

1. NAVA, A.; FOLINO, A.F.; BAUCE, B.; TURRINI, P.; BUJA, G.F.; DALIENTO, L.; THIENE, G. Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *European Heart Journal*, v. 21, n. 1, p. 58-65, 2000.

2. FOLINO, A. F.; BAUCE, B.; FRIGO, G.; NAVA, A. Long-term follow-up of the signal-averaged ECG in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: correlation with arrhythmic events and echocardiographic findings. *Europace*, v. 8, n. 6, p. 423-429, 2006.

3. BRIGHT, J.M.; McENTEE, M. Isolated right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 207, n.1, p. 64-66, 1995.

4. CORRADO, D.; FONTAINE, G.; MARCUS, F. I.; MCKENNA, W. J.; NAVA, A.; THIENE, G.; WICHTER, T. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation*, v. 101, p. 1-6, 2000.

5. HARPSTER, N. K. Boxer cardiomyopathy. In: Kirk, R.V. *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia, Saunders, 1983, p. 329-337.

6. HARPSTER, N. K. Boxer cardiomyopathy – a review of the long-term benefits of antiarrhythmic therapy. *The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, v. 21, n. 5, p. 989-1004, 1991.

7. LARSSON, M. H. M. A.; OLIVEIRA, S. M.; KOGKA, M. M.; RECHE JUNIOR, A.; MENG, M. C.; BUCHWALD, D. A. Doença miocárdica do Boxer – nota prévia. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS, 10., 1987, Guarujá, São Paulo. AnaisO, Guarujá, 1987, p. 8.

8. BASSO, C.; FOX, P. R.; MEIJERS, K. M.; TOWBIN, J. A.; SPIER, A. W.; CALABRESE, F.; MARON, B. J.; THIENE, G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in Boxer dogs – A new animal model of human disease. *Circulation – Journal of the American Heart Association*, v. 109, n. 9, p. 1180-1185, 2004.

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

10. MEIJERS, K. M.; SPIER, A. W.; MILLER, M. W.; LEHMKUH-L, L.; TOWBIN, J. A. Familial ventricular arrhythmias in Boxers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 13, n. 5, p. 437-439, 1999.

11. THIENE, G.; BASSO, C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Cardiovascular Pathology*, v. 10, p. 109-117, 2001.

12. OYAMA, M. A.; REIKEN, S.; LEHNART, S. E.; CHITTUR, S. V.; MEIJERS, K. M.; STERN, J.; MARKS, A. R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 10, p. 1-10, 2008.

13. ASIMAKI, A.; SYRIS, P.; WICHTER, T.; MATTHIAS, P.; SAFFITZ, J. E.; MCKENNA, W. J. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American Journal of Human Genetics*, v. 81, n. 5, p. 964-973, 2007.

14. KES, P.; BOOTSMA, M.; BAX, J.; SCHALLU, M. J.; VAN DER WALL, E. E. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy: screening, diagnosis and treatment. *Heart Rhythm*, v. 3, n. 2, p. 225-234, 2006.

15. MEIJERS, 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, n. 12, p. 1338-1341, 2007.

16. BASSO, C.; CORRADO, D.; MARCUS, F. I.; NAVA, A.; THIENE, G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*, v. 373, n. 9611, p. 1299-1300, 2009.

17. ELIAS, J.; TONET, J.; FRANK, R.; FONTAINE, G. Displasia arritmogênica do ventrículo direito. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 70, n. 6, p. 449-456, 1998.

18. DALAL, D.; NASIR, K.; BOMIVA, C.; PRAKASA, K.; TANDRI, H.; PICCINI, J.; ROGUIN, A.; TICHNELL, C.; JAMES, C.; RUSSELL, S. D.; JUDGE, D. P.; ABRAHAM, T.; SPEVAK, P. J.; BLUMENK, D. A.; CALKINS, H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*, v. 112, p. 3823-3832, 2005.

19. HULLÖT, J. S.; JOUVEN, J.; EMPANA, J. P.; FRANK, R.; FONTAINE, G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy. *Circulation*, v. 110, n. 14, p. 1879-1884, 2004.

20. KITLESON, M. D.; KIENLE, R. D. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Mosby, St. Louis, 1998, p. 319-346.

21. CHAMAS, P. P. C. Estudo do eletrocardiograma ambulatorial, eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) e variabilidade da frequência cardíaca como indicadores prognósticos na cardiomiopatia arritmogênica de cães Boxer. 2011. 162 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

22. BALUWART, R. D.; MEIJERS, K. M.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. D.; DeFRANCESCO, T. C.; KEENE, B. W.; KOPUTZ, S.; FUENTES, V. L.; MILLER, M. W.; RAUSCH, W.; SPIER, A. W. Clinical, electrocardiographic and electrocardiographic abnormalities in Boxers with cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction: 48 cases (1995-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 226, n. 7, p. 1102-1104, 2005.

