

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL

**CONTRIBUIÇÃO DAS ELETROCARDIOGRAFIAS
CONVENCIONAL, HOLTER E DE ALTA RESOLUÇÃO NO
DIAGNÓSTICO DA CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO
VENTRÍCULO DIREITO DOS CÃES DA RAÇA BOXER**

Evandro Zacché Pereira

Médico Veterinário

JABOTICABAL - SÃO PAULO – BRASIL

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL

CONTRIBUIÇÃO DAS ELETROCARDIOGRAFIAS
CONVENCIONAL, HOLTER E DE ALTA RESOLUÇÃO NO
DIAGNÓSTICO DA CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO
VENTRÍCULO DIREITO DOS CÃES DA RAÇA BOXER

Evandro Zacché Pereira

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

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

Jaboticabal – SP

Fevereiro de 2011

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

EVANDRO ZACCHÉ PEREIRA – nascido em Linhares, Espírito Santo, aos 19 dias do mês de julho, filho de José de Almeida Pereira e Rosângela Maria Zacché Pereira. Graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Espírito Santo em agosto de 2006. Ingressou no programa de residência em clínica médica de pequenos animais na Pontifícia Universidade Católica do Paraná em fevereiro de 2007 e concluiu em fevereiro de 2009. Em março de 2009 ingressou no programa de Pós graduação em Medicina Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, em nível de mestrado.

“Bom mesmo é ir a luta com determinação,
abraçar a vida com paixão, perder com classe e
vencer com ousadia... Pois o triunfo pertence a
quem se atreve”

Charles Chaplin

À minha mãe, por estar sempre muito perto mesmo estando muito longe.

AGRADECIMENTOS

Gostaria imensamente de agradecer a todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram com a execução desse trabalho.

Ao professor **Aparecido Antonio Camacho**, pela oportunidade, orientação e por me confiar um projeto cuja realização muito me alegrou.

Aos companheiros do Serviço de Cardiologia **Daniel Paulino Paulino Jr., João Paulo Exaltação Pascon e Tatiana Champion** pelos ensinamentos e aos irmãos **Fabio Gava e Edna Mireya** pela presença e ajuda incondicional SEMPRE.

À fiel escudeira **Thais Assumpção**, pela solicitude e grande dedicação ao projeto.

À grande parceira **Ana Paula Gering**, pela anestesia dos animais e pelo bom humor sempre!

À **Carolina Toni**, pelo amor, dedicação e ajuda em todos os momentos.

Aos professores **Mirela Tinucci Costa, Luciane Helena Gargaglioni Batalhão e Wagner Luís Ferreira**, pelas correções e contribuições na redação.

Aos irmãos da república Antro do HV **Márcio, Pedro Paulo, Daniel, Miguel, Dedo, Viçosa, Andrezão, Zaine, Luis, Marcus, Marquim, Diogo e Felipe**, tanto pela ajuda técnica quanto pela amizade, que por si só já é mais que o suficiente para deixar a pós-graduação e os projetos muito mais fáceis.

E um obrigado especial aos proprietários que aceitaram que seus cães participassem do estudo.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE ABREVIATURAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xiii
SUMMARY	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
3 OBJETIVOS	8
4 MATERIAL E MÉTODOS	9
4.1 Seleção dos pacientes	9
4.2 Distribuição dos pacientes	9
4.3 Eletrocardiografia convencional	10
4.4 Eletrocardiografia Holter e variabilidade da frequência cardíaca	10
4.5 Eletrocardiografia de alta resolução	11
4.6 Análise dos dados	12
5 RESULTADOS	14
5.1 Eletrocardiografia convencional	14
5.2 Eletrocardiografia Holter e variabilidade da frequência cardíaca	17
5.3 Eletrocardiografia de alta resolução	18
6 DISCUSSÃO	21
7 CONCLUSÕES	30
8 REFERÊNCIAS	31

LISTA DE ABREVIATURAS

μV :	Microvolts
CAVD:	Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito
ECGAR:	Eletrocardiograma de alta resolução
ESV:	Extrassístole supraventricular
EV:	Extrassístole ventriculare
LAS40:	<i>Low amplitude signals</i> - Duração em milissegundos dos sinais de baixa amplitude (menor que 40 microvolts) dos últimos 40 ms do complexo QRS.
ms:	Milissegundos
pNN>50	Porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos
QTc:	Intervalo QT corrigido
RMS40:	<i>Root mean square</i> - Raiz quadrada média da voltagem ao quadrado dos últimos 40 milissegundos do complexo QRS.
rMSSD:	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes
RyR2:	Receptor rianodina
SDANN:	Desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos
SDNN:	Desvio padrão de todos os intervalos RR
SDNNIDX:	Média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos
VFC:	Variabilidade da frequência cardíaca
VPN:	Valor preditivo negativo
VPP:	Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1	
Valores médios $\pm$ desvio padrão da onda P e intervalo PR dos animais do grupo controle (G_C), grupo afetado apresentando entre 100 e 1000 EV/24 horas (G_{D1}) e grupo afetado apresentando mais de 1000 EV/24 horas (G_{D2}) (teste de Tukey com nível de significância de 5%). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	27
Figura 2	
Valores médios $\pm$ desvio padrão do SDNNIDX (A) e pNN>50 (B) dos animais do grupo controle (G_C), grupo afetado apresentando entre 100 e 1000 EV/24 horas (G_{D1}) e grupo afetado apresentando mais de 1000 EV/24 horas (G_{D2}) (teste de Tukey com nível de significância de 5%). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	29

LISTA DE TABELAS

	Pag.
Tabela 1 Parâmetros da eletrocardiografia convencional (média $\pm$ desvio padrão) em cães Boxers sadios (G_C : n= 13) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1} : n= 5) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2} : n=7). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	26
Tabela 2 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da eletrocardiografia convencional para a detecção da CAVD em cães da raça Boxer. UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	28
Tabela 3 Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (média $\pm$ desvio padrão) em cães Boxers sadios (G_C : n=13) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1} : n=5) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2} : n=7). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	29
Tabela 4 Parâmetros da eletrocardiografia de alta resolução (média $\pm$ desvio padrão) em cães Boxers sadios (G_C : n=10) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1} : n=5) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2} : n=5). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	31

	Pag.
Tabela 5 Prevalência de ECGAR positivo em cases Boxers sadios (G_C : $n=10$) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1} : $n=5$) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2} : $n=5$). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	32
Tabela 6 Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo da eletrocardiografia de alta resolução para a detecção de potenciais tardios utilizando um e dois parâmetros de positividade em cães da raça Boxer. UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.	32

CONTRIBUIÇÃO DAS ELETROCARDIOGRAFIAS CONVENCIONAL, HOLTER E DE ALTA RESOLUÇÃO NO DIAGNÓSTICO DA CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO DIREITO DOS CÃES DA RAÇA BOXER

RESUMO – Com o objetivo de investigar a importância de ferramentas que possam identificar as arritmias ou detectar seus possíveis fatores desencadeantes em portadores da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, 25 cães Boxers foram submetidos ao exame eletrocardiográfico convencional (ECG) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC), obtida pela avaliação Holter de 24 horas, e 20 foram submetidos ao exame eletrocardiográfico de alta resolução (ECGAR). Os cães foram divididos em três grupos de acordo com o número de extrassístoles ventriculares (EV) obtidas pela avaliação Holter. O G_C foi composto por cães apresentando menos de 20 EV/24 horas, o G_{D1} foi formado por animais com mais de 100 e menos de 1.000 EV/24 horas, enquanto o G_{D2} foi composto por animais que apresentaram mais de 1.000 EV/24 horas. Levando em consideração a presença de EV e extrassístoles supraventriculares (ESV) no ECG, este teste apresentou 83,33% de sensibilidade, 100% de especificidade, valor preditivo positivo (VPP) de 100% e valor preditivo negativo (VPN) de 86%. Os parâmetros da VFC SDNNIDX (G_C: 194,08 ± 56,29 ms; G_{D1}: 202,20 ± 94,79 ms; G_{D2}: 118,00 ± 43,76 ms) e pNN>50 (G_C: 39,75 ± 12,69 ms; G_{D1}: 46,24 ± 14,08; G_{D2}: 21,52 ± 9,27 ms) foram significativamente menores nos pacientes do G_{D2}. O ECGAR apresentou sensibilidade de 30%, especificidade de 50%, VPP de 37,5% e VPN de 41,67%. Assim, os resultados sugerem que a eletrocardiografia convencional e a VFC são técnicas que podem contribuir substancialmente no diagnóstico da CAVD em cães Boxers, ao contrário da eletrocardiografia de alta resolução que se mostrou ineficaz em identificar a presença de potenciais tardios nos pacientes com esse grau de doença.

