



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde

Samuel José Gabriel Filho

Avaliação da Terapia Antiarrítmica com
Sotalol pela Eletrocardiografia Dinâmica de
24 horas em Cães da Raça Boxer
Diagnosticados com Cardiomiopatia
Arritmogênica do Ventrículo Direito

São José do Rio Preto
2018

Samuel José Gabriel Filho

Avaliação da Terapia Antiarrítmica com Sotalol pela
Eletrocardiografia Dinâmica de 24 horas em Cães da
Raça Boxer Diagnosticados com Cardiomiopatia
Arritmogênica do Ventrículo Direito

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio
Preto para obtenção do Título de
Doutor no Curso de Pós-
Graduação em Ciências da
Saúde.

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

São José do Rio Preto
2018

Gabriel Filho, Samuel José

Avaliação da terapia antiarrítmica com sotalol pela eletrocardiografia dinâmica de 24 horas em cães da raça Boxer diagnosticados com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito / Samuel José Gabriel Filho.

São José do Rio Preto, 2018.

81p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas (Cardiomiopatias)

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

1. Cardiomiopatia arritmogênica; 2. Arritmias ventriculares; 3. Cães Boxer; 4. Sistema Holter; 5. Eletrocardiografia ambulatorial.

Samuel José Gabriel Filho

Avaliação da Terapia Antiarrítmica com Sotalol pela
Eletrocardiografia Dinâmica de 24 horas em Cães da
Raça Boxer Diagnosticados com Cardiomiopatia
Arritmogênica do Ventrículo Direito

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Dr. Reinado Bulgarelli Bestetti

2º Examinador: Dra. Bárbara Maria Ianni

3º Examinador: Dr. Paulo Roberto Pavarino

4º Examinador: Dr. José Carlos Aydar Ayoub

5º Examinador: Dr. Leonardo Pippa Gadioli

Suplentes: Dr. Augusto Cardinalli Neto

São José do Rio Preto, 19 de outubro de 2018

SUMÁRIO

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iii
Lista de Figuras	iv
Lista de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas, Símbolos e Unidades de Medidas.....	vii
Resumo	x
Abstract	xii
1. Introdução	1
1.1. Objetivo	7
2. Revisão de Literatura	8
3. Casuística e Método	21
3.1 Casuística	21
3.2 Método	22
3.3 Análise Estatística	26
4. Resultados	29
5. Discussão	46
6. Conclusões	55
7. Referências Bibliográficas	56
8. Anexos	72

DEDICATÓRIA

À minha mãe Vera Lúcia (*in memoriam*) que desde o primário sentava para estudar comigo, tomava a lição e esteve presente comigo até o final da graduação, ensinou-me a sorrir e ser positivo mesmo na pior das situações.

Aos meus avós Zuila e José Elias (*in memoriam*) que ajudaram na minha criação, estiveram ao meu lado, do primeiro dia de aula no primário, às provas de vestibular, à matrícula na faculdade até as provas de residência. Não seria o que eu sou se não tivesse me espelhado em vocês.

Ao meu irmão José Elias Gabriel Neto, grande advogado, pelo companheirismo incondicional.

Ao meu pai Samuel (*in memoriam*), que me deu grandes valores morais e não escondia o orgulho de ter um filho na faculdade.

Ao Renato Fereda de Souza pelo companheirismo, apoio incondicional, amizade e amor.

A todos os cães que eu tive ao longo da vida e que sempre foram meu estímulo para cada vez estudar mais: Laika (*in memoriam*), Pituxa (*in memoriam*), Bolinha (*in memoriam*), Bebê (*in memoriam*), Suzy (*in memoriam*), Lili (*in memoriam*), Tuca, Lex, Laica, Nala, Teca, Chuck e Aisha.

