: CASE-CONTROL STUDY**

**ABSTRACT** – Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a genetic disease with a high prevalence in Boxer dogs. Histologically, right ventricle (RV) cardiomyocytes' atrophy occurs, and thus fibrofatty infiltration, triggering ventricular arrhythmias. Although the myocardial changes are mostly microscopic, recent studies in human beings have identified right ventricular systolic dysfunction even in the early stages of ARVC, both by conventional echocardiographic techniques and advanced methods, such as speckle tracking. Therefore, the aim of this study was to investigate if RV myocardial dysfunction is present in Boxers affected by ARVC, evaluated by conventional echocardiography and bidimensional speckle tracking technique. For this purpose, Boxers older than four years were recruited, and based on 24-hour Holter recording were divided in groups: GC:< 50 VPC/24h (n=11), or GD:> 100 VPC/24h (n=11). The following echocardiographic parameters were analyzed: RV internal dimension during systole and diastole; RV fractional area change (FAC); tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE); myocardial systolic velocity of lateral tricuspid annulus (S'), and global longitudinal strain and strain rate. Groups were compared by Student' *t*-test or Mann-Whitney test according distribution, and correlation between conventional and speckle tracking echocardiographic variables, as well as number and severity of the ventricular arrhythmias were accomplished by the Pearson test, assuming a level of significance at 5%. Groups were considered similar, and there was no correlation among the evaluated parameters. Our findings suggesting that the echocardiographic evaluation of RV, either by conventional and speckle tracking techniques, were not able to detect systolic myocardial dysfunction in Boxers affected by ARVC.

**Keywords:** ARVC, right ventricle, echocardiography, speckle tracking, strain

## **CAPÍTULO 1 – Considerações gerais**

### **Introdução e revisão de literatura**

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença que leva a uma série de alterações estruturais nos cardiomiócitos e pode culminar em síncope ou morte súbita devido à ocorrência de arritmias ventriculares. A primeira descrição dessa doença foi em 1738, quando o professor e médico italiano Giovanni Maria Lancisi descreveu a presença de palpitação, dilatação, aneurisma do ventrículo direito (VD) e morte súbita, recorrentes em uma mesma família por quatro gerações. No entanto, somente em 1982 a doença foi clinicamente caracterizada e, nessa ocasião, recebeu o nome de “displasia arritmogênica do ventrículo direito”. A partir da década de 90, passou então a receber a denominação adequada de “cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito” (MARCUS et al., 2003; BASSO et al., 2004).

Em 1983, o termo “cardiomiopatia do Boxer” foi utilizado por Neil K. Harpster para descrever os achados em 64 cães da raça Boxer de uma doença caracterizada por arritmias ventriculares e síncope. Devido às similaridades entre a doença dos humanos e dos Boxers, que incluem a etiologia genética, a apresentação clínica e as alterações histopatológicas, estes cães foram caracterizados como modelo espontâneo da doença apresentada pelos seres humanos e a enfermidade passou a receber o mesmo nome (BASSO et al., 2004; MEURS, 2004; FOX et al., 2007).

A prevalência desta doença em humanos é de uma em cada cinco mil pessoas. Pode ser considerada a causa de até 10% das mortes súbitas cardíacas em pessoas com menos de 65 anos e 22% em atletas jovens, sendo a taxa de mortalidade estimada em 2,5 % ao ano. É descrita mais frequentemente em homens, com idades variando, no momento do diagnóstico, entre 16 e 35 anos. É a maior causa de morte súbita em jovens e atletas (MARCUS et al., 2003; MARCUS & TOWBIN, 2006; AZAOUAGH et al., 2011). Inicialmente, a doença foi classificada como rara nos cães, mas estudos das últimas décadas têm mostrado prevalência crescente da CAVD, graças à popularização da avaliação eletrocardiográfica ambulatorial (Holter). Embora a prevalência da CAVD em Boxers ainda não tenha sido claramente determinada, a

doença também tem sido mostrada como importante causa de morte súbita nos Boxers (SPIER & MEURS, 2004; MEURS, 2010; PALERMO et al., 2011).

Etiologicamente, trata-se de uma doença genética, de caráter autossômico dominante, com padrão de transmissão de penetrância incompleta (MACRAE et al., 2006; MEURS, 2010). Em seres humanos, seis *loci* genéticos independentes foram identificados como possíveis geradores de mutações em proteínas de ligação dos desmossomos, como a desmoplaquina, desmogleína, placoglobina e placofilina (INDIK & MARCUS, 2003; MACRAE et al., 2006). Os desmossomos são junções intercelulares especializadas em realizar forte adesão entre as células, com o objetivo de resistir ao estresse mecânico, dando suporte estrutural ao coração. Em cães, embora a perda da integridade destas junções celulares já tenha sido documentada, Meurs et al. (2007) realizaram o sequenciamento genético destas mesmas quatro proteínas desmossômicas em dez cães da raça Boxer com CAVD e não foram encontradas mutações, sugerindo-se que, aparentemente, esta não seria a causa do desenvolvimento da CAVD em cães.

Em contrapartida, mutações nos genes que codificam uma proteína estrutural associada aos desmossomos, a estriatina, foram identificadas em Boxers. Essa proteína é expressa nos cardiomiócitos e está associada a calmomodulina e caveolina, reguladoras do acoplamento excitação/contração. Uma deleção de oito pares de bases no gene da estriatina foi proposta como a mutação causal para CAVD no Boxer (MEURS et al., 2010; MEURS et al., 2014). Porém, mais recentemente, um estudo genético baseado em pedigree descobriu que os cães afetados e não afetados podem apresentar tal mutação acima mencionada e que nem todos os cães Boxer com a doença carregavam essa mutação. Portanto, ainda não se tem claramente definido se a mutação é a causa ou apenas um marcador da doença (CATTANACH et al., 2015).

As alterações nos genes levam ao desenvolvimento de desmossomos defeituosos e conseqüente deslocamento e morte dos cardiomiócitos, com subsequente substituição difusa ou segmentar por tecido adiposo e fibrose intersticial, de forma focal ou multifocal (BASSO et al., 2004). Estas alterações acometem em sua maioria o VD e em alguns casos também o septo interventricular e o ventrículo esquerdo (INDIK & MARCUS, 2003). Morfologicamente, animais acometidos por

CAVD podem ter aumento discreto ou importante do VD, acompanhado de aneurismas ou diminuição da espessura da parede do VD (INDIK & MARCUS, 2003).

Outra hipótese etiológica é a presença de defeitos nos canais iônicos de cardiomiócitos. O receptor rianodina, localizado no retículo sarcoplasmático das células cardíacas, é um canal de cálcio intracelular que exerce um papel central no mecanismo de excitação/contração das fibras miocárdicas. Alterações em suas funções estão associadas com ciclo anormal de cálcio e conseqüentemente, uma instabilidade elétrica que culmina no aparecimento de arritmias ventriculares (TISO et al., 2001). Em estudos anteriores, demonstrou-se que a quantidade dos receptores rianodina era significativamente menor em Boxers portadores de CAVD, quando comparados a animais normais (MEURS et al., 2006).

Associado a isso, a calstabilina-2, molécula que se liga a esses receptores rianodina a fim de estabilizar e mantê-los fechados, prevenindo o escape de cálcio intracelular durante a diástole, também foi documentada com níveis significativamente reduzidos e de seu RNA mensageiro no coração de cães afetados. Isso poderia determinar maior probabilidade de abertura dos canais de rianodina e escape de cálcio intracelular, com conseqüente aparecimento de arritmias ventriculares (OYAMA et al., 2008).

Diversos mecanismos estão envolvidos na gênese das arritmias ventriculares na CAVD, dentre eles, o aumento do tônus simpático e a redução do tônus parassimpático (CALVERT, 1998). Como mostrado por Wichter et al. (1994) e Camacho et al. (2007), as fibras simpáticas aferentes e eferentes localizadas predominantemente na região epicárdica, podem estar envolvidas no processo degenerativo e, associado à diminuição da função parassimpática, há aumento da liberação de catecolaminas. Outro mecanismo é o desenvolvimento de instabilidade eletrofisiológica pela infiltração fibroadiposa no miocárdio, predispondo ao desenvolvimento de circuitos elétricos reentrantes. Assim, a estimulação adrenérgica pode aumentar a propensão a arritmias ventriculares ou até mesmo induzi-las diretamente (WICHTER et al., 2000; KIËS et al., 2006).

Especificamente para os cães, existem três formas clínicas da doença, propostas por Harpster et al. (1991) e atualizadas por Palermo et al. (2011). Na categoria I ou forma oculta, os cães são assintomáticos e identifica-se pequeno

número de arritmias ventriculares. Na categoria II ou forma evidente, os cães apresentam síncope e cansaço fácil, principalmente durante exercícios ou momentos de excitação, associados à presença de extrassístoles ventriculares (EV) monomórficas. Na categoria III ou forma de disfunção do miocárdio, que é a menos comum, os animais apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como tosse, intolerância ao exercício, efusões e síncope. Nesta fase, há disfunção sistólica biventricular, com presença de taquiarritmias ventriculares e, ocasionalmente, taquiarritmias supraventriculares, como a fibrilação atrial. Ainda não está definido se as formas de manifestação da doença representam um *continuum* ou se são diferentes expressões de manifestações genéticas distintas. Alguns animais apresentam um grande número de eventos arrítmicos e não progridem para a forma sintomática da doença, enquanto outros, com o mesmo grau de ectopia ventricular progridem gradualmente e podem desenvolver sinais clínicos secundários às arritmias graves.

O diagnóstico da CAVD em humanos se baseia nos critérios sugeridos por McKenna et al. em 1994 e atualizados por Marcus et al. em 2010 e levam em consideração pontos como anormalidades estruturais e funcionais, alterações histológicas, anormalidades de despolarização e repolarização, arritmias e histórico familiar. Tais critérios nunca foram validados para cães e nessa espécie o diagnóstico é determinado quase que exclusivamente pelo número de arritmias ventriculares no Holter de 24 horas (MEURS, 2004, PALERMO et al., 2011, MEURS et al., 2014). Com vistas à esta carência no diagnóstico da CAVD em medicina veterinária, Vischer et al. (2017), através de um estudo retrospectivo, propôs critérios para firmar o diagnóstico em cães, semelhantemente ao que é realizado para seres humanos. Os autores identificaram que a presença de 100 EV em 24 horas ou mais, ocorrência de arritmias em pares e de fenômeno R em T na eletrocardiografia são os critérios mais fortes que podem prever a CAVD em Boxers.