23. SIMPSON, K. W.; BONAGURA, J. D.; EATON, K. A. Right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 8, n.4, p. 306-309, 1994.

24. BRIGHT, J. M.; McENTEE, M. Isolated right ventricular cardiomyopathy in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 207, n.1, p. 64-66, 1995.

25. PALADÓ, M. J. F.; BERNAL, L. J.; BAYON, A.; BERNABÉ, A.; OCA, R. M.; SEVA, J. - Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in a Siberian Husky. *Journal of Small Animal Practice*, v. 42, p. 137-142, 2001.

26. MARCONDES SANTOS, M.; SILVA, P. T. D.; FRAGATA, F. S.; LARSSON, M. H. M. A.; SOARES, E. C. Cardiomiopatia arritmogênica com envolvimento biventricular em cão fêmea da raça Poodle – relato de caso. In: CONGRESSO PAULISTA DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS, 2., 2002, São Paulo. Anais... 2002, p. 132.

27. SANTILLI, R. A.; BONTEMPI, L. V.; PEREGO, M.; FORNALI, L.; BASSO, C. Outflow tract segmental arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an English Bulldog. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 11, p. 47-51, 2009.

28. FOX, P. R.; MARON, B. J.; BASSO, C.; LIU, S. K.; THIENE, G. Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat – a new animal model similar to the human disease. *Circulation*, v. 102, n. 10, p. 1833-1870, 2000.

29. HARVEY, A. M.; BATTERSBY, I. A.; FAENA, M.; FEWIS, D.; DARKE, P. G. G.; FERASIN, L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in two cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 46, p. 151-156, 2005.

30. CIARAMELLA, P.; BASSO, C.; LORIA, A. D.; PIANTEDOSI, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy associated with severe left ventricular involvement in a cat. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 11, p. 41-45, 2009.

31. MCKENNA, W. J.; THIENE, G.; NAVA, A.; FONTALRAN, F.; BLOMSTROM-LUNDQVIST, C.; FONTAINE, G.; CAMERINI, F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *British Heart Journal*, v. 71, n. 3, p. 215-218, 1994.

32. BASSO, C.; THIENE, G.; CORRADO, G.; ANGELINI, A.; NAVA, A.; VALENTE, M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation*, v. 94, n. 5, p. 983-991, 1996.

33. CORRADO, D.; BASSO, C.; THIENE, G.; MCKENNA, W. J.; DAVIES, M. J.; FONTALRAN, F.; NAVA, A.; SILVESTRI, F.; LUNDQVIST, C. B.; WLODARSKA, E. K.; FONTAINE, G.; CAMERINI, F. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 30, p. 1512-1520, 1997.

34. SÉSSON, D.; OGRADY, M. R.; CALVERT, C. A. Myocardial diseases of dogs. In: FOX, P. R.; SÉSSON, D.; MOISE, N. S. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders Company, 1999, p. 581-619.

35. MOISE, N. S. Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: FOX, P. R.; SÉSSON, D.; MOISE, N. S. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders Company, 1999, p. 331-359.

36. SPIER, A. W.; MEIJERS, K. M.; WRIGHT, N. A. Analysis of heart rate variability in Boxer dogs with arrhythmogenic cardiomyopathy. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2002, Dallas, Texas. *Abstracts O* 2002, p. 343.

37. MEIJERS, K. M. Right ventricular arrhythmic cardiomyopathy: an update on Boxer cardiomyopathy. In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2006, Orlando, Florida. *Proceedings O* 2006b, p. 122-123.

38. MEIJERS, K. M.; BALUWART, R.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. B.; DeFRANCESCO, T.; KEENE, B. W.; KOPUTZ, S.; LIUS FUENTES, V.; MILLER, M. W.; RAUSCH, W.; SPIER, A. Myocardial dysfunction in Boxer dogs with tachyarrhythmias. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2003, Charlotte, North Carolina. *Abstracts* 2003, p. 439.

39. DARKE, P.; BONAGURA, J. D.; KELLY, D. F. *Atlas ilustrado de cardiologia veterinária*. 1. ed. São Paulo: Manole, 2000.

40. KRALUS, M. S.; MOISE, N. S.; RISHINW, M.; DYKES, N.; ERB, H. N. Morphology of ventricular arrhythmias in the Boxer as measured by 12-lead electrocardiography with pace-mapping comparison. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, n. 2, p. 153-158, 2002.