Palavras-chave: arritmia, cães, ECG, ECGAR, potenciais tardios, VFC

CONTRIBUTION OF CONVENTIONAL, HOLTER AND HIGH RESOLUTION ELECTROCARDIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY IN BOXER DOGS

SUMMARY – Aiming to investigate the importance of tools that could identify arrhythmias or detect its possible inciting factor in patients affected by arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, 25 Boxer dogs were submitted to conventional electrocardiogram (ECG), heart rate variability (HRV), obtained by 24-hours Holter evaluation, and 20 were submitted to high resolution electrocardiogram (HRECG). Dogs were divided into three different groups according to the number of ventricular complexes (VC) obtained in Holter analysis. The G_C was formed by dogs presenting less than 20 VC/24 hours, the G_{D1} was formed by animals presenting more than 100 and less than 1.000 VC/24 hours, while the G_{D2} was composed of dogs presenting over a 1.000 VC/24 hours. Considering the presence of ventricular or supraventricular complexes on the ECG, this test had 83,33% of sensitivity, 100% of specificity, positive predictive value (PPV) of 100% and negative predictive value (NPV) of 86%. The HRV parameters SDNNIDX (G_C: 194.08 ± 56.29 ms; G_{D1}: 202.20 ± 94.79 ms; G_{D2}: 118.00 ± 43.76 ms) and pNN>50 (G_C: 39.75 ± 12.69 ms; G_{D1}: 46.24 ± 14.08; G_{D2}: 21.52 ± 9.27 ms) were significantly lower in the patients of G_{D2}. The HRECG showed 30% of sensitivity, 50% of specificity, PPV of 37,5% and NPV of 41,67%. Thus, the results suggest that conventional ECG and HRV are techniques that can strongly contribute in the diagnosis of ARVD in Boxer dogs, opposed to HRECG that showed itself inefficient to detect the presence of late potentials in patients with this degree of disease.

Keywords: arrhythmia, dogs, ECG, HRECG, late potentials, HRV

1 INTRODUÇÃO

No início da década de 80, MARCUS et al. (1982) apresentaram uma série de 24 casos de pacientes com taquicardia ventricular cuja avaliação histopatológica revelou marcada diminuição das fibras miocárdicas com substituição por tecido adiposo e fibrose intramiocárdica. Devido à natureza adiposa peculiar do ventrículo direito à histologia, foi empregado, para designar tal doença, o termo “displasia do ventrículo direito” e as arritmias ventriculares foram atribuídas à doença miocárdica não isquêmica.

Com a observação mais detalhada, ficou evidente que o processo de substituição fibroadiposa no ventrículo direito era mais consistente com atrofia miocárdica adquirida do que com a ausência genética do miocárdio, dessa forma, o termo cardiomiopatia foi considerado mais adequado que displasia (BOFFA et al., 1991). Assim, o termo cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) foi introduzido para designar tal doença, cuja entidade mórbida é uma enfermidade muscular cardíaca (cardiomiopatia), sendo a taquicardia ventricular sua forma clínica mais representativa (arritmogênica), em que há um envolvimento peculiar do ventrículo direito (MCKENNA et al., 1994).

Trata-se de uma enfermidade com morbidade e mortalidade relativamente altas, podendo ser responsável por até 10% das mortes súbitas em pessoas com menos de 65 anos e até 22% em atletas jovens, devido às arritmias ventriculares (KAYSER et al., 2002; MARCUS et al., 2003; TABIB et al., 2003; MARCUS & TOWBIN, 2006).

Recentemente, os cães da raça Boxer portadores da CAVD vêm sendo utilizados como modelo animal espontâneo da doença apresentada pelos seres humanos. Por esse motivo e também por sua grande relevância clínica tanto pela alta prevalência de animais acometidos quanto pela importância como causa de morte súbita, a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito do Boxer vem sendo estudada com frequência cada vez maior.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Na década de 80, foi descrita por HARPSTER (1983) uma cardiomiopatia em cães da raça Boxer caracterizada por atrofia dos miócitos e infiltração fibroadiposa em tecido miocárdico do ventrículo direito, semelhante a que estava sendo descrita na mesma época em seres humanos, onde os pacientes apresentavam arritmias ventriculares refratárias aos antiarrítmicos habituais e a morte súbita era uma evolução comum da doença, mormente em adultos jovens (INDIK & MARCUS, 2003; MEURS, 2004; BELENERIAN, 2007). Desde então, essa enfermidade vem sendo estudada e a partir da década de 90, passou a receber a denominação de cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), sendo o termo displasia, empregado anteriormente, abandonado pela Organização Mundial da Saúde, por sugerir, erroneamente, uma má-formação congênita do miocárdio do ventrículo direito (TURRINI et al., 1999; TABIB et al., 2003).

Morfológicamente, a doença é caracterizada por substituição do miocárdio do ventrículo direito, e às vezes do ventrículo esquerdo, por tecido fibroadiposo afetando primeiramente o epicárdio e a porção mediana do miocárdio, com relativa preservação do endocárdio. Esse processo afeta as áreas posterior e inferior do trato de entrada do ventrículo direito, adjacente à área da valva tricúspide e também o infundíbulo anterior e o ápice, formando assim, o “triângulo da displasia” (INDIK & MARCUS, 2003). Nesta área é possível visibilizar também diminuição das fibras do miocárdio, sendo que ao exame microscópico observa-se infiltração de gordura no interstício e hipertrofia ou degeneração das poucas miofibrilas restantes (MARCUS et al., 1982).

A CAVD é tipicamente herdada como doença mendeliana dominante com penetrância incompleta, ou seja, nem todos os indivíduos apresentando mesmo genótipo apresentarão a mesma manifestação clínica (SEN-CHOWDHRY et al., 2004; MACRAE et al., 2006; MEURS, 2010). Nos últimos anos, o conhecimento acerca da genética dessa cardiomiopatia passou por grande evolução e estudos recentes demonstram 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).

Anteriormente caracterizada como rara e de causa desconhecida, a CAVD em humanos vem sendo diagnosticada com frequência crescente, porém a prevalência em cães ainda é especulativa. Acredita-se que uma em cada cinco mil pessoas possa ser acometida pela enfermidade e que essa pode ser 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, para pacientes humanos com CAVD, estimada em 2,5 % ao ano (KAYSER et al., 2002; MARCUS et al., 2003; TABIB et al., 2003; MARCUS & TOWBIN, 2006).

Como proposto originalmente por HARPSTER (1991), há três formas da doença quanto a sua manifestação clínica, atualmente conhecidas como forma oculta, sendo assintomática com presença de extrassístoles ventriculares (EV) ocasionais; forma evidente, que se caracteriza por taquiarritmias com síncope ou intolerância ao exercício; e a forma com disfunção miocárdica, que é menos frequentemente diagnosticada, caracterizada pelo desenvolvimento de disfunção sistólica, às vezes com evidências de insuficiência cardíaca congestiva (MEURS, 2004). Os indivíduos que são afetados por qualquer das três formas apresentam risco de morte súbita devido à presença das taquiarritmias ventriculares (BOUJON & AMBERGER, 2003; MEURS, 2004).

Apesar da CAVD ser uma doença miocárdica, a maior parte das lesões são notadas apenas histologicamente. Dessa forma, a maioria dos animais afetados apresenta exame ecocardiográfico normal, principalmente quando a avaliação se baseia no tamanho e função do ventrículo esquerdo (MEURS, 2004). Em alguns casos, avaliação ecocardiográfica cuidadosa do ventrículo direito pode detectar aumento e

possivelmente disfunção dessa câmara (BOUJON & AMBERGER, 2003; MEURS, 2004). No entanto, a complexa anatomia e a falta de índices específicos para o ventrículo direito são fatores impeditivos para sua observação acurada (MEURS, 2004).

A avaliação cardíaca por ressonância magnética permite análise morfológica dos ventrículos e sua atividade contrátil, pondo em evidência a presença de tecido adiposo em parede ventricular, que se apresenta como sinal de brilho anormal de alta intensidade, comparável com a gordura subcutânea e ao pericárdio (ELIAS et al., 1998). Tal ferramenta diagnóstica é utilizada rotineiramente para auxílio diagnóstico em pacientes humanos portadores da CAVD, mas ainda é exclusivamente experimental em cães (BASSO et al., 2004; SILVA et al., 2008).

Em 1994, um grupo de pesquisadores da sociedade europeia de cardiologia propôs, com a finalidade de estabelecer um diagnóstico mais acurado, levando em consideração não somente a qualidade e quantidade das arritmias, um critério de diagnóstico com características maiores e menores, levando em conta seis pontos a serem observados, sendo eles: 1) alterações cardíacas estruturais e disfunção global ou regional; 2) caracterização tecidual da parede cardíaca; 3) anormalidades de repolarização; 4) anormalidades de condução; 5) arritmias e; 6) histórico familiar (MCKENNA et al., 1994). No entanto, tais critérios nunca foram validados para a espécie canina.

Frente a isso, fica evidente que o diagnóstico dessa doença nos cães pode ser particularmente desafiador. Não existe no momento um teste que possa, sozinho, diagnosticar a CAVD em pacientes caninos ou humanos. Sendo assim, o diagnóstico se baseia na presença de fatores como histórico familiar, síncope e, principalmente, achados eletrocardiográficos compatíveis (MCKENNA et al., 1994; MEURS, 2004).