Nos cães doentes, o que se observa no eletrocardiograma convencional é a ocorrência frequente de ectopia ventricular com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo. No entanto, devido à natureza intermitente das arritmias ventriculares, a eletrocardiografia convencional pode se mostrar, na maioria das vezes, sem alterações (MEURS, 2004). Um estudo recente indicou que, na presença de arritmia

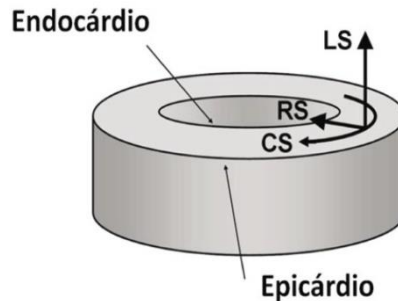
ventricular no eletrocardiograma, o paciente tem 87% e 93% de chance, de confirmadamente, apresentar a doença, se forem assintomáticos e sintomáticos, respectivamente. Por outro lado, se o exame é normal, os pacientes assintomáticos ainda têm 13% de chance de serem doentes e os sintomáticos 24% de chance (PEREIRA, 2011).

A monitorização com Holter para avaliar a presença de EV atualmente é considerada como exame padrão ouro para o diagnóstico da CAVD. Este exame permite analisar não somente a frequência das arritmias ventriculares em 24 horas, mas também a sua complexidade (polimorfismo, duplicidade, ocorrência em bigeminismo, trigeminismo ou em taquicardia) (MEURS, 2004; SPIER & MEURS, 2004). Atualmente, após avaliações genéticas e estudos retrospectivos da evolução natural da doença em cães da raça Boxers, as evidências indicam que animais apresentando mais de 100 EV em 24 horas já podem ser classificados como provavelmente afetados (MEURS, 2010; STERN et al., 2010; MEURS et al., 2014; VISCHER et al., 2017).

Em relação à avaliação ecocardiográfica nesta doença, tem-se postulado que a maior parte dos animais com a doença apresenta exame ecocardiográfico normal (MEURS, 2004; BAUMWART & MEURS, 2008; PALLERMO et al., 2011; VISCHER et al., 2017). Mas também é sabido que a ecocardiografia do VD é bastante desafiadora devido à sua restrita janela acústica, sua geometria complexa e pelas alterações físicas da respiração, podendo possibilitar que alterações sutis passem despercebidas (FÉLIX et al., 2010; VISSER et al., 2014; VISSER, 2017). Por isso, técnicas específicas de ecocardiografia têm sido cada vez mais pesquisadas a fim de diminuir a interferência enfrentada na avaliação ultrassonográfica do coração, principalmente quando se trata do VD. Dentre elas, se destaca o *speckle tracking* bidimensional, que permite a avaliação quantitativa da função do miocárdio regional e global, independente do ângulo de insonação (ALMEIDA et al., 2013; VISSER, 2017).

O seu princípio se baseia na análise do deslocamento espacial de marcadores acústicos naturais (*speckles*), que são padrões específicos dos ecos no tecido miocárdico, gerados pela interação entre o feixe ultrassonográfico e as fibras do miocárdio durante o exame bidimensional. O software de análise do *speckle tracking* pela ecografia 2D identifica os *speckles* e rastreia seus movimentos em todas as

direções do sistema de coordenadas do coração: circunferencial, longitudinal e radial, de acordo com a Figura 1 (DANDEL et al., 2009; DANDEL & HETZER, 2009; ALMEIDA et al., 2013).



**Figura 1.** Ilustração esquemática das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas. CS= *strain* circunferencial, LS= *strain* longitudinal e RS= *strain* radial (ALMEIDA et al., 2013).

Durante o ciclo cardíaco, o deslocamento dos *speckles* forma ciclos de movimentos que mudam instantaneamente de direção e velocidade. Estas mudanças em direção e magnitude podem indicar deformação ou *strain* ( $\epsilon$ ) que representa o grau de deformação do segmento analisado em relação a sua dimensão inicial, calculado pela fórmula:  $\epsilon = L - L_0/L_0$ , sendo L o comprimento final do segmento analisado e  $L_0$ , o comprimento inicial, expresso em porcentagem, e também a velocidade da taxa de deformação de cada segmento ou *strain rate* ( $\epsilon'$ ) expresso em segundos<sup>-1</sup> (FÉLIX et al., 2010; MONDILLO et al., 2011, ALMEIDA et al., 2013).

No caso do VD, o padrão de contratilidade que é basicamente gerado pelo encurtamento longitudinal de sua parede livre, utiliza-se as medidas de *strain* e *strain rate* longitudinal, que representa a deformação miocárdica da base em direção ao ápice do coração, que podem ser obtidas por cortes bidimensionais apicais quatro ou duas câmaras (FÉLIX et al., 2010, MONDILLO et al., 2011). Na medicina veterinária, já foi demonstrado que se trata de mensurações reproduzíveis, de alta repetitividade e baixa variabilidade intra e interobservador em cães não sedados (VISSER et al., 2014).

Em medicina, esta técnica tem sido demonstrada como útil no diagnóstico precoce e acompanhamento da evolução de disfunções miocárdicas em várias

afecções, como cardiomiopatias isquêmicas, cardiomiopatias hipertróficas, insuficiência cardíaca congestiva, dissincronia mecânica do VE, doenças metabólicas e hormonais e doença renal crônica (MONDILLO et al., 2011; ALMEIDA et al., 2013). Na CAVD em humanos, diversos autores demonstraram sua utilidade na detecção precoce de disfunção sistólica do VD pela utilização do *strain* longitudinal (PRAKASA et al., 2007; VITARELLI et al., 2013; RÉANT et al., 2015). No estudo de Teske et al. (2012), os autores observaram uma redução considerável nos valores de *strain* da parede livre do VD em pacientes assintomáticos portadores de mutação no gene codificador da placofilina-2. Entretanto ainda não há dados na literatura que sugiram estas mesmas condições em cães da raça Boxer.

Outras modalidades diagnósticas ainda podem ser consideradas. A avaliação cardíaca por ressonância magnética é comumente utilizada para auxílio no diagnóstico da CAVD em humanos. Esta técnica permite analisar funcional e morfológicamente os ventrículos, evidenciando a infiltração fibroadiposa no miocárdio (ELIAS et al., 1998; BAUMWART & MEURS, 2009). Entretanto, esta ferramenta no diagnóstico da CAVD em medicina veterinária ainda é pouco aplicável devido à sua escassa disponibilidade e alto custo envolvido.

Técnicas diagnósticas mais invasivas são utilizadas com frequência para firmar o diagnóstico da CAVD em humanos, como no caso biópsia endomiocárdica do VD por via transvenosa. É o procedimento considerado mais confiável para diagnóstico em medicina humana, pois permite identificar a infiltração fibroadiposa na parede livre do VD. A técnica possui algumas limitações como, por exemplo, o septo intraventricular é o local mais comum de ser biopsiado mas raramente ele é acometido pela infiltração fibrogordurosa. Além disso, o tecido biopsiado é predominantemente subendocárdico, o que pode não refletir o padrão transmural da infiltração fibroadiposa (MARCUS et al., 2010). Entretanto, a biópsia endomiocárdica não é realizada *in vivo* em medicina veterinária, o que leva a avaliação histopatológica se restringir apenas na avaliação *post-mortem*, como no caso dos animais que apresentam morte súbita.

Em relação ao tratamento da CAVD em cães, o ponto principal a ser considerado é o uso de antiarrítmicos, já que a maioria dos animais, no momento do diagnóstico, não se encontra na fase de disfunção do miocárdio. Os antiarrítmicos têm como objetivo diminuir o número e a complexidade das arritmias, bem como os

eventos de síncope. Entretanto, ainda não há evidências que o seu uso diminua o risco de morte súbita ou o impacto na sobrevida dos afetados (MARCUS et al., 2009).

A recomendação atual é que se inicie a terapia em animais, que após o Holter de 24 horas, apresentem mais de 1000 EVs ou de menor número, mas com alto grau de complexidade, objetivando-se diminuir 80% destas arritmias em três semanas após o início do tratamento. Os medicamentos mais utilizados são os antiarrítmicos de classe III (amiodarona e sotalol). Também foi relatada uma boa resposta com o uso conjunto do beta-bloqueador atenolol (classe II) e mexiletina (classe I) (MEURS, 2004). Em um estudo recente, não houve diferença significativa em relação ao tempo médio de sobrevida quanto ao uso de uma ou outra destas duas alternativas terapêuticas (CARO-VADILLO et al., 2014). O uso de ácidos graxos ômega-3 também pode ser benéfico, já que possui propriedades antiarrítmicas (SMITH, 2007).

Em humanos, os pacientes portadores de CAVD frequentemente se tornam refratários à terapia antiarrítmica isolada. Nestes casos, pode-se lançar mão de um desfibrilador implantável, que converte a taquicardia ventricular a fim de não progredir para a fibrilação ventricular. Em 2006, Nelson et al. relataram a utilização, com sucesso, deste dispositivo em um Boxer com CAVD, o qual apresentava síncope e fraqueza como sinais clínicos. Entretanto, em medicina veterinária, esta opção é meramente experimental e pouco difundida devido ao seu alto custo.

O prognóstico dos pacientes portadores de CAVD é qualificado como reservado, já que os animais são susceptíveis a morte súbita pelas arritmias ventriculares. Entretanto, grande parte dos animais pode viver por anos assintomáticos e sem terapia ou se manter estável com terapia antiarrítmica adequada. A ocorrência de síncope é um fator importante para o tempo médio de sobrevida, sendo a chance de vir à óbito no primeiro ano após o diagnóstico é significativamente maior do que naqueles que não apresentam esse sinal clínico (CARO-VADILLO et al., 2014). Uma pequena parte dos pacientes pode desenvolver disfunção sistólica e dilatação ventricular grave, culminando em insuficiência cardíaca congestiva. Nesta fase, o prognóstico é ruim, devido à iminência de morte por arritmias ventriculares sustentadas ou por complicações da insuficiência cardíaca congestiva (MEURS, 2004, PALERMO et al., 2011).

## Referências

ALMEIDA, A.L.C, GJESDAL, O., MEWTON, N., et al. *Speckle tracking* pela ecocardiografia bidimensional – aplicações clínicas. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**. v. 26(1), p. 38-49, 2013.

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

BASSO, C. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease. **Circulation**. v. 109, 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**. v. 8, p. 1029-1033, 2008.

BAUMWART, R.D., MEURS, K.M, RAMAN, S.V. Magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 23, p. 271–274, 2009.

CAMACHO, A. A., OLIVEIRA-ALVES, R.P. KLEIN, R. P., M.G. SOUSA, M. G. Morphometric and quantitative characterization of atrial ganglion neurons from the intercaval region in dogs with dilated cardiomyopathy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 59, p. 1394-1399, 2007.