41. SCHWANTES, V. C.; OLIVEIRA, S. T. Cardiomiopatia do Boxer: revisão de literatura. *Clínica Veterinária*, v. 11, n. 64, p. 48-58, 2006.

42. KLEFSY, C.; RASARD, A.; SALERNO, J. A.; MONTEMARTINI, C.; CAMPANI, R. Arrhythmogenic right and left ventricular disease: evaluation by computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*, v. 10, p. 333-36, 1989. Supplement, D.

43. BALUWART, R. D.; MEIJERS, K. M.; PAMAN, 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, n. 2, p. 271-274, 2009.

44. TILLEY, L. P. Essentials of canine and feline electrocardiography. 3. ed. Melvern: Lea & Febiger, 1992, p. 1-18.

45. CALVERT, C. A.; HALL, G.; JACOBS, G.; POKUS, C. Clinical and pathologic findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 210, n. 4, p. 505-511, 1997.

46. MILLER, R. H.; LEHMKUH-L, L. B.; BONAGURA, J. D.; BEALL, M. J. Retrospective analysis of the clinical utility of ambulatory electrocardiographic (Holter) recordings in syncope dogs: 44 cases (1991-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 13, n. 2, p. 111-122, 1999.

47. SPIER, A. W.; MEIJERS, K. M. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 224, n. 4, p. 538-541, 2004b.

48. INGLEIRA, R. B.; MUZZI, R. A. L.; HERRERA, D. S.; FALDO, I. R.; CAVALCANTI, G. A. D. Avaliação do ritmo cardíaco em cães da raça Boxer saudáveis pela eletrocardiografia contínua (Holter). *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 53, n. 1, p. 133-136, 2003.

49. SPIER, A. W.; MEIJERS, K. M.; LUNN, C. G. Signal-averaged ECG in the assessment of arrhythmogenic cardiomyopathy in Boxers. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 19., 2001, Denver. *Abstracts O* 2001a, p. 872.

50. CALVERT, C. A. High-resolution electrocardiography. *The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, v. 28, n. 6, p. 1429-1447, 1998.

51. MOFFA, P. J.; SANDOZ, P. C. R. O eletrocardiograma de alta resolução. In: RAMFES, J. A. F.; OLIVEIRA, S. A. *Eletrocardiograma: normal e patológico*. 7. ed. São Paulo: Editora Roca, 2001, p. 881-902.

52. FERREIRA, W. L. *Estudo da eletrocardiografia de alta resolução em cães*. 2003. 71 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, 2003.

53. BARBOSA, E. C.; BARBOSA, P. R. B.; BOMFIM, A. S.; BOGHOSSIAN, S. H. C.; RIBEIRO, R. L.; VELOSO, H. H.; GINEFRA, P. Eletrocardiograma de alta resolução: a chave para a análise do método. *Revista da SOCEP*, v. 17, n. 3, p. 201-207, 2004.

54. BERNADIC, M.; HUBKA, P.; SLAVKOVSKY, P.; PETRASOVA, H.; HOLZBEROVA, J.; MAASOVA, D.; ZLATOS, L.; MILA-DOSJEVICOVA, B.; HULIN, I. High resolution electrocardiography in healthy dogs: time domain parameters and comparison of the nonstationary (Wigner distribution) versus standard stationary frequency domain analysis methods. *Physiological Research*, v. 54, n. 5, p. 477-484, 2005.

55. SPIER, A. W.; MEIJERS, K. M. Use of signal-averaged electrocardiography in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 225, n. 7, p. 1050-1055, 2004c.

56. STEROTIS, A. K.; BAUCE, B.; DALIENTO, L.; RIGATO, I.; MAZZOTTI, E.; FOLINO, A. F.; MAFFRA, M. P.; BRUGNARO, L.; NAVA, A. Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, v. 103, n. 9, p. 1302-1308, 2009.

57. TURRINI, P.; ANGELINI, A.; THIENE, G.; BUJA, G.; DALIENTO, L.; RIZZOLI, G.; NAVA, A. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, v. 83, n. 15, p. 1214-1219, 1999.

58. MEIJERS, K. M. Diagnostic and prognostic implications of genetic testing for cardiomyopathies. In: AMERICAN CONFERENCE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2010, Anaheim, California. *Proceedings O* 2010, p. 127-128.

59. BALUWART, R. D.; ORVALHO, J.; MEIJERS, K. M. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, v. 68, n. 5, p. 524-528, 2007.

60. BALUWART, R. D.; MEIJERS, K. M. Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, v. 68, n. 12, p. 2086-2089, 2005.