Devido ao caráter intermitente das arritmias ventriculares nos cães afetados, o eletrocardiograma convencional pode, muitas vezes, apresentar-se sem alterações. Por esse motivo, rotineiramente, utiliza-se como triagem a avaliação eletrocardiográfica contínua (Holter) de 24 horas, sendo classificados como provavelmente afetados os cães com mais de 1.000 EV/24 horas (h) (MEURS, 2004). Atualmente, após avaliações

genéticas em Boxers portadores da CAVD, ficou estabelecido que animais apresentando mais de 100 EV/24h podem ser classificados como provavelmente afetados (MEURS, 2010).

Diversos autores apresentam teorias ou evidências acerca da arritmogênese na CAVD (WICHTER et al., 2000; GEMAYEL et al., 2001; OYAMA et al., 2008). É sabido que as arritmias ventriculares graves ocorrem como resultado de uma combinação de fatores, dentre os quais pode-se listar a presença de substrato arritmogênico, desequilíbrio no tônus autonômico e ativação de gatilho desencadeador (CALVERT, 1998).

Acredita-se que as ilhas de tecido fibroadiposo encontradas no miocárdio de pacientes com CAVD geram circuitos de macro reentrância e formam então os substratos arritmogênicos para as arritmias cardíacas malignas, responsáveis pela morte súbita nesses pacientes (GEMAYEL et al., 2001).

Em pacientes humanos com CAVD, há evidências de inervação miocárdica simpática anormal com redução pós-sináptica da densidade de receptores beta-adrenérgicos (WICHTER et al., 2000). Assim, nesses pacientes, a estimulação adrenérgica pode aumentar a propensão a arritmias ventriculares ou até mesmo induzi-las diretamente (WICHTER et al., 1994; WICHTER et al., 2000). A maioria dos pacientes humanos portadores da CAVD é suscetível à estimulação adrenérgica, sendo que 60% desses pacientes desenvolvem EV ou até mesmo taquicardia ventricular durante a infusão de catecolaminas (LECLERCQ & COUMEL, 1989).

A disfunção dos canais RyR2, com subsequente sobrecarga de cálcio intracelular durante a diástole é identificada como gatilho desencadeador, que surge da oscilação do potencial de membrana que ocorre durante ou imediatamente após um potencial de ação (OYAMA et al., 2008; JALIFE et al., 2009). A liberação oscilatória do cálcio do retículo sarcoplasmático induz a entrada de corrente transitória por canais não específicos cálcio-dependentes, podendo levar a despolarização celular quando atingido o limiar de despolarização (JALIFE et al., 2009).

O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) é um método computadorizado, não invasivo que identifica pacientes que possuem alto risco de apresentarem taquicardias ventriculares e morte súbita. Tal exame se baseia na detecção de potenciais tardios, que são sinais elétricos “atrasados” de baixa amplitude e de alta frequência que ocorrem no final do complexo QRS e início do segmento ST. Esses sinais estão relacionados à presença de atividade elétrica fragmentada e retardada nos ventrículos, não sendo evidentes no eletrocardiograma convencional. Tais potenciais são, portanto, marcadores não invasivos de substrato anatômico arritmogênico, que possibilita a gênese de taquicardia ventricular sustentada por mecanismo de reentrada (SIMSON, 1981; BREITHARD, 1991; CALVERT, 1998; FERREIRA & CAMACHO, 2006).

Atualmente é possível conhecer o estado de ação autonômica em que se encontra o coração mediante utilização da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), uma ferramenta do exame eletrocardiográfico contínuo de 24 horas. A frequência cardíaca varia batimento a batimento como consequência das adaptações constantes promovidas pelo sistema nervoso autônomo, para manter o equilíbrio do sistema cardiovascular, podendo essas alterações ser avaliadas através das variações nos intervalos R-R do eletrocardiograma, constituindo assim a variabilidade da frequência cardíaca (MENEZES JÚNIOR et al., 2004; FRONCHETTI et al., 2006).

Os índices de VFC, calculados por meio de métodos estatísticos, podem ser divididos em duas categorias: índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente (SDNN, SDANN e SDNNIDX) e índices baseados na comparação entre dois intervalos RR adjacentes (pNN>50 e rMSSD). Como a estimulação parassimpática resulta numa resposta rápida e de curta duração, fazendo-se notar já no primeiro ou segundo batimentos subsequentes, índices baseados na comparação entre a duração de dois ciclos adjacentes, como pNN>50 e rMSSD refletem predominantemente o tônus vagal (CALVERT, 1998; VANDERLEI et al., 2009).

Considerando que na CAVD a ocorrência de infiltração fibroadiposa pode produzir áreas de tecidos não excitáveis que geram alterações na condução do impulso

e que há evidências de disfunção do sistema nervoso autônomo, sugere-se que cães portadores da referida doença apresentem alterações no ECGAR, na VFC e na eletrocardiografia convencional que podem evidenciar as arritmias ou então sugerir as alterações eletrofisiológicas que podem servir de base para o desenvolvimento da taquicardia ventricular. Tais achados colaborariam com o desenvolvimento de novas ferramentas para o diagnóstico da CAVD do Boxer.

3 OBJETIVOS

- ❖ Avaliar a importância da eletrocardiografia convencional, eletrocardiografia Holter e variabilidade da frequência cardíaca e da eletrocardiografia de alta resolução no diagnóstico da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito em cães da raça Boxer.
- ❖ Avaliar a sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da eletrocardiografia convencional e de alta resolução para o diagnóstico da CAVD em cães da raça Boxer.
- ❖ Avaliar a eficácia da eletrocardiografia de alta resolução para detecção de potenciais tardios, em cães da raça Boxer, utilizando um e dois critérios de positividade.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, câmpus de Jaboticabal, no serviço de cardiologia veterinária, sob a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (Protocolo nº 002965/10).

4.1 Seleção dos pacientes

Os cães foram recrutados para um estudo prospectivo multifásico para avaliar o papel de diferentes modalidades eletrocardiográficas no diagnóstico da CAVD. Para isso, foram selecionados somente cães da raça Boxer, com idade igual ou superior a quatro anos e sem alterações no exame físico e ecoDopplercardiográfico.

Todos os animais incluídos no estudo eram pertencentes a proprietários e os procedimentos só foram realizados com o consentimento dos mesmos.

Foram excluídos os cães apresentando sinais de doença sistêmica ao exame físico, insuficiência valvar, disfunção sistólica ou diastólica de ventrículo esquerdo e aumento de ventrículo direito ao exame ecoDopplercardiográfico de triagem ou bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau ao exame eletrocardiográfico.

4.2 Distribuição dos pacientes

Os pacientes incluídos no estudo foram distribuídos em três grupos distintos de acordo com o número de extrassístoles ventriculares (EV) no exame eletrocardiográfico de 24 horas. O primeiro grupo, controle (G_C), foi composto por animais apresentando menos de 20 EV/24 horas. O segundo grupo (G_{D1}) foi formado por animais provavelmente afetados pela CAVD apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas e o terceiro grupo (G_{D2}), também foi composto por cães provavelmente afetados, porém apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (MEURS, 2004; MEURS, 2010).

4.3 Eletrocardiografia convencional

Para a avaliação pela eletrocardiografia convencional foram incluídos no estudo 25 cães. O G_C foi composto por 13 animais, 10 fêmeas e três machos, entre quatro e 10 anos de idade (idade média, 6,2 anos); o G_{D1} foi composto por cinco fêmeas, com idade entre cinco e 11 anos (idade média, 8,6 anos) e o G_{D2} foi composto por sete Boxers, três machos e quatro fêmeas, com idade entre nove e 12 anos (idade média, 10 anos).

Os animais foram mantidos, por contenção física, em decúbito lateral direito e os eletrodos foram aderidos à superfície da pele nas articulações cubitais e fêmoro-tíbio-patelares para registro das derivações bipolares e unipolares aumentadas DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF. Para o registro das derivações pré-cordiais rV2, V2, V4 e V10, os eletrodos foram posicionados, respectivamente, no quinto espaço intercostal direito próximo ao esterno, no sexto espaço intercostal esquerdo próximo ao esterno, no sexto espaço intercostal esquerdo na junção costochondral e na sétima vértebra torácica (TILLEY, 1992). Foram realizadas gravações de dois minutos utilizando eletrocardiógrafo computadorizado (Sistema operacional TEB – ECGPC Vet) de derivações simultâneas, com todos os registros sendo realizados em 50mm/s e com sensibilidade de 1 cm = 1 mV. Foram avaliadas a frequência cardíaca, a duração e amplitude da onda P e do complexo QRS, a duração do intervalo PR e intervalo QT, assim como a duração do intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett (QTc1) e Fridericia (QTc2), com o intuito de minimizar a influência da frequência cardíaca sobre esse parâmetro (BAZETT, 1997; KOYAMA et al., 2002).

4.4 Eletrocardiografia Holter e variabilidade da frequência cardíaca

Para a avaliação pela eletrocardiografia Holter e variabilidade da frequência cardíaca foram incluídos no estudo os mesmo 25 cães submetidos ao exame anterior, distribuídos da mesma forma.