CARO-VADILLO, A.; GARCÍA-GUASCH, L., CARRETÓN, E. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in boxer dogs: a retrospective study of survival. **The Veterinary Record**. v. 172, p. 268, 2013.

CATTANACH, B. M.; DUKES-MCEWAN, M. J.; WOTTON, P. R. et al. A pedigree-based genetic appraisal of Boxer ARVC and the role of the Striatin mutation. **The Veterinary Record**. v. 176, 2015.

CORRADO, D.; FONTAINE, G.; MARCUS, F. I.; et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy need for an international registry. **Circulation**. v. 101, p.101-106, 2000.

DANDEL, M., HETZER, R. Echocardiographic strain and strain rate imaging – clinical applications. **International Journal of Cardiology**. v. 132, p. 11-24, 2009.

DANDEL, M., LEHMKUHL, H., KNOSALLA, C., SURAMELASHVILI, N., HETZER, R. Strain and Strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability. **Current Cardiology Reviews**. v. 5, p. 133-148, 2009.

ELIAS, J. et al. Displasia arritmogênica do ventrículo direito. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 70, p. 449-456, 1998.

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**. v. 23(1), p. 18-25, 2010.

FOX, P.R., BASSO, C., THIENE, G., et al. Spontaneous animal models. In: MARCUS, F.I., NAVA, A., THIENE, G. (Springer). **Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia - recent advances**. Milan, 2007. p. 69-78.

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**. v. 21, p. 989-1004, 1991.

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

KIÈS, P., BOOTSMA, M., BAX, J. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Screening, diagnosis, and treatment. **Heart Rhythm**. v. 3, p. 225–234, 2006.

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

MARCUS, F. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a multidisciplinary study: design and protocol. **Circulation**. v. 107, 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**. v. 121, p. 1533-1541, 2010.

MARCUS, F.; TOWBIN, J.A. The mystery of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy from observation to mechanistic explanation. **Circulation**. v. 114, 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**. v. 54, n. 7, 2009.

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**. v. 28, n. 9, 2015.

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

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

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

MEURS, K. M.; EDERER, M. M.; STERN, J. A. Desmosomal gene evaluation in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **American Journal of Veterinary Research**. v. 68, p. 1338–1341, 2007.

MEURS, K.M.; LACOMBE, V. A.; DRYBURGH, K. et al. Differential expression of the cardiac ryanodine receptor in normal and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy canine hearts. **Human Genetics**. v. 120, p. 111–118, 2006.

MEURS, K.M., SPIER, A.W., WRIGHT, N.A. et al. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 221, p. 522-527, 2002.

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**. v. 28, p. 1214–1220, 2014.

NELSON, O.L., LAHMERS, S., SCHNEIDER, T., THOMPSON, P. The use of an implantable cardioverter defibrillator in a boxer dog to control clinical signs of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 20, p. 1232-1237, 2006.

OYAMA, M. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 10, 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**. v. 13, p. 45 – 55, 2011.

PEREIRA E. Z. **Contribuição das eletrocardiografias convencional, holter e de alta resolução no diagnóstico da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito dos cães da raça boxer**. 2011. 37 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo, 2011.

SMITH, C. E., FREEMAN, L. M., RUSH, J. E. et al. Omega-3 fatty acids in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 21, p. 265–273, 2007.

SPIER, A. W.; MEURS, K. M. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 224, n. 4, 2004.

STERN, J. A.; MEURS, K.; SPIER, A. W. et al. Ambulatory electrocardiographic evaluation of clinically normal adult Boxers. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 236, n. 4, 2010.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470 p.

VISCHER, A. S., CONOLLY, D. J., COATS, C. J. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs: the diagnosis as a link to the human disease. **Acta Myologica**. v. 36, p. 135-150, 2017.

VISSER, L. C. Right ventricular function: imaging techniques. **Veterinary Clinical Small Animal** v. 47, p. 989–1003, 2017.

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, p.83 – 96, 2014.

WICHTER, T.; HINDRICKS, G.; LERCH, H. et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Circulation**. v. 89, p. 667-683, 1994.

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**. v. 101, p. 1552-1558, 2000.

1 **CAPÍTULO 2 - Avaliação ecocardiográfica da função do ventrículo direito de cães da**  
2 **raça Boxer com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito:**  
3 **estudo caso-control**

4  
5 *Echocardiographic assessment of right ventricular function in Boxer dogs with*  
6 *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: case-control study*

7  
8 Michelli Fenerich<sup>1\*</sup>, Evandro Zacché Pereira<sup>1</sup>, Jorge Cardoso da Silva Filho<sup>1</sup>, Bruno  
9 Cristian Rodrigues<sup>1</sup>, Aparecido Antonio Camacho<sup>1</sup>

10  
11 <sup>1</sup>Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias  
12 (FCAV) – Campus de Jaboticabal.

13 \*Correspondência: michellifenerich@hotmail.com

14  
15 **1. INTRODUÇÃO**

16 A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença miocárdica  
17 de origem genética autossômica dominante, com padrão hereditário e de penetrância  
18 incompleta (Macrae *et al.*, 2006; Meurs, 2010). Mutações nos genes de proteínas de ligação dos  
19 desmossomos como a desmoplaquina, placoglobina e placofilina e nos genes dos canais  
20 cardíacos rianodina, principal canal intracelular cardíaco de liberação de cálcio, foram  
21 identificados como possíveis fatores etiológicos em humanos (Tiso *et al.*, 2001; Indik e Marcus,  
22 2003; Macrae *et al.*, 2006). Em cães, a etiologia genética ainda está em processo de elucidação,  
23 mas nos últimos tempos tem-se aceito que a ocorrência de mutação nos genes de uma proteína  
24 também associada aos desmossomos, a estriatina, seja a causa genética mais provável da doença  
25 nessa espécie (Meurs *et al.*, 2010; Meurs *et al.*, 2014; Cattanach *et al.*, 2015).

26 Estas alterações genéticas levam ao desenvolvimento de proteínas de ligação intercelular  
27 defeituosas e, por consequência, deslocamento físico dos miócitos e morte celular sob  
28 condições de estresse mecânico, com subsequente reação inflamatória e reparo fibroadiposo de  
29 forma difusa ou segmentar, acometendo principalmente o ventrículo direito (VD) (Indik e  
30 Marcus, 2003). A presença deste tecido fibroadiposo no miocárdio gera instabilidade  
31 eletrofisiológica e o desenvolvimento de circuitos elétricos reentrantes, constituindo um  
32 importante substrato anatômico desencadeador de arritmias ventriculares (Kiès *et al.*, 2006).

33           Devido a essa infiltração fibroadiposa, a CAVD é considerada uma doença  
34 essencialmente miocárdica, o que exige que a funcionalidade cardíaca seja rotineiramente  
35 avaliada. Nesse sentido, em medicina veterinária a ecocardiografia é uma técnica que permite  
36 essa avaliação de forma pouco invasiva, de relativo baixo custo e amplamente disponível. Mas,  
37 quando se fala sobre avaliação ecocardiográfica do VD, essa é particularmente desafiadora  
38 devido à sua restrita janela acústica, sua geometria complexa e pelas alterações físicas da  
39 respiração (Félix *et al.*, 2010; Visser *et al.*, 2014). Mesmo assim, recentemente tem-se  
40 demonstrado que algumas mensurações específicas podem permitir a avaliação quantitativa do  
41 VD e refletir com precisão sua função contrátil. Um grupo de pesquisadores mostrou que há  
42 alta repetibilidade e baixa variabilidade intra e interobservador na determinação da função  
43 contrátil do VD em cães não sedados pelas mensurações ecocardiográficas da excursão sistólica  
44 do plano anular da tricúspide (TAPSE), do encurtamento fracional da área do VD (FAC) e da  
45 velocidade de excursão sistólica do anel tricúspide (S'), assim como de técnicas mais  
46 avançadas, como o *speckle tracking* (Visser *et al.*, 2014; Visser, 2017).

47           Nesse contexto, em humanos, um estudo realizado por Teske *et al.* (2012), os autores  
48 encontraram moderadas reduções nos valores dos parâmetros ecocardiográficos TAPSE e S'  
49 em pessoas diagnosticadas com mutação no gene codificador da placofilina-2, marcador da  
50 CAVD. Especificamente na CAVD de Boxers, até então foi demonstrado que o TAPSE foi  
51 significativamente menor nos cães que apresentavam mais de 50 extrassístoles ventriculares  
52 (EV) em 24 horas e que ainda pode estar associado a um menor tempo de sobrevivência (Kaye *et*  
53 *al.*, 2015).

54           Quanto às técnicas mais avançadas de ecocardiografia, o *speckle tracking* bidimensional  
55 tem-se demonstrado útil na avaliação ventricular direita, já que permite a avaliação quantitativa  
56 da função do miocárdio regional e global independente do ângulo de insonação do feixe  
57 ultrassonográfico. Fundamenta-se na análise do deslocamento espacial de marcadores acústicos  
58 naturais (*speckles*), que são padrões específicos dos ecos no tecido miocárdico, e o software de  
59 análise rastreia seus movimentos em todas as direções do sistema de coordenadas do coração  
60 (circunferencial, longitudinal e radial) e, a partir disso, se pode calcular o grau de deformação  
61 do segmento analisado em relação a sua dimensão inicial (*strain*) e a taxa de deformação de  
62 cada segmento (*strain rate*) (Félix *et al.*, 2010; Mondillo *et al.*, 2011). Em seres humanos, esta  
63 técnica tem sido demonstrada como útil no diagnóstico precoce e acompanhamento da evolução  
64 de disfunções miocárdicas em várias afecções, como cardiomiopatias isquêmicas e

65 hipertróficas, insuficiência cardíaca congestiva, dissincronia mecânica do ventrículo esquerdo,  
66 doenças metabólicas e hormonais e doença renal crônica (Mondillo *et al.*, 2011).

67 Embora a CAVD seja uma doença essencialmente miocárdica, na medicina veterinária  
68 tem-se postulado que as anormalidades estruturais ocorrem, na maioria das vezes,  
69 microscopicamente e os casos de disfunção miocárdica se restringem ao estágio final da  
70 progressão da doença ou a uma manifestação genotípica mais severa (Palermo *et al.*, 2010).  
71 Entretanto, na CAVD humana, diversos autores demonstraram que há disfunção sistólica do  
72 VD, detectável pela avaliação do *strain* longitudinal (Prakasa *et al.*, 2007; Vitarelli *et al.*, 2013;  
73 Réant *et al.*, 2015). Recentemente, Teske *et al.*, (2012) também observaram uma redução  
74 considerável nos valores de *strain* da parede livre do VD precocemente em pacientes humanos  
75 ainda assintomáticos e portadores de mutação no gene codificador da placofilina-2.