61. MEIJERS, K. M.; SPIER, A. W.; WRIGHT, N. A.; ATKINS, C. E.; DeFRANCESCO, T. C.; GORDON, S. G.; HAMILIN, R. L.; KEENE, B. W.; MILLER, M. W.; MOISE, N. S. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 221, n. 4, p. 522-527, 2002.

62. LEAF, A.; KANG, J. X.; XIAO, Y. F.; BILLMAN, G. E. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation*, v. 107, n. 3, p. 2646-2652, 2003.

63. CHAN, E. J.; CHO, L. What can we expect from omega-3 fatty acids? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 76, n. 4, p. 245-251, 2009.

64. SMITH, C. E.; FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; JUNNINGHAM, S. M.; BOURGE, V. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, n. 2, p. 265-273, 2007.

65. NELSON, D. 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, n. 5, p. 1232-1237, 2006.

Vets TODAY

Nº7 • Agosto/2011

Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

Devido às semelhanças com a CAVD humana, em relação à apresentação clínica, achados patológicos e etiologia hereditária, a cardiomiopatia do Boxer foi reclassificada, em 2004, como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) do Boxer^{5,9}.

Etiologia

A exata etiologia da CAVD em cães Boxer ainda não está completamente elucidada, porém é consenso de que se trata de doença hereditária, com padrão de herança autossômica dominante e penetrância variável, o que favorece a ocorrência de diversas formas de apresentação clínica^{5,6,10,11}. O defeito que é transmitido geneticamente, gerando o aparecimento da CAVD, parece estar relacionado a mutações dos genes que codificam o receptor cardíaco de rianodina ou as proteínas dos desmossomos cardíacos. Os receptores de rianodina são canais de cálcio intracelular, que exercem papel central no mecanismo de excitação-contracção das fibras cardíacas; alterações em sua função estão associadas com ciclo anormal de cálcio e consequente instabilidade elétrica, levando ao aparecimento de arritmias ventriculares fatais¹². Os desmossomos são complexos multiproteicos das membranas celulares que mantêm a integridade estrutural e funcional das células cardíacas, por permitirem adesão intercelular e adequado acoplamento mecânico entre elas^{11,13}; mutações nos genes que codificam estas proteínas de adesão provavelmente provocam destacamento dessas células ao nível dos discos intercalados, com consequente apoptose celular e reposição das mesmas por tecido fibrogorduroso^{11,14,15,16}.

Predisposição

A CAVD em seres humanos ocorre, principalmente, em jovens do sexo masculino, com pico de idade entre 16 a 35 anos. Estima-se que a prevalência da doença esteja entre 0,02 a 0,1%, dependendo da região geográfica^{14,17,18}. Porém, é difícil o reconhecimento da verdadeira incidência e prevalência da CAVD humana, pois muitos indivíduos assintomáticos não são diagnosticados e cursam com morte súbita como primeira e única manifestação da doença^{4,19}. Em cães Boxer com CAVD, a maioria dos animais afetados tem entre seis e 12 anos de idade quando do diagnóstico da doença, e os machos são discretamente mais acometidos do que as fêmeas^{20,21}. No entanto, a idade dos animais no momento do diagnóstico da doença pode ser bastante variável e oscilar entre um a 15 anos, com média de seis a nove anos de idade^{6,21,22}. Embora esta seja a raça canina mais comumente afetada, foi descrita a ocorrência desta cardiomiopatia em cães de outras raças, como Dachshund²³, Bullmastiff²⁴, Husky Siberiano²⁵, Poodle²⁶ e Bulldog Inglês²⁷. A CAVD também foi descrita na espécie felina, na qual se observa marcante dilatação das câmaras cardíacas direitas, com manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva direita (ICCD) e raros episódios de síncope^{28,29,30}.

Manifestações Clínicas

Em humanos, a expressão fenotípica da CAVD pode ser muito variável³¹, desde a presença assintomática de extrassístolias ventriculares isoladas até episódios de taquicardia ventricular sustentada determinando síncope e morte súbita, ou disfunção sistólica biventricular com consequente ICC e necessidade de realização de transplante cardíaco^{4,17,32,33}.