Para a captação dos sinais foram utilizados eletrodos adesivos aderidos à superfície da pele devidamente tricotomizada. Esses foram posicionados entre o 5º e 6º espaço intercostal direito (eletrodo negativo) e esquerdo (eletrodo positivo) na junção entre o terço superior e médio do tórax formando o eixo X; na região do manúbrio (eletrodo negativo) e cartilagem xifóide (eletrodo positivo) formando o eixo Y; sobre o processo espinhoso de T7 (eletrodo negativo) e no aspecto oposto ventral (eletrodo positivo) formando o eixo Z.

Foi aplicada bandagem ao tórax dos cães que, posteriormente, receberam um colete para o armazenamento do aparelho gravador digital de 3 canais¹. A partir de então, os animais foram mantidos por 24 horas em canis individuais, com água *ad libitum* e alimentação de acordo com os hábitos do animal.

Os traçados eletrocardiográficos de 24 horas foram processados por *software*² específico e revisados pelo mesmo Médico Veterinário. Foram avaliados o desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN), o desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos (SDANN), a média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos (SDNNIDX), a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes (rMSSD) e a percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (pNN>50).

4.5 Eletrocardiografia de alta resolução

Para a avaliação pela eletrocardiografia de alta resolução foram incluídos no estudo 20 animais. O G_C foi composto por 10 cães, sete fêmeas e três machos, entre quatro e 10 anos (idade média, 6,2 anos); o G_{D1} foi constituído por cinco fêmeas, com idade entre cinco e 11 anos (idade média, oito anos); o G_{D2} foi formado por cinco Boxers, três fêmeas e dois machos, entre seis e 12 anos (idade média, 9,4 anos).

¹ Cardioflash® digital – Cardios Sistemas – São Paulo, Brasil.

² CardioManenger® S540 – Cardios Sistemas – São Paulo, Brasil.

Esse exame foi realizado sempre posteriormente ao eletrocardiograma de 24 horas. Após período de 8 horas de jejum alimentar e 2 horas de jejum hídrico, os animais foram submetidos à anestesia com propofol³ (10 mg/kg em bolus seguida de infusão contínua através de uma bomba de infusão a 0,5 mg/kg/min) com o propósito de facilitar a realização do exame e reduzir o nível de ruído (FERREIRA & CAMACHO, 2006).

Com os eletrodos mantidos na mesma posição do exame anterior, registraram-se três derivações ortogonais (X, Y, Z) para permitir as medições dos potenciais cardíacos nos planos sagital, transversal e horizontal. Foram obtidos, em média, 1500 ciclos cardíacos, sendo rejeitados os complexos aberrantes ou com artefato. Os complexos de cada derivação foram ampliados em cerca de 100 vezes para voltagem e quatro vezes para a escala de tempo.

A partir desse processo, foram avaliadas, em *software*⁴ específico, a duração em milissegundos (ms) do complexo QRS filtrado, a duração em ms dos sinais de baixa amplitude (menor que 40 microvolts) dos últimos 40 ms do complexo QRS (LAS40) e a raiz quadrada média da voltagem ao quadrado dos últimos 40 ms do complexo QRS (RMS40).

Foram considerados positivos para potenciais tardios os exames com dois ou mais dos seguintes critérios: 1º) duração do QRS > 75 ms; 2º) LAS40 > 26 ms; 3º) RMS40 < 117 µV.

4.6 Análise dos dados

Dos resultados das variáveis obtidas pelos exames eletrocardiográfico convencional, variabilidade da frequência cardíaca e eletrocardiográfico de alta

³ Diprivan – ZENECA Farmacêutica do Brasil, São Paulo, SP.

⁴ Cardios SAECEG V3.8 – Cardios Sistemas – São Paulo, Brasil.

resolução foram verificadas as pressuposições de normalidade com posterior análise de variância e teste de Tukey para comparação das médias entre os grupos⁵.

O número de EV foi correlacionado com os valores de variabilidade da frequência cardíaca pelo teste de Pearson⁶.

Foram também avaliados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do exame eletrocardiográfico convencional e de alta resolução para o diagnóstico da CAVD.

A comparação das prevalências de exames ECGAR positivos nos diferentes grupos foi realizada mediante utilização do teste Qui-quadrado⁵.

Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

⁵ GraphPad Prim[®] versão 4 – GraphPad Software, Inc. 2003.

⁶ Minitab[®] Release 14.1 – Minitab software, Inc. 2003.

5 RESULTADOS

Considerando o resultado da avaliação Holter de 24 horas dos cães incluídos na avaliação eletrocardiográfica convencional e variabilidade da frequência cardíaca, o G_C apresentou entre zero e 20 EV (valor médio: 6,4 EV), o G_{D1} apresentou entre 109 e 959 EV ventriculares (valor médio: 402,6 EV) e o grupo G_{D2} apresentou entre 1.004 e 13.850 EV (valor médio: 4.680 EV). Dos animais incluídos no estudo pela eletrocardiografia de alta resolução, o G_C apresentou entre zero e 20 EV (valor médio, 5,9 EV), o G_{D1} apresentou entre 106 e 428 EV ventriculares (valor médio, 232 EV) e o grupo G_{D2} apresentou entre 1.190 e 13.850 EV (valor médio, 4.403 EV).

Nenhum dos animais incluídos apresentou episódios de taquicardia ventricular sustentada, sendo extrassístoles ventriculares isoladas, pareadas, em salvas de três e bigeminismo e trigeminismo ventricular os eventos mais prevalentes.

5.1 Eletrocardiografia convencional

Quarenta cães foram submetidos aos exames de triagem e destes, 25 foram incluídos no estudo para a avaliação eletrocardiográfica convencional e variabilidade da frequência cardíaca.

Os resultados dos parâmetros avaliados na eletrocardiografia convencional se encontram na Tabela 1.

Mediante utilização da análise de variância e teste de Tukey foi identificada diferença entre os grupos em relação à duração da onda P e intervalo PR (Figura 1).

Dentre os animais afetados ($G_{D1} + G_{D2}$), oito (66,66%) apresentaram ao menos uma EV com morfologia de bloqueio de ramo de feixe esquerdo e dois (16,66%) apresentaram ao menos uma ESV. Apenas dois animais afetados e todos do grupo controle não apresentaram nenhum tipo de evento arritmico.

Quando levadas em consideração somente as EV, a eletrocardiografia convencional apresentou 66,67% de sensibilidade, 100% de especificidade, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 76,47% para a detecção da

CAVD. Quando levadas em consideração as EV e ESV, o mesmo exame apresentou 83,33% de sensibilidade, 100% de especificidade, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 86,67% (Tabela 2).

Tabela 1. Parâmetros da eletrocardiografia convencional (média $\pm$ desvio padrão) em cães Boxers sadios (G_C : n= 13) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1} : n= 5) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2} : n=7). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

Parâmetro	GRUPOS			Valor de <i>p</i>
	G_C	G_{D1}	G_{D2}	
FC (bpm)	128 $\pm$ 28 ^a	122 $\pm$ 31 ^a	122 $\pm$ 42 ^a	0,886
Onda P (ms)	53,46 $\pm$ 3,71 ^a	63,40 $\pm$ 5,22 ^b	58,83 $\pm$ 5,60 ^{ab}	0,001*
Onda P (mV)	0,20 $\pm$ 0,07 ^a	0,23 $\pm$ 0,08 ^a	0,16 $\pm$ 0,03 ^a	0,346
Int. PR (ms)	96,92 $\pm$ 13,57 ^a	113,40 $\pm$ 9,86 ^b	107,33 $\pm$ 12,27 ^{ab}	0,047*
QRS (ms)	69,15 $\pm$ 6,16 ^a	68,80 $\pm$ 7,56 ^a	73,33 $\pm$ 12,72 ^a	0,568
QRS (mV)	1,15 $\pm$ 0,70 ^a	1,27 $\pm$ 0,67 ^a	0,94 $\pm$ 0,41 ^a	0,685
Int. QT (ms)	218,77 $\pm$ 25,93 ^a	216,80 $\pm$ 28,40 ^a	221,43 $\pm$ 16,55 ^a	0,946
QTc1	316,38 $\pm$ 26,79 ^a	312,00 $\pm$ 13,49 ^a	316,86 $\pm$ 27,72 ^a	0,936
QTc2	279,38 $\pm$ 23,48 ^a	275,80 $\pm$ 15,02 ^a	281,00 $\pm$ 15,53 ^a	0,906

p: nível de significância pela análise de variância.

* significância estatística ($p < 0,05$).

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias. Letras iguais em uma mesma linha indicam ausência de diferença significativa (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

ms: milissegundos; mV: milivolts; QTc1: intervalo QT corrigido pelo método de Bazett; QTc2: Intervalo QT corrigido pelo método de Fridericia.

Nenhum dos cães avaliados apresentou anormalidades de repolarização ventricular, como presença de onda épsilon ou inversão da onda T em derivação pré-cordial direita.