76 Levando em consideração a semelhança fisiopatológica da doença desenvolvida por cães  
77 da raça Boxer e seres humanos e os achados ecocardiográficos de pacientes humanos com  
78 CAVD, levantou-se a hipótese se cães da raça Boxer com CAVD apresentariam disfunção  
79 miocárdica detectável por técnicas ecocardiográficas específicas para a avaliação do VD e pelas  
80 técnicas ecocardiográficas avançadas. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar se há  
81 disfunção miocárdica de VD detectável pela ecocardiografia convencional e pela técnica de  
82 *speckle tracking* bidimensional em cães da raça Boxer portadores da CAVD.

83

## 84 **2. MATERIAL E MÉTODOS**

85 Foi conduzido um estudo prospectivo, observacional, caso-controle e cego, na Faculdade  
86 de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
87 campus de Jaboticabal, junto ao Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário, sob aprovação  
88 do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da mesma instituição, sob número de protocolo  
89 7629/16.

90 Foram recrutados cães da raça Boxer, com idade igual ou superior a quatro anos e sem  
91 alterações no exame físico, no qual considerava-se coloração normal de mucosas, ausência de  
92 sopro cardíaco e alterações respiratórias à auscultação e ausência de anormalidades à palpação  
93 abdominal e de linfonodos. Destes, foram excluídos os que apresentaram insuficiência valvar,  
94 disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (determinada por fração de encurtamento menor que  
95 28%), velocidade do fluxo aórtico superior a 2,4 m/s, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau,  
96 número de EV entre 51 e 100 na eletrocardiografia de 24 horas e que estavam sob tratamento  
97 antiarrítmico.

98 Para a realização da ecocardiografia, foi utilizado aparelho de ecocardiografia digital  
99 (Acuson X300 Premium Edition, Siemens Medical Solutions, Estados Unidos), com transdutor  
100 de frequência variável de 1 a 5 MHz, ajustada manualmente para melhorar a qualidade da  
101 imagem. Para a aquisição das imagens, os animais foram mantidos por contenção física em  
102 decúbito lateral, não sedados. Os exames foram executados com registro eletrocardiográfico  
103 simultâneo e as leituras foram realizadas após a finalização da aquisição das imagens.

104 Dessa forma, para a ecocardiografia convencional, as imagens padrão foram realizadas  
105 seguindo as recomendações para avaliação ecocardiográfica do VD da Sociedade Americana  
106 de Ecocardiografia (Rudski *et al.*, 2010) e de Visser *et al.* (2017). As variáveis mensuradas são  
107 descritas a seguir:

108 • Diâmetro interno do VD, estendendo-se de sua parede livre até o septo interventricular,  
109 na altura do ponto de inserção dos folhetos valvares (VDC) e no terço médio do VD (VDM),  
110 no final da sístole (VDCs e VDMs) e no final da diástole (VDCd e VDMd), medidos em  
111 milímetros (Fig. 1). O final da sístole e final da diástole foram determinados pela deflexão da  
112 onda P e do complexo QRS na eletrocardiografia, respectivamente (Rudski *et al.*, 2010).

113 • Comprimento do VD no final da sístole (VDLs) e no final da diástole (VDLd), que se  
114 estende do ápice ventricular direito ao plano anular tricúspide, medido em milímetros (Fig. 1);

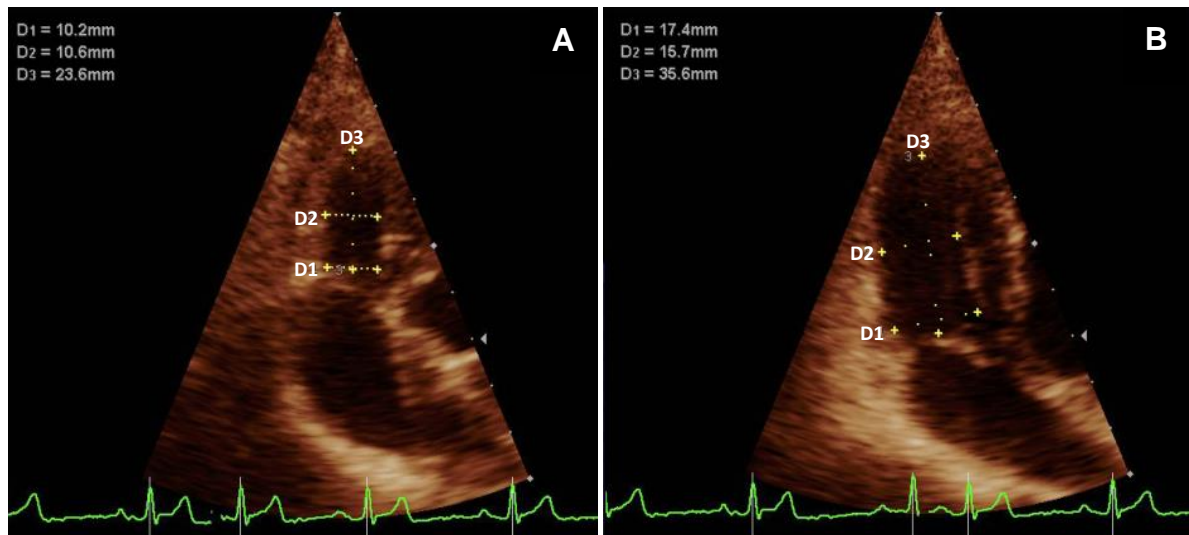
115 • Encurtamento fracional da área do VD (FAC), calculado como a diferença percentual  
116 entre a área interna diastólica final (área VDd) e sistólica final (área VDs) do VD, sendo  
117 utilizada a seguinte fórmula:  $([\text{área VDd} - \text{área VDs}] / \text{área VDd}) \times 100$  (Fig. 2);

118 • Excursão sistólica do plano anular da tricúspide (TAPSE), representado pelo  
119 deslocamento longitudinal do plano tricúspide em imagens obtidas em modo-M, com o cursor  
120 posicionado paralelamente sobre a junção do plano tricúspide e a parede livre do VD, medido  
121 em milímetros (Fig. 3);

122 • Velocidade de excursão sistólica do anel tricúspide (S'), quantificada com o recurso de  
123 *tissue doppler imaging*, posicionando-se o cursor sobre a junção do plano tricúspide com a  
124 parede livre do VD, medido em metros por segundo (Fig. 3).

125 Já para a análise de *speckle tracking*, foram utilizadas imagens bidimensionais a partir da  
126 janela paraesternal esquerda, pelo corte ecocardiográfico apical quatro-câmaras otimizado para  
127 o VD. Traçou-se manualmente o limite endocárdico e epicárdico da parede livre do VD a partir  
128 do nível do anel tricúspide até o ápice, com ajustes manuais para incorporar toda a espessura  
129 do miocárdio. Essa análise foi realizada pelo *software* específico próprio do aparelho de  
130 ecocardiografia digital, o qual calculou os valores de *strain* (ST) e *strain rate* (STr), medidos

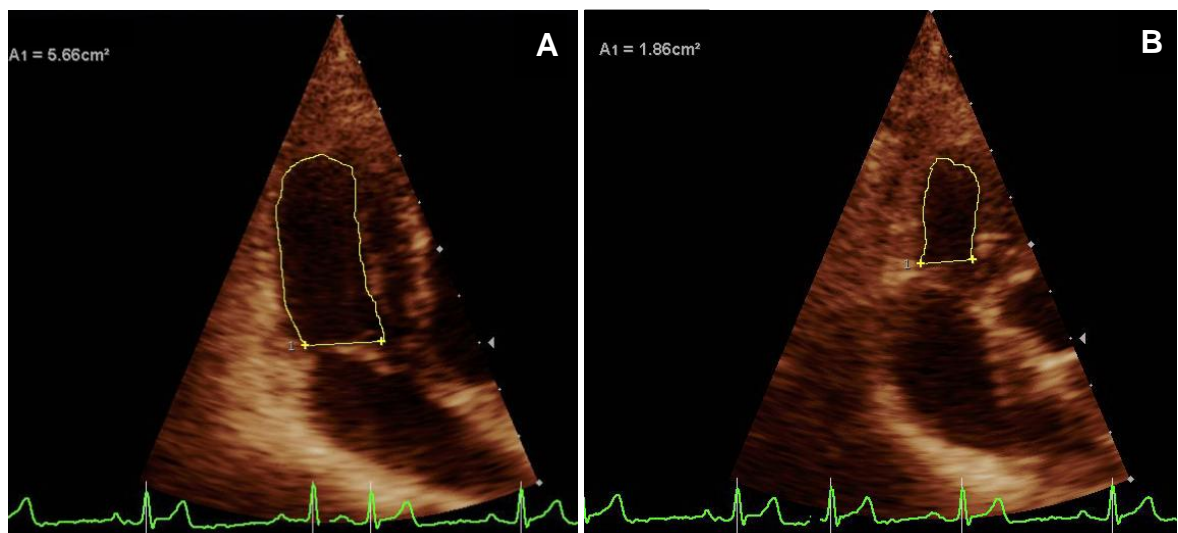
131 em porcentagem e em  $\text{seg}^{-1}$  respectivamente, de cada um dos três segmentos da borda  
 132 endocárdica da parede livre do VD (basilar, médio e apical) e ST e STr global, em que se  
 133 considera toda a parede livre como um único segmento (Fig. 4). Apenas o componente  
 134 longitudinal de ST e STr foram considerados, uma vez que o padrão de contratilidade do VD é  
 135 basicamente gerado pelo encurtamento longitudinal de sua parede livre.  
 136



137

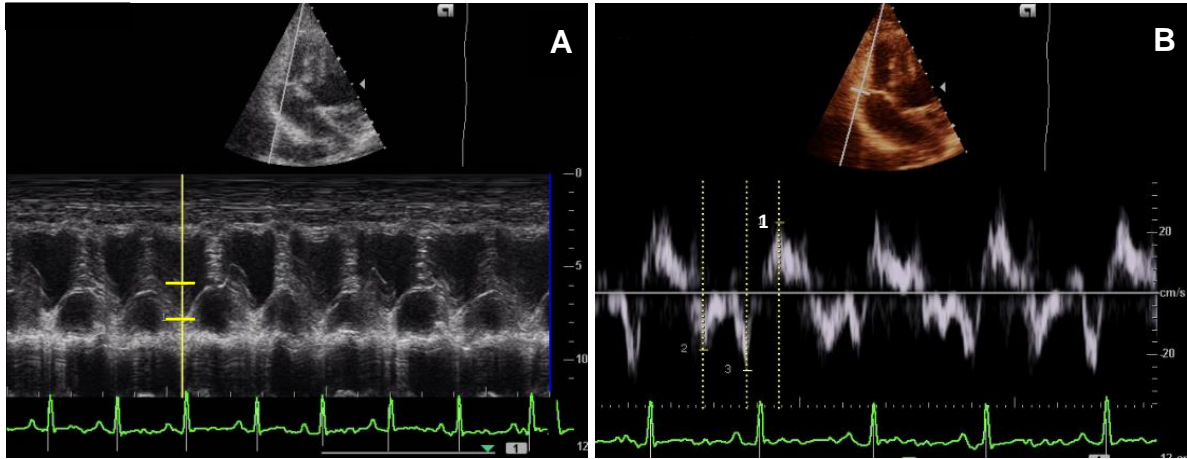
138 **Figura 1.** Representação das medidas do diâmetro interno do VD, pela ecocardiografia  
 139 bidimensional. (D1= VDC; D2= VDM; D3= comprimento interno do VD; A= sístole; B=  
 140 diástole).