CARDIAC

Manejo Nutricional do Paciente Cardíaco
Alimento especialmente formulado para auxiliar o tratamento das doenças cardíacas, em seus diferentes estágios, utilizando nutrientes e ingredientes que contribuem com a função cardíaca dos animais.



www.royalcanin.com.br
0800 703 55 88

O mesmo ocorre em cães Boxer com CAVD devido à penetrância genética variável da doença^{8,9,10,34,35,36,37}. Segundo Harpster^{5,6}, existem três formas de manifestação clínica da CAVD: assintomática, sintomática ou insuficiência cardíaca congestiva. Na primeira forma (categoria 1), os cães são assintomáticos e um pequeno número de arritmias ventriculares é detectado pelos exames de rotina. Na segunda forma (categoria 2), os cães apresentam episódios de síncope, cansaço fácil ou morte súbita associados à presença das arritmias ventriculares; tais extrasístoles geralmente são monomórficas e com morfologia semelhante à dos complexos encontrados nos bloqueios de ramo esquerdo (QRS largo e positivo em DII, DIII e avF), demonstrando sua origem no ventrículo direito. Na terceira forma (categoria 3), que é diagnosticada com menor frequência, os animais apresentam sinais progressivos de ICC, como intolerância a exercícios, tosse, ascite, efusão pleural e, às vezes, síncope; ao ecocardiograma, observa-se dilatação ventricular e insuficiência miocárdica (disfunção sistólica de ventrículo esquerdo), e ao eletrocardiograma observa-se frequentes taquiarritmias supraventriculares, como a fibrilação atrial, além das taquiarritmias ventriculares. Os animais nessa categoria podem apresentar síncope ou morte súbita pelas taquiarritmias, ou morte por complicações da insuficiência cardíaca^{6,22,34,35,38}. Embora a experiência clínica sugira que estas três categorias representem uma continuidade da doença, com a cardiomiopatia arritmogênica progredindo para cardiomiopatia com disfunção ventricular sistólica, que mimetiza uma cardiomiopatia dilatada, este conceito ainda não está bem esclarecido^{9,11,20,39,40}.

➤ **Diagnóstico**

O diagnóstico da CAVD do Boxer é complexo, portanto deve ser estabelecido na presença de uma combinação de fatores, como: histórico familiar da doença, manifestações clínicas compatíveis com a doença, presença de taquiarritmias ventriculares ao eletrocardiograma convencional ou ambulatorial e confirmação da infiltração fibro-gordurosa miocárdica por ressonância magnética ou por histopatologia do miocárdio⁹.

- Exame físico:

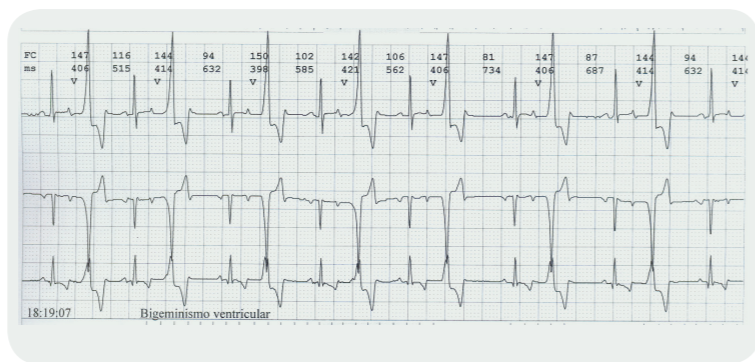
Ao exame físico, muitos animais afetados não apresentam quaisquer alterações, enquanto outros têm batimentos ventriculares prematuros, que podem ser detectados por auscultação cardíaca^{9,41}. Também pode ser auscultado, em 42% dos casos de disfunção ventricular sistólica (categoria 3), sopro sistólico grau 1 a 4 em região apical esquerda, consistente com regurgitação mitral secundária à dilatação de ventrículo esquerdo^{9,22}.

- Exames de imagem:

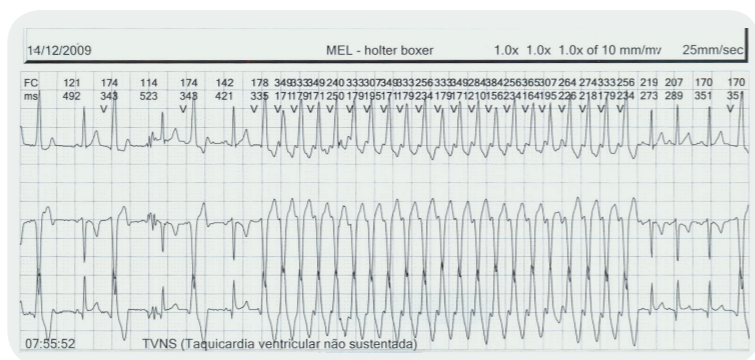
O ecocardiograma em cães Boxer com CAVD é de utilidade limitada, pois se encontra dentro dos padrões de normalidade na maioria dos animais acometidos, embora possa haver dilatação e disfunção sistólica do VE na categoria 3. Em alguns animais, pode-se observar aumento e disfunção do VD; no entanto, devido às dificuldades normalmente encontradas para avaliação ecocardiográfica do mesmo, mudanças sutis podem passar despercebidas⁹. Dentre outras técnicas de imagem, a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) são as que mais claramente permitem a visualização do coração, particularmente do ventrículo direito, que é difícil de ser analisado por meio da ecocardiografia. Na RM, o tecido adiposo produz um sinal brilhante de alta intensidade e fácil identificação^{32,42}. Assim, por meio deste exame, é possível caracterizar a infiltração de gordura no VD e avaliar alterações em sua função, sem as limitações impostas pela ecocardiografia⁴³.