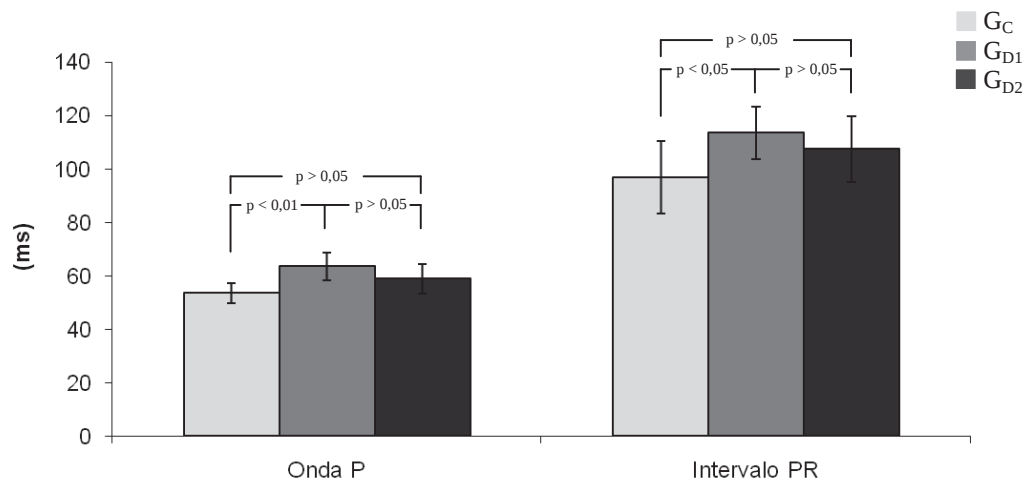


Figura 1. Valores médios $\pm$ desvio padrão da onda P e intervalo PR dos animais do grupo controle (G_C), grupo afetado apresentando entre 100 e 1000 EV/24 horas (G_{D1}) e grupo afetado apresentando mais de 1000 EV/24 horas (G_{D2}) (teste de Tukey com nível de significância de 5%). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

Tabela 2. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da eletrocardiografia convencional para a detecção da CAVD em cães da raça Boxer. UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

Eventos	VP	FP	VN	FN	Sensib.	Especif.	VPP	VPN
EV	8	0	13	4	66,67%	100%	100%	76,47%
EV + ESV	10	0	13	2	83,33%	100%	100%	86,67%

EV: extrassístoles ventriculares; ESV: extrassístoles supraventriculares; VP: verdadeiros positivos; FP: falsos positivos; VN: verdadeiros negativos; FN: falsos negativos; Sensib.: sensibilidade; Especif.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

5.2 Eletrocardiografia Holter e variabilidade da frequência cardíaca

As médias dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca se encontram dispostas na Tabela 3.

Os resultados da análise de variância e teste de Tukey identificaram diferença entre os grupos em relação ao SDNNIDX e pNN>50, sendo as médias do grupo G_{D2} significativamente menores que a do G_C (Figura 2).

Dentro dos grupos de animais afetados não houve correlação significativa entre os parâmetros avaliados e o número de extrassístoles ventriculares ao teste de Pearson.

Tabela 3. Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (média ± desvio padrão) em cães Boxers sadios (G_C: n=13) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1}: n=5) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2}: n=7). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

Parâmetro	GRUPOS			Valor de p
	G _C	G _{D1}	G _{D2}	
SDNN (ms)	258,62 ± 47,04 ^a	256,00 ± 111 ^a	185,57 ± 77,92 ^a	0,099
SDANN (ms)	172,46 ± 29,00 ^a	154,60 ± 63,86 ^a	146,71 ± 78,43 ^a	0,569
SDNNIDX (ms)	194,08 ± 56,29 ^a	202,20 ± 94,79 ^{ab}	118,00 ± 43,76 ^b	0,03*
rMSSD (ms)	105,15 ± 36,09 ^a	116,20 ± 51,89 ^a	104,43 ± 36,89 ^a	0,850
pNN>50 (%)	39,75 ± 12,69 ^a	46,24 ± 14,08 ^a	21,52 ± 9,27 ^b	0,004*

p: nível de significância pela análise de variância.

* significância estatística ($p < 0,05$).

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos RR obtidos a cada 5 minutos; SDNNIDX: média dos desvios-padrão dos intervalos RR a cada 5 minutos; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes; pNN>50: percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms.

Letras diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa entre as médias. Letras iguais em uma mesma linha indicam ausência de diferença significativa (teste de Tukey, nível de significância de 5%).

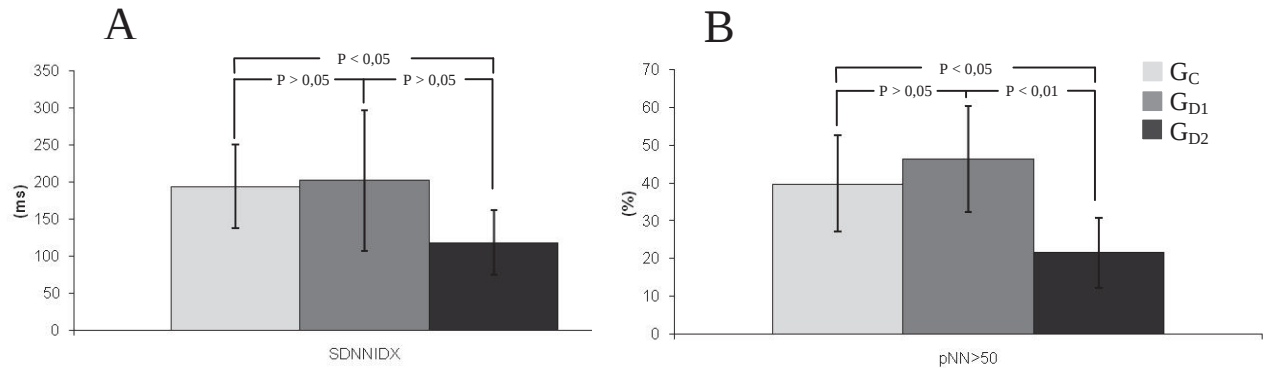


Figura 2. Valores médios $\pm$ desvio padrão do SDNNIDX (A) e pNN>50 (B) dos animais do grupo controle (G_C), grupo afetado apresentando entre 100 e 1000 EV/24 horas (G_{D1}) e grupo afetado apresentando mais de 1000 EV/24 horas (G_{D2}) (teste de Tukey com nível de significância de 5%). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

5.3 Eletrocardiografia de alta resolução

Para a avaliação pela eletrocardiografia de alta resolução foram incluídos no estudo 20 animais. O número de cães submetidos a esse exame foi inferior devido ao não consentimento dos proprietários quanto ao procedimento anestésico necessário. O G_C foi composto por 10 cães, sete fêmeas e três machos, entre quatro e 10 anos (idade média, 6,2 anos); o G_{D1} foi constituído por cinco fêmeas, com idade entre cinco e 11 anos (idade média, oito anos); o G_{D2} foi formado por cinco Boxers, tres fêmeas e dois machos, entre seis e 12 anos (idade média, 9,4 anos).

As médias dos parâmetros da eletrocardiografia de alta resolução se encontram dispostas na Tabela 4.

Os resultados da análise de variância não identificaram diferença entre os grupos em relação aos parâmetros avaliados.

Setenta e cinco por cento (n=15) dos animais avaliados, sendo nove do G_C e seis dos grupos de cães afetados (G_{D1} + G_{D2}), apresentaram duração do complexo QRS filtrado fora do intervalo de normalidade atualmente adotado.

No G_C , dois animais (20%) apresentaram valores do LAS40 fora dos padrões de normalidade e quatro (40%) apresentaram alterações do RMS40. Dentre os animais afetados ($G_{D1} + G_{D2}$), dois (20%) apresentaram valores de LAS40 fora do intervalo de normalidade e três (30%) apresentaram valores de RMS40 fora do intervalo de normalidade.

Tabela 4. Parâmetros da eletrocardiografia de alta resolução (média $\pm$ desvio padrão) em Boxers sadios (G_C : $n=10$) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1} : $n=5$) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2} : $n=5$). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

Parâmetro	GRUPOS			Valor de p
	G_C	G_{D1}	G_{D2}	
QRS (ms)	80,30 $\pm$ 5,20 ^a	79,20 $\pm$ 6,30 ^a	79,20 $\pm$ 8,28 ^a	0,927
LAS40 (ms)	20,90 $\pm$ 4,17 ^a	22,00 $\pm$ 6,20 ^a	21,40 $\pm$ 6,02 ^a	0,927
RMS40 (μ V)	153,80 $\pm$ 52,56 ^a	124,20 $\pm$ 34,77 ^a	128,20 $\pm$ 44,90 ^a	0,438
Nível de ruído (μ V)	0,33 $\pm$ 0,16 ^a	0,38 $\pm$ 0,20 ^a	0,36 $\pm$ 0,20 ^a	0,878

p : nível de significância pela análise de variância.

QRS: duração do complexo QRS filtrado; LAS40: duração dos sinais de baixa amplitude, menor que 40 μ V, dos últimos 40 ms do complexo QRS; RMS40: raiz quadrada média da voltagem ao quadrado dos últimos 40 ms do complexo QRS; ms: milissegundos; μ V: microvolts.

Letras iguais em uma mesma linha indicam ausência de diferença significativa.