141



142

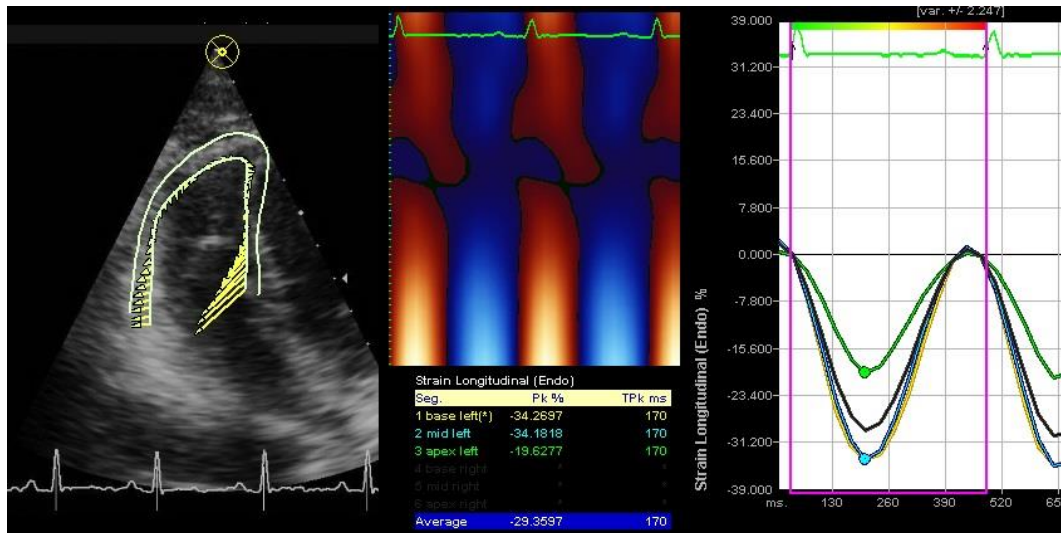
143 **Figura 2.** Representação das medidas da área interna do VD (A1), pela ecocardiografia  
 144 bidimensional, ao final da diástole (A) e da sístole (B) para cálculo do encurtamento fracional  
 145 da área do VD (FAC).



146

147 **Figura 3.** A: Representação da medida da excursão sistólica do plano anular da tricúspide  
 148 (TAPSE); B: Representação da medida da velocidade de excursão sistólica do anel tricúspide,  
 149 representada pela marcação 1.

150



151

152 **Figura 4.** Representação da análise de *speckle tracking* da parede livre do VD. Uma imagem  
 153 bidimensional é utilizada para marcação manual de pontos no limite endocárdico, que após a  
 154 análise, gera um mapa de cores, demonstrando os ciclos de *strain* do miocárdio ao longo do  
 155 ciclo cardíaco e as curvas de movimentação de cada um dos segmentos da parede livre do VD  
 156 (basilar = curva amarela, médio = curva azul e apical = curva verde) e *strain* global (curva  
 157 preta), com seus respectivos valores na tabela.

158

159 Após a ecocardiografia, os animais foram submetidos ao exame eletrocardiográfico de 24  
 160 horas e então, distribuídos nos respectivos grupos de acordo com o número de EV. O grupo  
 161 controle (GC) foi composto por animais que apresentaram menos de 50 EV/24h e o grupo de  
 162 animais doentes (GD), formado por animais apresentando mais de 100 EV/24h, de acordo com

163 critérios pré-estabelecidos (Meurs, 2010; Stern *et al.*, 2010; Meurs *et al.*, 2014). Além disso, os  
164 animais classificados como acometidos foram também subclassificados de acordo com o maior  
165 padrão de severidade das arritmias observadas. Os animais receberam a subclassificação 1  
166 quando foram observadas somente EV isoladas, 2 quando foram observadas EV pareadas, 3 para  
167 a presença de padrões bigeminados e 4 para a presença de taquicardia ventricular. Os registros  
168 foram obtidos mediante a utilização de um sistema de quatro vias e três canais de um gravador  
169 digital (Cardioflash digital, Cardios Sistemas, Brasil), os traçados foram processados  
170 automaticamente por um *software* específico (Cardio Manager S540, Cardios Sistemas, Brasil)  
171 e revistos manualmente quanto ao número total de EV em 24 horas. A análise eletrocardiográfica  
172 de 24 horas era realizada somente após todas as medidas ecocardiográficas, de forma a conferir  
173 caráter cego ao estudo.

174 Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e comparados entre  
175 os grupos utilizando o teste t de Student e de Mann-Whitney para os que obtiveram distribuição  
176 gaussiana ou não, respectivamente. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para testar a  
177 relação dos valores de ST endocárdico global, FAC e TAPSE e o número e as categorias de  
178 severidade das arritmias ventriculares, assim como para a correlação entre ST endocárdico  
179 global e FAC. Todas as análises estatísticas e gráficas foram realizadas por meio de *software*  
180 comercial (SigmaPlot for Windows Version 12.0, Systat Software, Alemanha), com nível de  
181 significância de 5% ( $\alpha=0,05$ ).

182

### 183 **3. RESULTADOS**

184 Inicialmente, 28 cães preencheram os critérios de inclusão. Foram excluídos seis animais:  
185 três devido a quantidades intermediárias de EV no Holter de 24 horas (ou seja, maior que 50 e  
186 menor que 100) e três por apresentarem velocidade de fluxo aórtico superior a 2,4 m/s  
187 (sugestivo de estenose subaórtica congênita). Dos 22 animais incluídos no estudo, onze foram  
188 alocados no GC, composto por seis fêmeas e cinco machos, entre quatro e 12 anos de idade  
189 (média de sete anos) e que apresentaram de zero a 30 EV em 24 horas (média de 11 EV em 24  
190 horas). No grupo GD, composto pelos demais onze cães, havia sete machos e quatro fêmeas  
191 entre quatro e 11 anos de idade (média de 8 anos) e que apresentaram de 105 a 26.929 EV em  
192 24 horas (média de 5.250 EV em 24 horas), sendo que um animal recebeu a subclassificação 1,  
193 três animais a subclassificação 2, quatro a subclassificação 3 e três animais a subclassificação  
194 4.

De acordo com os resultados da pesquisa, não houve diferença entre os valores de diâmetros e comprimentos internos do VD (Tab. 1), assim como os índices sistólicos da ecocardiografia convencional FAC, TAPSE e S' (Tab. 2) e os dados de avaliação ecocardiográfica por *speckle tracking* ST e de STr (Tab. 3 e Tab. 4, respectivamente), não foram estatisticamente diferentes entre o grupo de animais controle e o grupo de animais doentes. Outro achado a ser considerado é a ausência de correlação entre as variáveis analisadas. Os valores dos índices de função sistólica do VD da ecocardiografia convencional, representado pelo FAC, não estabeleceu qualquer relação pelo teste de correlação de Pearson com aqueles da técnica ecocardiográfica *speckle tracking*, representado pelo ST endocárdico global ( $r=0,271$ ,  $p=0,420$ ). Do mesmo modo, o número de arritmias ou a ocorrência de critérios de malignidade mais severos não possuem relação direta com os índices sistólicos da ecocardiografia avançada ( $r=0,244$ ,  $p=0,469$  e  $r=-0,136$ ,  $p=0,690$ , respectivamente) ou da ecocardiografia convencional ( $r=-0,240$ ,  $p=0,477$  e  $r=-0,080$ ,  $p=0,814$ , respectivamente) também pelo teste de correlação de Pearson.

	VDCs (mm)	VDCd (mm)	VDMs (mm)	VDMd (mm)	VDLs (mm)	VDLd (mm)
GC	13,65 ± 2,73	20,92 ± 4,14	14,54 ± 4,64	23,65 ± 3,83	31,23 ± 3,70	40,57 ± 3,35
GD	13,26 ± 2,30	20,62 ± 3,77	15,39 ± 4,70	25,71 ± 2,77	32,36 ± 3,31	40,65 ± 2,40
p	0,720	0,861	0,672	0,163	0,456	0,948

**Tabela 1.** Média ± desvio padrão dos resultados de diâmetro interno e comprimento do VD, em sístole (s) e em diástole (d) (GC: grupo controle; GD: grupo doente; VDC: diâmetro interno do VD no ponto de inserção dos folhetos valvares; VDM: diâmetro interno do VD em seu terço médio; VDL: comprimento do VD).

	FAC (%)	TAPSE* (mm)	S' (m/s)
GC	53,06 ± 11,02	17,60 ± 1,85	0,24 ± 0,08
GD	51,18 ± 17,25	16,80 ± 2,85	0,24 ± 0,07
p	0,764	0,554	0,829

**Tabela 2.** Média ± desvio padrão dos resultados de encurtamento fracional da área do VD (FAC) e da velocidade de excursão sistólica do anel tricúspide (S'). Mediana ± intervalo interquartil da excursão sistólica do plano anular da tricúspide (TAPSE) (GC: grupo controle; GD: grupo doente). \*Dados com distribuição não gaussiana.

	<b>ST b</b> (%)	<b>ST m</b> (%)	<b>ST a</b> (%)	<b>ST g</b> (%)
<b>GC</b>	30,57 ± 9,23	28,90 ± 5,23	26,62 ± 11,35	28,70 ± 5,33
<b>GD</b>	29,65 ± 9,07	29,90 ± 6,78	25,58 ± 6,73	28,37 ± 6,17
<b>p</b>	0,815	0,705	0,796	0,896

220 **Tabela 3.** Média ± desvio padrão dos resultados de *strain* endocárdico longitudinal, obtidos  
 221 pela técnica de *speckle tracking* (GC: grupo controle; GD: grupo doente; ST: *strain*; b: basilar;  
 222 m: médio; a: apical; g: global).