- Eletrocardiograma convencional e ambulatorial (Holter):

O eletrocardiograma dos cães afetados pela CAVD pode revelar ectopia ventricular frequente, normalmente com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, embora também possam ser encontrados VPCs com morfologia de bloqueio de ramo direito, nos casos de acometimento biventricular^{21,22}. Tais arritmias ventriculares podem aparecer na forma de complexos ventriculares prematuros (VPCs) monomórficos ou polimórficos, isolados ou em pares, em bigeminismo ou trigeminismo ventricular (figura 1), ou em salvas de taquicardia ventricular (sequência de três ou mais VPCs com frequência cardíaca maior que 150 bpm), não sustentadas ou sustentadas quando apresentam, respectivamente, duração menor (figura 2) ou maior que 30 segundos^{44,45}.

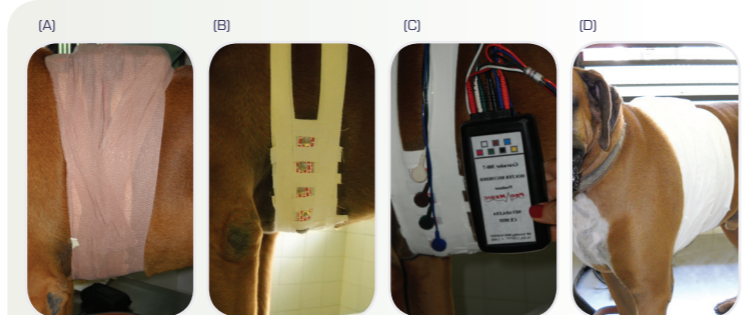


➤ **FIGURA 1** Ciclo de bigeminismo ventricular registrado à eletrocardiografia ambulatorial de cão Boxer com CAVD. Fonte: Serviço de Cardiologia do VCM-HOVET/USP. Responsável: Profa. Dra. Maria Helena Matko Akao Larsson – São Paulo – 2010



➤ **FIGURA 2** Episódio de taquicardia ventricular não sustentada registrado à eletrocardiografia ambulatorial de cão Boxer com CAVD. Fonte: Serviço de Cardiologia do VCM-HOVET/USP. Responsável: Profa. Dra. Maria Helena Matko Akao Larsson – São Paulo – 2010

No entanto, um eletrocardiograma normal não exclui o diagnóstico da CAVD, devido à natureza intermitente destas arritmias ventriculares. Assim, quando existe suspeita da doença, deve-se realizar a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter)⁹, que permite o registro de fenômenos intermitentes que a brevidade do eletrocardiograma convencional deixa escapar, por registrar apenas 0,2% das 24 horas do dia⁴⁶. Portanto, a monitorização com Holter (eletrocardiograma ambulatorial) é parte fundamental para estabelecimento do diagnóstico e manejo da CAVD do Boxer, pois somente com este estudo pode-se avaliar melhor a frequência e complexidade das arritmias, bem como a necessidade do tratamento, além de auxiliar na monitorização do tratamento instituído (figura 3)^{35,47}. Em cães da raça Boxer, é comum o encontro de VPCs isolados e infrequentes, particularmente nos animais mais idosos⁴⁸. No entanto, a identificação de frequente ectopia ventricular na monitorização com Holter (mais de 100 VPC em 24 horas), é altamente sugestiva de CAVD do Boxer, particularmente quando existe significante complexidade da arritmia. Como há grande variação espontânea diária na frequência das arritmias ventriculares, se houver uma forte suspeita da doença e a leitura do Holter não for compatível com a mesma, deve-se considerar a repetição do exame⁴⁷.