Não foram observadas diferenças significativas ao comparar a prevalência de ECGAR positivo (dois ou mais parâmetros do ECGAR fora dos valores de referência) entre os grupos (Tabela 5).

Quando levadas em consideração alteração em somente um dos parâmetros do exame, a eletrocardiografia de alta resolução apresentou 70% de sensibilidade, 10% de especificidade, valor preditivo positivo de 43,75% e valor preditivo negativo de 25% para a detecção da CAVD, com nove exames falso positivos e sete verdadeiramente positivos. Quando levados em consideração alterações em dois parâmetros, o mesmo exame apresentou 30% de sensibilidade, 50% de especificidade, valor preditivo positivo

de 37,5% e valor preditivo negativo de 41,67%, com cinco exames falsos positivos e três verdadeiramente positivos (Tabela 6).

Tabela 5. Prevalência de ECGAR positivo em cães Boxers sadios (G_C : $n=10$) e afetados pela CAVD, apresentando entre 100 e 1.000 EV/24 horas (G_{D1} : $n=5$) e apresentando mais de 1.000 EV/24 horas (G_{D2} : $n=5$). UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

	ECGAR alterado n (%)	ECGAR normal n (%)	Total n (%)	<i>p</i>
G_C	5 (50)	5 (50)	10 (100)	0,53
G_{D1}	2 (40)	3 (60)	5 (100)	
G_{D2}	1 (20)	4 (80)	5 (100)	
Total	8	12	20	

p: Nível de significância pelo teste Qui-quadrado.

Tabela 6. Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo da eletrocardiografia de alta resolução para a detecção de potenciais tardios utilizando um e dois parâmetros de positividade em cães Boxers. UNESP – Jaboticabal – SP, 2011.

ECGAR	VP	FP	VN	FN	Sensib	Especif	VPP	VPN
1 parâmetro	7	9	1	3	70%	10%	43,75%	25%
2 parâmetros	3	5	5	7	30%	50%	37,5%	41,67%

VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; FN: falso negativo; Sensib.: sensibilidade; Especif.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

6 DISCUSSÃO

Os autores das principais publicações sobre a CAVD em cães Boxers afirmam que os animais afetados podem apresentar aumento da ectopia ventricular e que a presença de EV com morfologia de bloqueio de ramo de feixe esquerdo no eletrocardiograma convencional é sugestiva da doença (MEURS et al., 1999; MEURS et al., 2001; MEURS, 2004). No entanto, não há trabalhos que descrevam detalhadamente as alterações eletrocardiográficas em cães portadores da afecção. Em seres humanos, os principais achados eletrocardiográficos em pacientes com CAVD são bloqueio atrioventricular, bloqueio parietal, bloqueio incompleto de ramo de feixe direito, aumento da duração do complexo QRS nas derivações pré-cordiais V1 e V3, presença de onda épsilon e inversão de onda T nas derivações pré-cordiais V1, V2 e V3 (STERIOTIS et al., 2009).

No presente estudo, nenhuma das alterações supracitadas foi observada. Dois fatores podem explicar a ausência desses sinais nos cães estudados. O primeiro deles se refere às derivações pré-cordiais, nas quais a maioria das alterações é detectada nos pacientes humanos. Para esses pacientes, é realizada avaliação eletrocardiográfica de 12 derivações, seis delas pré-cordiais, que permitem investigação mais precisa de várias regiões anatômicas do coração (GARCIA & MILLER, 2004). Dentre essas seis derivações pré-cordiais, três são direitas, enquanto na avaliação eletrocardiográfica veterinária de rotina são utilizadas quatro derivações pré-cordiais, dentre as quais, apenas uma é direita (TILLEY, 1992; GARCIA & MILLER, 2004). Sendo assim, o número reduzido de derivações pode prejudicar a avaliação de regiões como a septal e a anterior do coração e dificultar a identificação de alterações referentes à despolarização e repolarização da câmara ventricular direita.

O segundo fator refere-se aos animais incluídos no estudo. Com o objetivo de excluir os cães apresentando arritmias secundárias a outras doenças como, por exemplo, a cardiomiopatia dilatada, foram selecionados somente os pacientes que não apresentavam alterações ecocardiográficas, como aumento de câmaras ou disfunção

miocárdica. Segundo dados apresentados por STEROTIS et al. (2009), nos pacientes classificados como portadores de doença severa, de acordo com o grau de distensão da câmara ventricular direita, as alterações eletrocardiográficas eram observadas em maior número. Ainda nesse estudo, os autores mostraram que dentre os pacientes apresentando doença leve, 44% tinha eletrocardiograma sem alterações, ao passo que naqueles com doença severa, o número de exames normais é zero. Em outro trabalho recente, os autores confirmaram essas afirmações e acrescentaram que a extensão da inversão da onda T fornece uma indicação da extensão do envolvimento e/ou aumento da câmara ventricular direita (MARCUS & ZAREBA, 2009). NAVA et al. (1988) encontraram correlação direta ($r = 0,89$) entre a negatividade da onda T e o aumento da câmara ventricular direita.

Se for levada em consideração a classificação sugerida por BAUCE et al. (2008), os cães Boxers incluídos no estudo eram portadores de doença leve, visto não apresentarem aumento em câmara ventricular direita. Sendo assim, a ausência de alterações estruturais que culminam em distensão dessa câmara e a dificuldade de se avaliar eletricamente diferentes regiões anatômicas do coração, devido ao número reduzido de derivações pré-cordiais, podem justificar a ausência de alterações eletrocardiográficas nos cães investigados.

Anormalidades em onda P e intervalo PR são também descritas, porém em uma frequência menor (STEROTIS et al., 2009). Apesar de ter havido diferença significativa entre a média do intervalo PR entre o grupo controle e doente, nenhum dos grupos apresentou médias fora do padrão de normalidade, fazendo com que esse parâmetro contribua de forma limitada com o diagnóstico.

O aumento na duração da onda P no grupo de cães doentes pode ser explicado pelo retardo na condução atrial devido à infiltração fibroadiposa que, como descrito por BASSO et al. (2004), também ocorre nos átrios. No entanto, esse dado também tem importância clínica limitada haja vista as médias fora dos limites de referência em todos os grupos (WOLF et al., 2000).

Dentro da avaliação eletrocardiográfica convencional, a relação entre o aparecimento de EV e/ou ESV e a presença da CAVD foi o achado de maior relevância. O valor preditivo positivo de 100% denota que todos os animais que apresentaram ao menos uma EV ou ESV na avaliação eletrocardiográfica de dois minutos eram portadores da doença, já a especificidade de 100% mostra que não houve animais que apresentassem EV ou ESV sem ser acometido pela CAVD, ou seja, não houve exame falso positivo. Em estudo semelhante, MEURS et al. (2001) observaram que o exame eletrocardiográfico convencional apresentou sensibilidade de 75%, especificidade 90%, valor preditivo positivo de 80% e valor preditivo negativo de 87% na detecção de arritmias ventriculares em Boxers apresentando mais de 100 EV/24 horas. Por sua vez, WESS et al. (2010), avaliando o exame eletrocardiográfico em Doberman Pinchers com doença arritmica, observaram sensibilidade de 64,2%, especificidade de 96,7%, valor preditivo positivo de 85,6% e valor preditivo negativo de 89,9% na detecção de arritmias em pacientes também com mais de 100 EV/24 horas. Resultados similares aos encontrados no presente estudo.

Sabe-se que o desequilíbrio no tônus simpático pode aumentar a propensão para o desenvolvimento de arritmias em várias doenças cardíacas (WICHTER et al., 2000). Os dados apresentados por WICHTER et al. (2000) sugerem que há aumento da atividade simpática nos pacientes com CAVD, e esse aumento se deve ao confinamento sináptico de noradrenalina no coração. A maior concentração de noradrenalina na fenda sináptica pode resultar tanto do aumento de sua liberação, devido à frequência de disparo das fibras nervosas eferentes, quanto da diminuição do *clearance*. Esses eventos podem alterar a produção celular de AMPc que, secundariamente, modifica a ação do cálcio e aumenta a propensão a arritmias ventriculares. A liberação de catecolaminas com consequente acúmulo sináptico pode ser modulado por exercício físico ou exposição exógena aos agonistas beta adrenérgicos. Em estudo conduzido por LECLERCQ & COUMEL (1989), as arritmias ventriculares foram induzidas pelo exercício ou estresse em 60% dos pacientes. Apesar de nunca terem sido realizados estudos avaliando se os cães com CAVD apresentam desequilíbrio autonômico pelos mesmos motivos que os seres humanos, os dados do

presente trabalho sugerem fortemente que tal desequilíbrio de fato existe e ainda que as arritmias possam ser desencadeadas pelo estresse.