223

	<b>STr b*</b> (1/seg)	<b>STr m*</b> (1/seg)	<b>STr a*</b> (1/seg)	<b>STr g*</b> (1/seg)
<b>GC</b>	2,99 ± 0,73	2,93 ± 0,81	2,70 ± 2,02	2,76 ± 0,51
<b>GD</b>	3,04 ± 0,73	3,67 ± 1,72	2,22 ± 1,24	2,88 ± 1,25
<b>p</b>	0,622	0,278	1,000	0,743

224 **Tabela 4.** Mediana ± intervalo interquartil dos resultados de *strain rate* endocárdico  
 225 longitudinal, obtidos pela técnica de *speckle tracking* (GC: grupo controle; GD: grupo doente;  
 226 STr: *strain rate*, b: basilar; m: médio; a: apical; g: global). \*Dados com distribuição não  
 227 gaussiana.

228

#### 229 4. DISCUSSÃO

230 A CAVD tem sido relatada como uma importante doença cardíaca em cães adultos da  
 231 raça Boxer, que culmina em síncope e morte súbita, sendo que seu diagnóstico é bastante  
 232 desafiador, já que a maioria dos pacientes é assintomática e podem apresentar como único sinal  
 233 clínico a morte súbita. Essa situação exige que se utilize métodos de avaliação cardiológica  
 234 práticos e indicadores de disfunção cardíaca precisos. Comparado às ferramentas atualmente  
 235 disponíveis, a ecocardiografia é uma técnica pouco invasiva, relativamente de baixo custo e  
 236 amplamente disponível. Neste mesmo contexto, em medicina humana tem sido identificada a  
 237 existência de disfunção ventricular direita em pessoas diagnosticadas com CAVD, mesmo em  
 238 estágios iniciais e assintomáticos da doença. Conjuntamente, estudos recentes têm mostrado  
 239 que a técnica de *speckle tracking* é mais sensível para detecção de pequenas alterações  
 240 miocárdicas, diminuindo a possibilidade de falsos positivos e negativos pela avaliação subjetiva  
 241 de motilidade da parede ventricular (Teske *et al.*, 2012; Réant *et al.*, 2015). Entretanto, em  
 242 medicina veterinária, esta condição ainda não foi propriamente demonstrada, além de que,  
 243 atualmente, o exame ecocardiográfico do VD de cães com CAVD ainda tem se restringido à  
 244 uma avaliação qualitativa e subjetiva (Vischer *et al.*, 2017).

245 Quanto à avaliação ecocardiográfica convencional, nesse estudo não se encontrou  
246 diferença estatística entre GC e GD nas variáveis ecocardiográficas convencionais de avaliação  
247 sistólica do VD. Mesmo sendo uma técnica amplamente difundida em medicina veterinária, há  
248 escassas publicações que relatam a utilização de índices ecocardiográficos específicos para o  
249 VD sob a ótica da CAVD. Assim, de acordo com resultados da pesquisa em tela, não se detectou  
250 diferenças entre os tamanhos da câmara ventricular direita ou alterações na função miocárdica  
251 dos animais portadores de CAVD. TAPSE e S', por exemplo, não foram semelhantes entre GC  
252 e GD, assim como TAPSE não apresentou correlação com o número de arritmias, e os dados  
253 presentes na literatura não condizem com estes resultados. Em seres humanos, esses mesmos  
254 índices foram observados como indicadores de detecção precoce de disfunção miocárdica em  
255 pacientes ainda assintomáticos com CAVD, já que Teske *et al.* (2012) e Réant *et al.* (2015)  
256 identificaram redução destas duas variáveis em pacientes humanos identificados apenas com  
257 mutações em genes marcadores da doença. Em medicina veterinária, o único estudo publicado  
258 até então avaliando a variável TAPSE relatou valores significativamente diferentes entre um  
259 grupo de Boxers com número de arritmias  $\geq 50$  EV/24h e um grupo de cães da mesma raça com  
260 número de arritmias  $< 50$  EV/24h (Kaye *et al.*, 2015).

261 Associado aos resultados encontrados por essa pesquisa, alguns aspectos devem ser  
262 considerados. No estudo publicado por Kaye *et al.* (2015), embora os números diários de  
263 arritmias para separação de grupos e análises estatísticas foram semelhantes ao desse estudo,  
264 os autores incluíram nas análises aqueles animais que apresentavam sinais de disfunção sistólica  
265 do ventrículo esquerdo, o que, inclusive, correlacionou-se moderadamente com valores  
266 diminuídos de TAPSE. Entretanto, esse mesmo fato não foi determinante nos resultados de  
267 Réant *et al.* (2012). Assim, pode-se inferir que a presença de disfunção sistólica do VD pode  
268 ter relação com a concomitante presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em cães,  
269 o que já não acontece em humanos. Isso corrobora a interpretação de que cães, nas condições  
270 aqui avaliadas, não apresentam disfunção sistólica do VD na CAVD e pode justificar a  
271 divergência entre os resultados dos estudos realizados em humanos.

272 Já em relação ao FAC, Visser *et al.* (2017) o descreveram como o índice sistólico do VD  
273 oriundo da ecocardiografia convencional que, dentre os demais avaliados nesta pesquisa,  
274 apresenta menor dependência do ângulo de insonação do feixe ultrassonográfico para aquisição  
275 das imagens, necessita de imagens de alta qualidade para definição adequada das bordas  
276 endocárdicas e pode ser superior em detectar disfunções miocárdicas induzidas do VD. Por  
277 essas características serem semelhantes as do *speckle tracking*, este índice foi escolhido para

278 determinar se há correlação entre os valores encontrados pela ecocardiografia convencional e  
279 aqueles obtida pela técnica mais avançada, por meio da correlação com ST longitudinal global.  
280 Entretanto, também não se encontrou relação entre as duas variáveis, assim como não houve  
281 diferença estatística entre os valores de FAC encontrados para GC e GD.

282 No caso da mencionada variável, os resultados encontrados neste estudo são condizentes  
283 com os encontrados em medicina humana. Prakasa *et al.* (2007) e Alizade *et al.* (2017),  
284 avaliando pessoas com diagnóstico definitivo de CAVD, não encontraram diferença estatística  
285 ao comparar com pessoas sem a doença. Da mesma forma, Teske *et al.* (2012) e Réant *et al.*  
286 (2015) também não obtiveram sucesso ao utilizar esse índice para diagnóstico precoce de  
287 disfunção miocárdica em pacientes ainda assintomáticos. Embora não haja publicações neste  
288 sentido em medicina veterinária, a comparação entre os resultados em medicina humana e os  
289 aqui relatados leva à interpretação que, de fato, FAC não é um índice ecocardiográfico confiável  
290 para predição de disfunção sistólica do VD no âmbito dessa doença.

291 Quanto à técnica de *speckle tracking*, há bastante tempo a literatura tem demonstrado a  
292 utilidade desta técnica em identificar a disfunção miocárdica do VD em pessoas portadoras de  
293 CAVD (Prakasa *et al.*, 2007). Vale ressaltar mais uma vez a sua importância como identificador  
294 dessa disfunção em estágios precoces da doença nos pacientes que ainda não demonstram sinais  
295 clínicos ou naqueles que simplesmente são identificados como portadores da mutação genética  
296 causadora (Teske *et al.*, 2012; Réant *et al.*, 2015). De forma contrária a isso, os dados  
297 encontrados na pesquisa em tela não foram concordantes com esses resultados, sendo que a  
298 avaliação de ST e STr sequer mostrou diferenças entre a função miocárdica do VD entre Boxers  
299 considerados livres da doença e Boxers com diagnóstico claro da doença.

300 Diante deste cenário de clara divergência entre os dados da literatura e os aqui relatados,  
301 sugere-se que não há coexistência de disfunção miocárdica do VD e arritmias ventriculares em  
302 Boxers com CAVD. Essa hipótese já foi salientada anteriormente por Baumwart & Meurs  
303 (2008), em que os autores também observaram a ausência de diferença no índice de  
304 performance miocárdica do VD, obtido pela técnica Doppler da ecocardiografia, entre Boxers  
305 clinicamente sãos e Boxers diagnosticados com CAVD, assim como ausência de relação com  
306 o número e severidade das arritmias ventriculares.

307 Uma possibilidade a ser levantada a fim de explicar este achado em cães relaciona-se a  
308 fisiopatogenia da doença. É bem sabido em seres humanos portadores de CAVD a origem  
309 genética da doença, documentada por mutações específicas observadas nos genes das proteínas  
310 desmossômicas desmoplaquina, desmogleína, placoglobina e placofilina (Indik e Marcus,

311 2003; Macrae *et al.*, 2006). No entanto, Meurs *et al.*, (2007) realizaram o sequenciamento  
312 genético destas mesmas quatro proteínas desmossômicas em dez cães Boxer com CAVD e não  
313 encontraram mutações nesta espécie, sugerindo-se que, aparentemente, esta não seria a causa  
314 do desenvolvimento da CAVD em cães. Em contrapartida, já foram documentadas alterações  
315 nos receptores rianodina dos canais iônicos intracelulares de cálcio dos cardiomiócitos, em  
316 Boxers portadores de CAVD (Tiso *et al.*, 2001; Meurs *et al.*, 2006; Oyama *et al.*, 2008). Desta  
317 forma, pode-se supor que o aparecimento de arritmias ventriculares nos cães diagnosticados  
318 com CAVD pode estar mais relacionado a um ciclo anormal de cálcio e conseqüentemente, a  
319 uma instabilidade elétrica dos cardiomiócitos, sem que ocorra necessariamente a diminuição da  
320 função sistólica do VD pela infiltração fibroadiposa.

321 Este estudo apresentou algumas limitações. O primeiro deles a ser considerado relaciona-  
322 se a forma de diagnóstico. Em seres humanos, este se baseia em uma série de critérios,  
323 estabelecidos em 1994 e atualizados em 2010 (Mckenna *et al.*, 1994; Marcus *et al.*, 2010), que  
324 levam em consideração diversos aspectos de anormalidades estruturais e funcionais,  
325 histológicas, de despolarização e repolarização, arritmias e histórico familiar. Entretanto,  
326 critérios como esses nunca foram validados para cães, o que torna o diagnóstico nesta espécie  
327 menos fundamentado. Atualmente, se faz por uma combinação subjetiva de fatores, como  
328 histórico familiar da doença ou de morte súbita e presença de frequentes arritmias ventriculares  
329 com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo à eletrocardiografia (Meurs, 2010, Palermo *et*  
330 *al.*, 2011, Meurs *et al.*, 2014; Vischer *et al.*, 2017).