➤ **FIGURA 3** Sequência de preparo de cão da raça Boxer para realização do eletrocardiograma ambulatorial (Holter): colocação dos eletrodos na pele da região torácica (A), conexão dos fios do cabo aos eletrodos e ao gravador de Holter (B), envolvimento com Coban (C) e, ao final, com esparadrapo (D). Fonte: Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VCM-HOVET/USP). Responsável: Profa. Dra. Maria Helena Matko Akao Larsson – São Paulo – 2010

Segundo MEURS (2010), para detecção de cães Boxer afetados pela doença, utiliza-se o seguinte critério na avaliação do eletrocardiograma ambulatorial (comunicação pessoal1):

- cães sem evidências de CAVD = zero a 50 VPCs/24 horas, com morfologia de BRE, predominantemente isolados e monomórficos. Nesses casos, recomenda-se monitorização anual com Holter;
- cães suspeitos para CAVD = 50 a 300 VPCs/24 horas, com morfologia de BRE. Nesses casos, deve-se considerar obtenção de informações adicionais para melhor interpretação desse resultado, como história familiar de CAVD ou morte súbita em cães aparentados;
- cães com CAVD: mais de 300 VPCs/24 horas, com morfologia de BRE e/ou salvas de taquicardia ventricular (TV). Nesses casos, deve-se realizar ecocardiograma para avaliar a possibilidade de outras causas de VPCs e para identificar possível disfunção sistólica ventricular.

Como a CAVD é uma doença que se manifesta em animais adultos e o grau de arritmia ventricular parece aumentar com a idade, aconselha-se a monitorização anual com Holter de todos os cães Boxer maduros que participam dos programas de reprodução. Assim, cães com mais de 300 VPC isolados ao Holter, devem ser excluídos da reprodução para evitar transmissão da doença; os cães suspeitos devem ser retirados do programa de reprodução por um ano, sendo testados novamente após esse período, e aqueles considerados normais podem ser utilizados como reprodutores^{9,10,37,41}.

- Eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR):

Além destes exames rotineiramente utilizados para o diagnóstico da CAVD do Boxer, tem recebido maior atenção, ultimamente, a realização do eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) para detecção do risco de morte súbita dos animais afetados pela doença⁴⁹. O ECGAR é um método não-invasivo que detecta a presença dos potenciais tardios (PT), sinais de alta frequência e baixa amplitude (microvolts) que ocorrem no final do complexo QRS. Tais sinais não são detectados pelo eletrocardiograma convencional, devido à sua baixa amplitude e ao seu mascaramento por ruídos produzidos pelos movimentos respiratórios e tremores musculares; porém, quando filtrados e ampliados pelo ECGAR, são facilmente identificados. Os PT são considerados marcadores da condução lenta que ocorre entre células lesadas do miocárdio que sofreu fibrose, o que propicia o aparecimento de TV por reentrada. Portanto, a identificação dos PT pode ser utilizada como fator preditivo de risco para futuros eventos arritmicos e morte súbita^{50,51,52,53,54}.

Embora existam estudos^{49,55} confirmando a presença de PT em cães Boxer com CAVD e correlacionando positivamente sua presença com morte súbita de origem cardíaca, estudo recente²¹ demonstrou a presença de PT em apenas 51,3% de cães Boxer com CAVD. Porém, esta porcentagem aumentou para 83,3% dentre os cães com CAVD na categoria 3, o que permitiu sugerir que estes PT aparecem mais frequentemente nos estágios mais avançados da doença, à semelhança do que ocorre em seres humanos^{1,56}, não se constituindo, portanto, em preditor precoce de mortalidade na CAVD do Boxer.

- Biópsia endomiocárdica:

Apesar de pouco difundida em veterinária, a biópsia endomiocárdica do VD por via transvenosa é o procedimento mais confiável para diagnóstico preciso da CAVD em humanos, embora possa fornecer resultados falso-negativos devido à natureza segmentar da doença³². Além do risco de perfuração ventricular e tamponamento cardíaco, outra limitação da biópsia endomiocárdica é que, como ela é realizada por acesso intravascular, a amostra que ela fornece é de tecido subendocárdico, que pode não refletir o padrão transmural da infiltração fibrogordurosa do miocárdio na CAVD⁵⁷. Ainda, a biópsia endomiocárdica pode fornecer resultados duvidosos, uma vez que podem ser frequentemente encontradas, em indivíduos normais, ilhas de tecido adiposo entre os miócitos do ventrículo direito^{11,31}.

- Testes genéticos:

A realização de teste genético para diagnóstico da CAVD em cães Boxer, por meio da análise do sangue ou saliva do animal, já se encontra disponível em alguns países, e permite a distinção de cães positivos homocigotos dos heterocigotos, sendo que os primeiros desenvolvem uma forma mais grave da doença, com número estatisticamente maior de VPCs em 24 horas do que os heterocigotos. Resultados falso-negativos do teste genético podem ocorrer, porque apenas a mutação de um gene desmossômico é testada por esse meio, e é provável que na CAVD existam múltiplas mutações. Portanto, a investigação clínica dos animais suspeitos continua sendo recomendada, mesmo em animais negativos ao teste genético⁵⁸.