O eletrocardiograma convencional foi o primeiro exame a ser realizado nos cães Boxers incluídos no estudo. Sendo assim, o primeiro contato com um examinador não familiar, a contenção física para o registro dos sinais e a colocação dos eletrodos foi obviamente um evento estressante. No entanto, esse estresse só foi capaz de desencadear arritmias nos animais classificados como doentes, sugerindo que as catecolaminas também podem ter efeitos deletérios em cães Boxers com CAVD, de forma semelhante à que ocorre nos pacientes humanos. Assim, a presença de EV ou ESV somente nos animais portadores da doença, como observado no presente estudo, ratificaram a afirmação de MEURS et al. (2001) e WESS et al. (2010) de que um exame eletrocardiográfico com ao menos uma EV requer no mínimo avaliações adicionais, considerando a grande possibilidade de se tratar de um animal com mais de 100 EV no Holter de 24 horas, portanto, doente.

Em relação à análise da variabilidade da frequência cardíaca, foram encontradas alterações nos parâmetros SDNNIDX e PNN>50 somente nos animais doentes que apresentavam mais de 1.000 EV/24 horas.

Diversos mecanismos estão envolvidos na gênese das arritmias ventriculares na CAVD, dentre eles, o aumento do tônus simpático (CALVERT, 1998). O processo de substituição fibroadiposa peculiar da doença é predominantemente localizado na região epicárdica, exatamente onde estão localizadas as fibras simpáticas aferentes e eferentes (BARBER et al., 1984). Como mostrado por WICHTER et al. (1994), tais fibras nervosas podem estar envolvidas no processo de degeneração e, devido a isso, podem aumentar a liberação de catecolaminas, aumentando a propensão para as arritmias ventriculares, como anteriormente citado (WICHTER et al., 2000). Sendo assim, a redução da variabilidade da frequência cardíaca, como observado no presente estudo, é uma das alterações mais esperadas nos pacientes portadores de doenças cujo desequilíbrio no tônus simpático desempenha papel importante no desenvolvimento de arritmias. Alterações das medidas diretas da VFC (SDNN, SDANN

e SDNNIDX) foram identificadas tanto em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva quanto em pacientes com CAVD, que apresentaram valores de SDNN significativamente menores que os pacientes dos grupos controle (YI et al., 1997; FOLINO et al., 2002). As alterações das medidas diretas, como a redução SDNNIDX evidenciada no presente estudo, representam anormalidades na atividade simpática e parassimpática, porém, não permitem distinguir quando essas alterações são devidas ao aumento do tônus simpático ou redução do tônus parassimpático (CALVERT, 1998; VANDERLEI et al., 2009).

Outrossim, quando levados em consideração os mecanismos fisiopatológicos da doença e a indução de arritmias frente ao estresse, observada no exame eletrocardiográfico do estudo em tela, é possível afirmar que, pelo menos em parte, a redução da média do parâmetro SDNNIDX se deve ao aumento do tônus simpático.

Segundo CALVERT (1998) e VANDERLEI et al. (2009), os índices derivados da diferença entre os intervalos RR adjacentes (RMSSD e pNN>50) refletem as alterações curtas e rápidas do ciclo cardíaco, que são produzidas pela ação parassimpática. Dessa forma, fica evidente que os cães do presente estudo que tiveram redução nos parâmetros SDNNIDX e pNN>50 apresentam tanto aumento do tônus simpático como redução do tônus parassimpático.

Em estudo cuja avaliação histológica e morfométrica do miocárdio de cães com cardiomiopatia dilatada foi realizada, CAMACHO et al. (2007) observaram aumento de volume, vacuolização e degeneração neuronal associada à diminuição da função parassimpática. DAVILA et al. (1989) constataram a redução do número de neurônios vagais ao avaliar o coração de pacientes com doença de Chagas e concluíram que tal denervação ocorre em consequência da lesão miocárdica. Sendo assim, a presença de denervação parassimpática cardíaca em diferentes doenças sugere que tal alteração seja um fenômeno inespecífico e por esse motivo pode-se inferir que também ocorra no coração de pacientes portadores da CAVD visto se tratar de uma doença que também se inicia com lesões estruturais e apresenta redução do tônus parassimpático como demonstrado pelo presente trabalho pela redução da média do pNN>50. No entanto,

avaliações histológicas e morfométricas são necessárias para a confirmação dessa hipótese.

A presença de distúrbio no tônus autonômico intrínseco à doença se confirma pela falta de correlação entre os valores do SDNNIDX e pNN>50 e o número de EV no G_{D2}, que indica que a redução do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático não ocorreram para compensar uma suposta redução do débito cardíaco devido à maior intensidade das arritmias ventriculares, mas sim ocorreram como resultado de alterações em fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas em decorrência da evolução da doença (DAVILLA et al., 1989; WICHTER et al., 2000)

O único trabalho realizado até então para avaliar a VFC em Boxers portadores da CAVD não apresentou alterações nos parâmetros de medidas diretas (SDNN, SDANN e SDNNIDX) e o RMSSD e pNN>50 não foram estudados (SPIER & MEURS, 2004a). Porém, os autores afirmaram que o fato dos cães Boxers com arritmias frequentes não terem apresentado necessariamente uma redução da VFC pode simplesmente refletir a falta de um aumento persistente do tônus simpático, mostrando a potencial importância dos aumentos transientes do tônus simpático no desenvolvimento dessas arritmias nos cães. Tal justificativa também serve para explicar porque os animais do G_{D1} não apresentaram redução da VFC mesmo na presença de um número expressivo de arritmias ventriculares.

À avaliação eletrocardiográfica de alta resolução, não foram observadas diferenças entre os grupos em nenhum dos parâmetros estudados na presente pesquisa. Quando SPIER & MEURS (2004b), no único estudo sobre ECGAR em cães Boxers com CAVD, compararam os mesmos parâmetros em animais com diferentes frequências de arritmias ventriculares, também não foram encontradas diferenças nos valores de QRS e LAS40, porém, o RMS40 apresentou-se significativamente maior, contudo, somente no grupo de animais com menos de 10 EV/24 horas. Segundo NAVA et al. (2000), de fato o ECGAR não apresenta boa correlação com o número de arritmias ventriculares em pacientes humanos com CAVD. A correlação só é evidente quando levada em consideração a extensão da doença, visto que a porcentagem de

pacientes com alterações no ECGAR é maior naqueles com a forma difusa em comparação com aqueles com a forma localizada.

Um maior envolvimento miocárdico aumenta o atraso de condução da onda de despolarização, fazendo com que os pacientes portadores de tal situação apresentem maior porcentagem de alterações nesse exame. Por outro lado, estudos mostraram que o ECGAR não parece ser útil no diagnóstico de formas mais brandas da CAVD, em que apenas 32% dos pacientes apresentaram potenciais tardios (NAVA et al., 2000). O presente estudo recrutou apenas cães sem alterações ecocardiográficas de câmara ventricular direita que pudessem sugerir severo grau de infiltração fibroadiposa e para esses, a porcentagem de animais doentes ($G_{D1} + G_{D2}$) apresentando ECGAR alterado foi de 30%. No entanto, mesmo com a maioria dos animais afetados não apresentando alterações em tal exame, eles ainda apresentavam arritmias ventriculares. É possível que nesses pacientes o circuito de reentrada, um dos prováveis envolvidos na gênese das arritmias, seja determinado por defeitos de condução localizados, não detectáveis pelo exame eletrocardiográfico de alta resolução, ou ainda que as arritmias não sejam causadas por circuitos de reentrada e sim pela presença de um foco automático (NAVA et al., 1992; NAVA et al., 2000). Outra hipótese que pode ser levantada é que, ao menos nessa fase da doença, o desequilíbrio do tônus autonômico, capaz de induzir arritmias ventriculares como demonstrado no presente estudo, seja o mecanismo arritmogênico mais determinante.

Diversos autores mostraram que pacientes humanos com arritmias mais graves, com aumento de câmara ventricular direita ou disfunção miocárdica apresentam maiores alterações no ECGAR (SIMSON, 1981; OSELLADORE et al., 1995; TURRINI et al., 1999). SPIER & MEURS (2004b) observaram alterações em todos os parâmetros do exame quando comparam cães Boxers com CAVD com e sem disfunção sistólica. Já NAVA et al. (2000), observando o ECGAR em pacientes humanos com CAVD, encontraram alterações em aproximadamente 70% dos pacientes com fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada e em quase 100% dos pacientes apresentando comprometimento ventricular de forma difusa. Estudos demonstraram

que formas mais brandas de doenças capazes de desencadear arritmias ventriculares severas podem não apresentar potenciais tardios detectáveis ao exame ECGAR (OSELLADORE et al., 1995; KOEHLER, 2009). No estudo em tela, em que foram utilizados pacientes com CAVD sem nenhuma das alterações anteriormente citadas, o ECGAR não apresentou dados que pudessem contribuir com o diagnóstico. Sendo assim, levando em conta o caráter progressivo da CAVD, é possível vislumbrar a utilização do ECGAR tanto na graduação da severidade da doença, podendo-se ter idéia da extensão da infiltração fibroadiposa e do comprometimento ventricular no momento do diagnóstico, quanto na avaliação prospectiva dos pacientes afetados, com o objetivo de se avaliar a evolução da doença, visto que, ao contrário dos pacientes severamente afetados, os pacientes com doença branda não apresentam alterações significativas no exame.