331 Por isso, o critério para inclusão dos cães no GD deste estudo fundamentou-se  
332 exclusivamente na apresentação de mais de 100 EV na eletrocardiografia contínua. No caso do  
333 estudo em tela, os cães incluídos neste grupo obtiveram uma média de 5250 EV em 24 horas,  
334 com clara predominância de origem no VD, detectada pela morfologia de bloqueio de ramo  
335 esquerdo dos complexos. Esse achado em cães, principalmente quando se trata da raça Boxer,  
336 é altamente sugestivo de CAVD, uma vez que não se tem métodos definidos para realizar  
337 diagnóstico diferencial *in vivo* de outras doenças arrítmicas semelhantes, como é rotineiramente  
338 realizado em seres humanos, que faz com que esta limitação seja comum nos estudos dessa  
339 doença em medicina veterinária.

340 Adicionalmente, todos os animais foram avaliados de forma pontual, não levando em  
341 consideração a possível variabilidade espontânea das arritmias. Um estudo anterior demonstrou  
342 a possibilidade da ocorrência de variabilidade de até 83% do número de EV em curto intervalo  
343 de tempo (Spier *et al.*, 2004). Mesmo assim, levando em consideração esse valor de

344 variabilidade indicado pelo autor, é improvável que, com avaliações subsequentes, algum dos  
345 animais classificados como saudável tivesse que ser realocado no grupo doente, ou seja, não há  
346 a possibilidade de ter animais doentes no grupo controle.

347

## 348 **5. CONCLUSÕES**

349 O exame ecocardiográfico convencional não detecta aumento da câmara ventricular  
350 direita e de disfunção miocárdica do VD pela análise dos índices sistólicos TAPSE, FAC e S',  
351 em Boxers portadores de CAVD. Da mesma forma, a técnica ecocardiográfica de *speckle*  
352 *tracking* bidimensional, pela avaliação de ST e STr, de forma segmentar (basilar, médio ou  
353 apical) ou global, também não detecta disfunção miocárdica do VD. Não há correlação entre a  
354 função sistólica do VD e o número ou severidade das arritmias ventriculares na CAVD de  
355 Boxers.

356

## 357 **6. AGRADECIMENTO**

358 À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão  
359 de bolsa de mestrado (processo 2016/14800-7).

360

## 361 **7. REFERÊNCIAS**

362 ALIZADE, E.; YESIN, M.; YAZICIOGLU, M. V. et al. Evaluation of Tp-e interval, Tp-  
363 e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with asymptomatic arrhythmogenic right ventricular  
364 cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* v. 22, 2017.

365 BAUMWART, R.D., MEURS, K. M. An index of myocardial performance applied to the  
366 right ventricle of Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res.*  
367 v. 8, p. 1029-1033, 2008.

368 CATTANACH, B. M.; DUKES-MCEWAN, M. J.; WOTTON, P. R. et al. A pedigree-  
369 based genetic appraisal of Boxer ARVC and the role of the Striatin mutation. *Vet Record.* v.  
370 176, 2015.

371 FÉLIX, A. S.; ALCANTARA, M. L.; SICILIANO, A. P. R. V. et al. *Strain* 2D como  
372 índice promissor para a avaliação da função sistólica do ventrículo direito. *Rev. Bras. Ecocard.*  
373 *Imag. Cardiov.* v. 23(1), p. 18-25, 2010.

374 INDIK, J.H.; MARCUS, F.I. Arrhythmogenic right ventricular  
375 cardiomyopathy/dysplasia. *Ind. Pac. Electroph. J.* v. 3, p. 148-156, 2003.

- 376 KAYE, B. M. et al. Association of tricuspid annular plane systolic excursion with survival  
377 time in boxer dogs with ventricular arrhythmias. *J. Vet. Int. Med.* v. 29, p. 582–588, 2015.
- 378 KIÈS, P.; BOOTSMA, M.; BAXET, J. et al. Arrhythmogenic right ventricular  
379 dysplasia/cardiomyopathy: Screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm.* v. 3, p. 225–  
380 234, 2006.
- 381 MACRAE, C.A.; BIRCHMEIER, W.; THIERFELDER, L. Arrhythmogenic right  
382 ventricular cardiomyopathy: moving toward mechanism. *J. Clin. Invest.* v. 116, p. 1825-1828,  
383 2006.
- 384 MARCUS F. I.; MCKENNA, W. J.; SHERRILL, D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic  
385 right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria.  
386 *Circulation.* v. 121, p. 1533-1541, 2010.
- 387 MAST, T. P.; TESKE, A. J.; HEIJDEN, J. F. et al. Left ventricular involvement in  
388 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy assessed by echocardiography  
389 predicts adverse clinical outcome. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* v. 28, n. 9, 2015.
- 390 MCKENNA, W. J.; THIENE, G.; NAVA, A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right  
391 ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br. Heart. J.* v. 71, p.215-218, 1994.
- 392 MEURS, K.M. Genetics of cardiac disease in the small animal patient. *North Am. Small*  
393 *Anim. Pract.* v. 40, p. 701-715, 2010.
- 394 MEURS, K. M.; EDERER, M. M.; STERN, J. A. Desmosomal gene evaluation in Boxers  
395 with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am. J. Vet. Res.* v. 68, p. 1338–1341,  
396 2007.
- 397 MEURS, K.M.; LACOMBE, V. A.; DRYBURGH, K. et al. Differential expression of  
398 the cardiac ryanodine receptor in normal and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy  
399 canine hearts. *Hum. Genet.* v. 120, p. 111–118, 2006.
- 400 MEURS, K. M.; MAUCALI, E.; LAHMERS, S. et al. Genome-wide association  
401 identifies a deletion in the 3' untranslated region of striatin in a canine model of arrhythmogenic  
402 right ventricular cardiomyopathy - identification of striatin deletion in canine ARVC. *Hum.*  
403 *Genet.* v. 128, p. 315-324, 2010.
- 404 MEURS, K. M.; STERN, J. A.; REINA-DORESTE, Y. et al. Natural history of  
405 arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the boxer dog: a prospective study. *J. Vet.*  
406 *Intern. Med.* v. 28, p. 1214–1220, 2014.
- 407 MONDILLO, S.; GALDERISI, M.; MELE, D. Speckle-tracking echocardiography: a  
408 new technique for assessing myocardial function. *J. Ultrasound Med.* v. 30, p. 71–83, 2011.

- 409 OYAMA, M.; REIKEN, S.; LEHNART, S. E. et al. Arrhythmogenic right ventricular  
410 cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency. *J. Vet. Cardiol.* v. 10,  
411 p. 1-10, 2008.
- 412 PALERMO, V.; JOHNSON, M. J. S.; SALA, E. et al. Cardiomyopathy in Boxer dogs: a  
413 retrospective study of the clinical presentation, diagnostic findings and survival. *J. Vet. Cardiol.*  
414 v. 13, p. 45 – 55, 2011.
- 415 PRAKASA, K. R.; WANG, J.; TANDRI, H. et al. Utility of tissue doppler and strain  
416 echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am. J.*  
417 *Cardiol.* v. 100, p. 507–512, 2007.
- 418 RÉANT, P.; HAUER, A. D.; CASTELLETTI, S. et al. Epicardial myocardial strain  
419 abnormalities may identify the earliest stages of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int. J.*  
420 *Cardiovasc. Imaging.* v. 32, p. 593-601, 2015.
- 421 RUDSKI, L.G. et al. Guidelines for the echocardiography assessment of the right heart  
422 in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardi.* 23,  
423 p. 685-713, 2010.
- 424 SPIER, A. W.; MEURS, K. M. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of  
425 ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J.*  
426 *Am. Vet. Med. Assoc.* v. 224, n. 4, 2004.
- 427 STERN, J. A.; MEURS, K.; SPIER, A. W. et al. Ambulatory electrocardiographic  
428 evaluation of clinically normal adult Boxers. *J Am. Vet. Med. Assoc.* v. 236, n. 4, 2010.
- 429 TESKE A. J.; COX, M. G. P. J.; TE RIELE, A. S. J. M. et al. Early detection of regional  
430 functional abnormalities in asymptomatic ARVD/C gene carriers. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* v.  
431 25, p. 997–1006, 2012.
- 432 TISO, N.; STEPHEN, D. A.; NAVA, A. et al. Identification of mutations in the cardiac  
433 ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular  
434 cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum. Molec. Genet.* v. 10, p. 189-194, 2001.
- 435 VISCHER, A. S., CONOLLY, D. J., COATS, C. J. et al. Arrhythmogenic right  
436 ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs: the diagnosis as a link to the human disease. *Acta*  
437 *Myologica.* v. 36, p. 135-150, 2017.
- 438 VISSER, L. C. Right ventricular function: imaging techniques. *Vet Clin Small Anim* v.  
439 47, p. 989–1003, 2017.

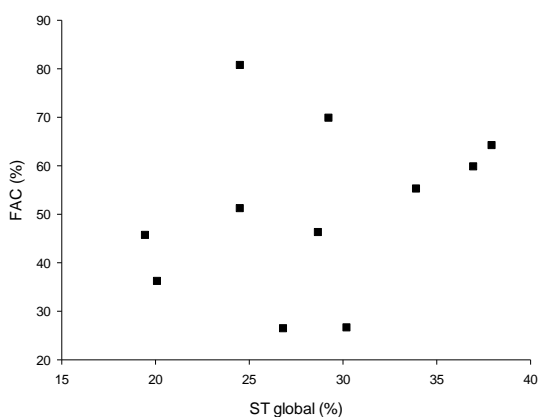
440 VISSER, L. C.; SCANSEN, B. A., SCHOBBER, K. E. et al. Echocardiographic assessment  
441 of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference  
442 intervals. *J Vet Cardiol*. Disponível em: [dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.10.003), 2014.

443 VITARELLI, A.; MORICHETTI, M. C.; CAPOTOSTO, L. et al. Utility of strain  
444 echocardiography at rest and after stress testing in arrhythmogenic right ventricular dysplasia.  
445 *Am. J. Cardiol.* v. 111, p. 1344-1350, 2013.