- Marcadores cardíacos:

A mensuração da concentração sérica de alguns marcadores cardíacos pode ser útil na detecção precoce ou avaliação da gravidade de diversas doenças cardíacas. De fato, foi encontrada concentração aumentada de troponina I em cães Boxer com CAVD, com significante correlação entre o nível sérico deste marcador e o número e gravidade das arritmias ventriculares⁵⁹. No entanto, não foram observadas diferenças significantes na concentração sérica do peptídeo natriurético cerebral (BNP) entre cães-controle da raça Boxer e cães Boxer com cardiomiopatia arritmogênica⁶⁰.

¹ MEURS, 2010 - American Conference of Veterinary Internal Medicine - ACVIM 2010

➤ **Tratamento**

Em relação ao tratamento da CAVD, o principal ponto a se considerar é o uso de antiarrítmicos, que irão diminuir o número de VPCs ou a complexidade das arritmias e diminuir os episódios de síncope. No entanto, não existem evidências de que seu uso possa alterar o risco de morte súbita nos cães afetados, nem estudos avaliando o impacto dessa terapia na sobrevivência dos animais, a longo prazo. Ainda, estes medicamentos podem exercer efeitos próarrítmicos. Portanto, os riscos e benefícios do uso dos antiarrítmicos devem ser cuidadosamente considerados antes de se iniciar a terapia⁹. Quando se inicia o tratamento com antiarrítmicos, é necessária realização de um Holter pré-tratamento e outro após um mês de tratamento, para avaliar a possível ocorrência de efeitos pró-arrítmicos, bem como a eficácia do antiarrítmico (redução de pelo menos 80% no número de VPCs). Devem receber terapia antiarrítmica os cães Boxer com mais de 1.000 VPCs ao Holter (ou com menor número, mas com VPCs de grande complexidade), com fenômeno R em T ou com frequentes episódios de síncope. Atualmente, os antiarrítmicos da classe III (sotalol – 1,5 a 2,0 mg/kg BID ou amiodarona – 10 a 20 mg/kg SID por 7 dias seguido de 3 a 10 mg/kg SID) são os mais utilizados para o controle das arritmias ventriculares nos cães com CAVD. Como existem variações individuais na resposta ao tratamento, caso um antiarrítmico não propicie uma resposta adequada, deve-se tentar outro^{9,37,61}. Os cães Boxer que apresentam disfunção sistólica e dilatação ventricular devem receber o tratamento preconizado para cardiomiopatia dilatada (vasodilatador inibidor da ECA, diuréticos, inotrópicos positivos e, se possível, L-carnitina na dose de 50 mg/kg BID/TID, que determina melhora na função sistólica e sinais clínicos em alguns cães)⁹. Também pode ser considerado, na terapia da CAVD, o uso de ácidos graxos ômega-3 que, além de reduzir a pressão arterial, agregação plaquetária e níveis de triglicérides, também têm ação antiarrítmica, comprovadamente diminuindo o risco de morte súbita cardíaca em seres humanos pós-infarto do miocárdio^{62,63}. Em cães Boxer com CAVD, o uso de 2 gramas por dia de ômega-3 durante seis semanas reduziu o número de VPCs, em comparação com os grupos que recebiam óleo de linhaça ou óleo de girassol⁶⁴. Em humanos, como a arritmia associada à CAVD é frequentemente refratária à terapia médica, estudou-se o benefício do desfibrilador implantável como coadjuvante da terapia antiarrítmica, observando-se superioridade dessa forma de terapia à terapia antiarrítmica isolada na prevenção da morte súbita. O desfibrilador implantável libera um choque elétrico dentro de 10 a 20 segundos após o início da arritmia, impedindo progressão da TV em fibrilação ventricular. Esse dispositivo foi usado com sucesso em cão Boxer com CAVD, com diminuição das manifestações clínicas de síncope e fraqueza⁶⁵, porém seu uso não é rotineiro devido ao alto custo envolvido em sua implantação.

➤ **Prognóstico:**

O prognóstico de cães com CAVD é reservado devido ao alto risco de morte súbita. Muitos cães afetados são assintomáticos e vivem por vários anos sem tratamento, enquanto outros ficam livres das manifestações clínicas apenas com uso de antiarrítmicos. Uma pequena porcentagem desenvolve disfunção sistólica e ICC, o que deteriora o quadro clínico do animal e piora seu prognóstico⁹. Para um diagnóstico precoce e adequado controle da CAVD, todos os cães Boxer de idade média deveriam ser anualmente examinados e avaliados em relação à presença desta doença, realizando-se o eletrocardiograma convencional e, sempre que possível, também o eletrocardiograma ambulatorial (Holter), exame dotado de maior acurácia para detecção de arritmias ventriculares intermitentes.