Segundo KAMATH et al. (2011), a consideração da alteração em apenas um dos três parâmetros do ECGAR, ao invés de dois, como utilizado classicamente, pode aumentar de forma substancial a sensibilidade e especificidade do exame para a detecção de potenciais tardios. No presente trabalho, a realização dessa técnica de interpretação de fato elevou a sensibilidade de 30% para 70%, no entanto, a especificidade do exame caiu de 50% para 10%. Essa redução da especificidade do ECGAR se deve ao alto índice de exames falsos positivos obtidos quando apenas um critério foi avaliado. Setenta e cinco por cento (75%) dos animais apresentaram valores da duração do QRS filtrado fora dos padrões de normalidade atualmente utilizados.

FERREIRA et al. (2005) mostraram que o peso dos animais pode influenciar na duração do QRS. Em pacientes humanos, observou-se que a idade pode influenciar tanto na duração do QRS quanto no LAS40 e no RMS40 (MALIK et al., 1991; YANG & MACFARLANE, 1994). MARCUS et al. (2007) concluíram que a duração do QRS também depende do aparelho utilizado e por isso, os valores de normalidade devem ser obtidos mediante estudos prospectivos com o aparelho específico.

Tento em vista que os valores de normalidade atualmente utilizados para cães foram obtidos em estudo com cães Doberman Pinchers (CALVERT et al., 1998) e que

não houve influência do gênero sobre as médias dos parâmetros avaliados no presente estudo, pode-se inferir que os valores do QRS fora dos padrões de normalidade não caracterizem uma alteração e sejam assim uma característica inerente à raça, sugerindo que os valores atualmente utilizados de normalidade do exame ECGAR não são universais e precisam ser determinados para cada raça.

Apesar dos dados obtidos pela avaliação eletrocardiográfica convencional e variabilidade da frequência cardíaca sugerirem fortemente o comprometimento das fibras cardíacas simpáticas e parassimpáticas, o grau e a forma desse comprometimento nos cães da raça Boxer acometidos pela doença ainda necessitam ser avaliados de forma mais específica, quiçá por estudo histológico ou morfométrico do miocárdio desses animais.

7 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos nas condições do presente estudo, pode-se concluir que:

- ❖ A presença de arritmias ventriculares ou supraventriculares no exame eletrocardiográfico convencional de cães da raça Boxer sem alterações ecocardiográficas apresenta alta sensibilidade e especificidade para a detecção da CAVD e pode ser utilizada como uma ferramenta diagnóstica de grande utilidade.
- ❖ Disfunções do tônus simpático e parassimpático estão presentes em cães Boxers portadores da CAVD com mais de 1.000 EV/24 horas e podem ser detectadas mediante avaliação eletrocardiográfica Holter e variabilidade da frequência cardíaca. Essa, por sua vez, também pode ser considerada um exame subsidiário que pode contribuir com o diagnóstico da doença.
- ❖ O exame eletrocardiográfico de alta resolução não é um método que apresenta alterações que possam ser úteis para o diagnóstico da CAVD em pacientes sem alterações miocárdicas detectáveis ou disfunção sistólica.

8 REFERÊNCIAS*

BARBER, M.J. et al. Phenol topically applied to canine left ventricular epicardium interrupts sympathetic but not vagal afferents. **Circulation Research**. v. 55, p. 532-544, 1984.

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.

BAUCE, B. et al. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. **American Journal of Cardiology**. v. 102, p. 1252-1257, 2008.

BAZETT, H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**. v. 7, p. 353-370, 1997.

BELENERIAN, G. Cardiomiopatía arritmogênica del ventrículo derecho. In: BELENERIAN, G. et al. **Afecciones cardiovasculares en pequeños animales**. 2.ed. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica, 2007. p. 471-482.

BOFFA, G.M. et al. Cardiomyopathy: a necessary revision of the WHO classification. **International Journal of Cardiology**. v. 30, p. 1-7, 1991.

BOUJON, C.E.; AMBERGER, C.N. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD) in a Boxer. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 5, p. 35-41, 2003.

BREITHARDT, G. Standarts for analysis of ventricular late potentials using high resolution signal averaged electrocardiography. **European Heart Journal**. v. 12, p. 473-478, 1991.

* ABNT NBR 6023

CALVERT, C.A. et al. Signal-averaged electrocardiograms in normal doberman pinschers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 12, p. 355-364, 1998.

CALVERT, C.A. Heart rate variability. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 28, p. 1409-1427, 1998.

CAMACHO, A.A. et al. 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.

DAVILA, D.F. et al. Cardiac parasympathetic abnormalities: cause or consequence of chagas heart disease? **Parasitology Today**. v. 5, p. 327-329, 1989.

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

FERREIRA, W. L.; CAMACHO, A. A. Effect of tranquilization and anesthesia on high-resolution electrocardiographic indices of dogs in the chronic chagasic myocardopathy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 568, n. 6, p. 1070-1076, 2006.

FERREIRA, W.L. et al. Avaliação da eletrocardiografia de alta resolução em cães clinicamente normais. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 42, p. 271-275, 2005.

FOLINO, A.F. et al. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. **Journal of Pacing and Clinical Electrophysiology**. v. 25, p. 1285-1292, 2002.

FRONCHETTI, L. et al. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo. Aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Portuguesa de Ciência Desportiva**. v. 6, p. 21-28, 2006.

GARCIA, T.B.; MILLER, G.T. **Arrhythmia recognition: the art of interpretation**. 1. ed. Sudbury: Jones & Bartlett, 2004, 633 p.

GEMAYEL, C. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 38, p. 1773-1781, 2001.

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.

JALIFE, J. et al. Basic cardiac electrophysiology for the clinician. In:____. **Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmias**. 2.ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. p.156-190.

KAMATH, G.S. et al. Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. **Heart Rhythm**. v. 8, p. 256-262, 2011.

KAYSER, H. et al; Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review. **Education Exhibit**. v. 22, n. 3, p. 639-648, 2002.

KOEHLER, N.R. Potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução na forma indeterminada da doença de Chagas. **Scientia Medica**. v. 19, p. 64-68, 2009.

KOYAMA, H. et al. Evaluation of corrected QT interval in dogs using Fridericia's cube formula. **Advances in Animal Cardiology**. v. 35, p. 105-112, 2002.

LECLERCQ, J.F.; COUMEL, P. Characteristics, prognosis and treatment of the ventricular arrhythmias of right ventricular dysplasia. **European Heart Journal**. v. 10, p. D61-D67, 1989.

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

MALIK, M. et al. Age-related normal values of signal-averaged electrocardiographic variables after acute myocardial infarction. **American Journal of Cardiology**. v. 68, p. 440-455, 1991.

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

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, F.I. et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. **Circulation**. v. 65, p. 384-398, 1982.

MARCUS, F.I. Evaluation of the normal values for signal-averaged electrocardiogram. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**. v. 18, p. 231-233, 2007.

MARCUS, F.I.; ZAREBA, W. The electrocardiogram in the right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. How can the electrocardiogram assist in understanding the pathologic and functional changes of the heart in this disease? **Journal of Electrocardiology**. v. 42, p. 136.e1-136.e5, 2009.

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

MENEZES JÚNIOR, A.M. et al. Análise da variabilidade da frequências cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina II. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 83, p. 165-168, 2004.

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

MEURS, K.M. et al. Comparison of in-hospital versus 24-hours ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 218, p 222-224. 2001.

MEURS, K.M. et al. Familial ventricular arrhythmias in Boxers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 13, p. 437-439, 1999.

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.

NAVA, A. et al. Clinical profile of concealed form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy presenting with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. **International Journal of Cardiology**. v. 35, p. 195-206, 1992.

NAVA, A. et al. Electrovectorcardiographic study of negative T waves on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. **Journal of Electrocardiology**. v. 21, p. 239-245, 1988.

NAVA, A. et al. Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. **European Heart Journal**. v. 21, p. 58-65, 2000.

OSELLADORE, L. et al. Signal-averaged electrocardiography in familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **The American Journal of Cardiology**. v. 75, p. 1038-1041, 1995.

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.

SILVA, R.F. et al. Displasia arritmogênica do ventrículo direito. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 91, p. e38-e40, 2008.

SIMSON, M.B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. **Circulation**. v. 64, 235-242, 1981.

SPIER, A.W.; MEURS, K.M. Assessment of heart rate variability in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 224, p. 534-537, 2004a.

SPIER, A.W.; MEURS, K.M. Use of signal-averaged electrocardiography in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxers. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 225, p. 1050-1055, 2004b.

STERIOTIS, A.K. et al. Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**. v. 103, p. 1302-1308, 2009.

TABIB, A. et al. Circumstances of death and Gross and microscopic observation in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. **Circulation**. v. 108, p. 3000-3005, 2003.

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

TURRINI, P. et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**. v. 83, p. 1214-1219, 1999.

WESS, G. et al. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 24, p. 367-371, 2010.

WICHTER, T. 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.

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

WOLF, R. et al. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 52, p. 610-615, 2000.

YANG, T.F.; MACFARLANE, P.W. New sex dependent normal limits of the signal-averaged electrocardiogram. **British Heart Journal**. v.72, p. 197-200, 1994.

YI, G. et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. **Heart**. v. 77, p. 108-114, 1997.