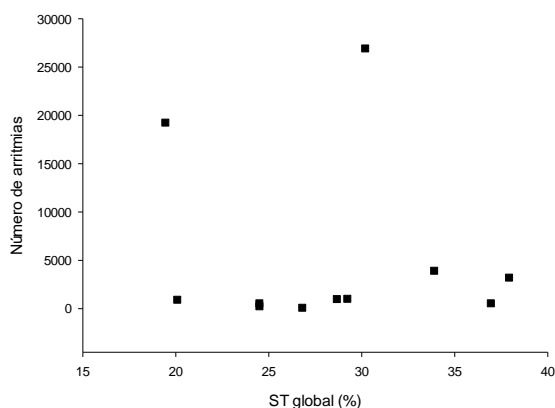
## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A – Gráficos de correlação entre variáveis ecocardiográficas e eletrocardiográficas.

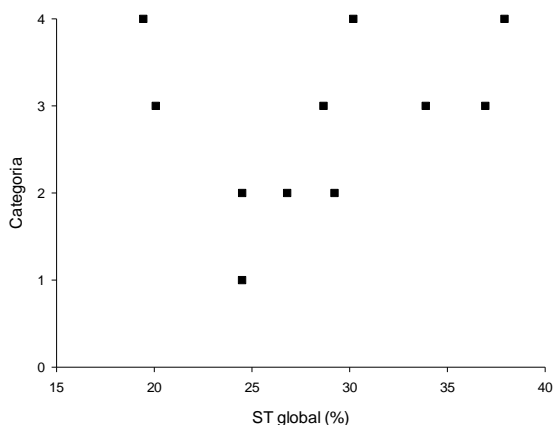
**Figura 1.** Correlação entre ST endocárdico global (%) e FAC (%). Não há uma correlação significativa entre as variáveis pelo teste de correlação de Pearson ( $r= 0,271$ ;  $p= 0,420$ ).



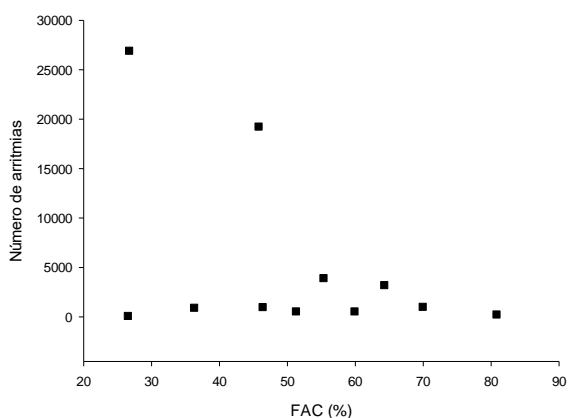
**Figura 2.** Correlação entre ST endocárdico global (%) e o número de arritmias. Não há uma correlação significativa entre as variáveis pelo teste de correlação de Pearson ( $r= -0,136$ ;  $p= 0,690$ ).



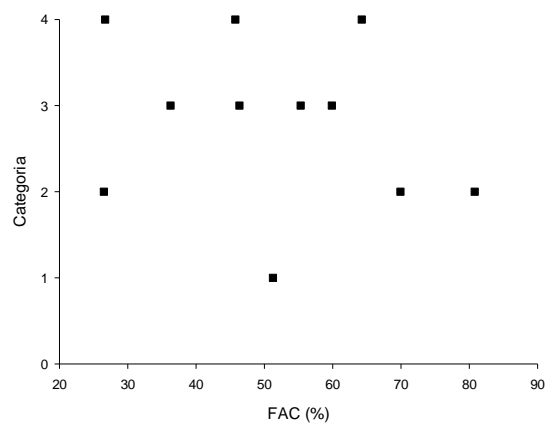
**Figura 3.** Correlação entre ST endocárdico global (%) e a categoria de severidade das arritmias. Não há uma correlação significativa entre as variáveis pelo teste de correlação de Pearson ( $r= 0,244$ ;  $p= 0,469$ ).



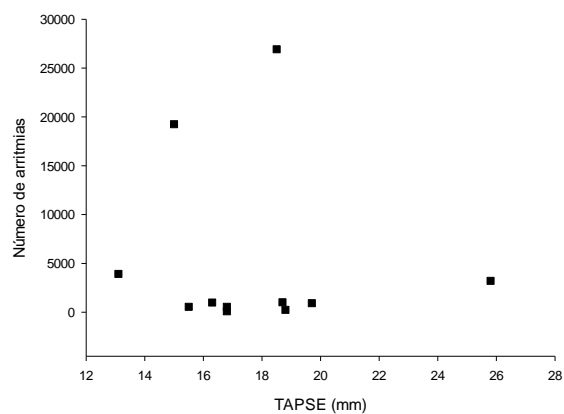
**Figura 4.** Correlação entre FAC (%) e o número de arritmias. Não há uma correlação significativa entre as variáveis pelo teste de correlação de Pearson ( $r= -0,445$ ;  $p= 0,171$ ).



**Figura 5.** Correlação entre FAC (%) e a categoria de severidade das arritmias. Não há uma correlação significativa entre as variáveis pelo teste de correlação de Pearson ( $r = -0,240$ ;  $p = 0,477$ ).



**Figura 6.** Correlação entre TAPSE (mm) e o número de arritmias. Não há uma correlação significativa entre as variáveis pelo teste de correlação de Pearson ( $r = -0,080$ ;  $p = 0,814$ ).



## **APÊNDICE B - Normas de formatação da revista científica Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.**

### **Tipos de artigos aceitos para publicação**

#### **Artigo científico**

É o relato completo de um trabalho experimental. Baseia-se na premissa de que os resultados são posteriores ao planejamento da pesquisa.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" – Step 6), Resumo, Abstract, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão (ou Resultados e Discussão), Conclusões, Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 15, incluindo tabelas, figuras e Referências.

O número de Referências não deve exceder a 30.

#### **Relato de caso**

Contempla principalmente as áreas médicas em que o resultado é anterior ao interesse de sua divulgação ou a ocorrência dos resultados não é planejada.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" - Step 6), Resumo, Abstract, Introdução, Casuística, Discussão e Conclusões (quando pertinentes), Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a dez, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

#### **Comunicação**

É o relato sucinto de resultados parciais de um trabalho experimental digno de publicação, embora insuficiente ou inconsistente para constituir um artigo científico.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" - Step 6). Deve ser compacto, sem distinção das seções do texto especificadas para "Artigo científico", embora seguindo àquela ordem. Quando a Comunicação for redigida em português deve conter um "Abstract" e quando redigida em inglês deve conter um "Resumo".

O número de páginas não deve exceder a oito, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

### **Preparação dos textos para publicação**

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, na forma impessoal.

#### **Formatação do texto**

• O texto **NÃO** deve conter subitens em nenhuma das seções do artigo, deve ser apresentado em arquivo Microsoft Word e anexado como "Main Document" (Step 6), no formato A4, com margem de 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), na fonte Times New Roman, no tamanho 12 e no espaçamento de entrelinhas 1,5, em todas as páginas e seções do artigo (do título às referências), **com linhas numeradas**.

• Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

### Seções de um artigo

**Título:** Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 50 palavras.

**Autores e Filiação:** Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com identificação da instituição a qual pertencem. O autor e o seu e-mail para correspondência devem ser indicados com asterisco somente no "Title Page" (Step 6), em arquivo Word.

**Resumo e Abstract:** Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 200 palavras em um só parágrafo. Não repetir o título e não acrescentar revisão de literatura. Incluir os principais resultados numéricos, citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma informação completa.

**Palavras-chave e Keywords:** No máximo cinco e no mínimo duas\*. \*na submissão usar somente o Keyword (Step 2) e no corpo do artigo constar tanto keyword (inglês) quanto palavra-chave (português), independente do idioma em que o artigo for submetido.

**Introdução:** Explanação concisa na qual os problemas serão estabelecidos, bem como a pertinência, a relevância e os objetivos do trabalho. Deve conter poucas referências, o suficiente para balizá-la.

**Material e Métodos:** Citar o desenho experimental, o material envolvido, a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já publicados. Nos trabalhos que envolvam animais e/ou organismos geneticamente modificados **deverão constar obrigatoriamente o número do Certificado de Aprovação do CEUA.** (verificar o Item Comitê de Ética).

**Resultados:** Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados.

**Tabela.** Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. O título da tabela recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Tabela 1.). No texto, a tabela deve ser referida como Tab seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Tab. 1), mesmo quando referir-se a várias tabelas (ex.: Tab. 1, 2 e 3). Pode ser apresentada em espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (o menor tamanho aceito é oito). A legenda da Tabela deve conter apenas o indispensável para o seu entendimento. As tabelas devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

**Figura.** Compreende qualquer ilustração que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema etc. A legenda recebe inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Figura 1.) e é citada no texto como Fig seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Fig.1), mesmo se citar mais de uma figura (ex.: Fig. 1, 2 e 3). Além de inseridas no corpo do texto, fotografias e desenhos devem também ser enviados no formato JPG com alta qualidade, em um arquivo zipado, anexado no campo próprio de submissão, na tela de registro do artigo. As figuras devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

**Nota:** Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.

**Discussão:** Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer uma das partes).

**Conclusões:** As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada e serem apresentadas de forma objetiva, **SEM** revisão de literatura, discussão, repetição de resultados e especulações.

**Agradecimentos:** Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.

**Referências:** As referências devem ser relacionadas em ordem alfabética, dando-se preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. Livros e teses devem ser referenciados o mínimo possível, portanto, somente quando indispensáveis. São adotadas as normas gerais da ABNT, **adaptadas** para o ABMVZ, conforme exemplos:

**Como referenciar:**

### 1. Citações no texto

A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos:

- autoria única: (Silva, 1971) ou Silva (1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88);
- dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974);
- mais de dois autores: (Ferguson *et al.*, 1979) ou Ferguson *et al.* (1979);
- mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson *et al.* (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson *et al.*, 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.

**Citação de citação.** Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão **citado por** e o sobrenome do autor e ano do documento consultado. Nas Referências deve-se incluir apenas a fonte consultada.

**Comunicação pessoal.** Não faz parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

**2. Periódicos** (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.40, p.5-10, 1979.

HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al. Anestesia general del canino. *Not. Med. Vet.*, n.1, p.13-20, 1984.

**3. Publicação avulsa** (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. 981p.

LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).

MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.

NUTRIENT requirements of swine. 6.ed. Washington: National Academy of Sciences, 1968. 69p.

SOUZA, C.F.A. *Produtividade, qualidade e rendimentos de carcaça e de carne em bovinos de corte*. 1999. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

**4. Documentos eletrônicos** (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

QUALITY food from animals for a global market. Washington: Association of American Veterinary Medical College, 1995. Disponível em: <<http://www.org/critca16.htm>>. Acessado em: 27 abr. 2000.

JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative, organized. Miami Herald, 1994. Disponível em: <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerld-Summit-RelatedArticles/>>. Acessado em: 5 dez. 1994.