AGRADECIMENTOS

Ao grande professor Reinaldo Bulgarelli Bestetti por ter me dado esta oportunidade ímpar de cursar essa pós-graduação, que confiou no meu potencial e ousadia de se candidatar ao Doutorado Direto, enxergou todas minhas dúvidas ao longo da elaboração da tese e as esclareceu da maneira mais objetiva possível. Tenho imenso orgulho em ter alcançado o grau máximo de titulação na minha carreira acadêmica tendo sido seu orientado.

Aos meus dois preceptores do Fellowship na Universidade de Cornell, Dra. Sydney Moïse e Marc Kraus. Sydney pelos grandes ensinamentos, incentivo e introdução à pesquisa e Marc pelos ensinamentos e até hoje me auxiliar prontamente nos casos complicados.

Ao ilustre professor Domingo Braille, que me apresentou ao professor Reinaldo, e que foi a única pessoa que me fez entender estatística.

À excelente e bem-humorada equipe da pós-graduação da FAMERP, em especial ao Luis Henrique Oliveira e José Antônio que sempre me atenderam prontamente a distância.

A todos os animais que eu pude atender e ajudar ao longo da vida e aos que contribuíram com este trabalho.

“Não sabendo que era impossível, foi lá e fez.”

Jean Cocteau

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Imagem do diário fornecido para os proprietários dos Boxers que foram submetidos ao estudo com o Holter ECG 24 horas25
- Figura 2.** Gráfico ilustrando o comportamento dos episódios de taquicardia ventricular antes e depois do tratamento, nos animais quando acordado e dormindo.....38
- Figura 3.** Gráfico ilustrando o comportamento dos complexos ventriculares prematuros aos pares antes e depois do tratamento, nos animais quando acordado e dormindo.....39
- Figura 4.** Gráfico ilustrando o comportamento dos complexos ventriculares prematuros aos isolados antes e depois do tratamento, nos animais quando acordado e dormindo.....39
- Figura 5.** Gráfico ilustrando o comportamento das pausas sinusais antes e depois do tratamento, nos animais quando acordado e dormindo.....40
- Figura 6.** Histograma em barras da frequência cardíaca mínima antes e depois do tratamento com sotalol.....42
- Figura 7.** Histograma em barras da frequência cardíaca média antes e depois do tratamento com sotalol.....42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk das variáveis estudadas.....	27
Tabela 2.	Teste de homogeneidade de Levene para as variáveis estudadas.....	28
Tabela 3.	Percentual de redução das arritmias ventriculares por animal.....	30
Tabela 4.	Quantidades diárias das arritmias ventriculares e pausas sinusais no Holter inicial (antes do tratamento)	32
Tabela 5.	Quantidades diárias das arritmias ventriculares e pausas sinusais depois do tratamento.....	33
Tabela 6.	Nível de significância dos parâmetros estudados.....	34
Tabela 7.	Valores de média, desvio padrão, primeiro quartil (25%), mediana (50%) e terceiro quartil (75%) de todos os parâmetros, antes e depois do tratamento durante sono e vigília.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDAS

ALT	Alanino amino transferase
BNP	Fator natriurético cerebral
Bpm	Batimentos por minuto
CAVD	Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito
CTNNA3	Catenin alpha 3
CVP	Complexos ventriculares prematuros
CVPi	Complexos ventriculares prematuros isolados
CVPp	Complexos ventriculares prematuros aos pares
DES	Desmina
DHA	Ácido docosahexaenoico
DP	Desvio padrão
DSC2	Desmocolina - 2
DSG2	Desmogleina - 2
DSP	Desmoplaquina
ECG	Eletrocardiograma
EPA	Ácido eicosapentaenoico
FA	Fosfatase alcalina
FCmin	Frequência cardíaca mínima
FCmed	Frequência cardíaca média

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDAS

FCmax	Frequência cardíaca máxima
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IGFBP5	Insulin like growth factor binding protein 5
I_{k1}	Inward rectifier current
I_{Na}	Inward rectifier current
JUP	Placoglobina
Kg	Quilogramas
KLF15	Kruppel like fator 15
LMNA	Lamina A
P	Nível de significância estatística
PLN	Fosfolamba
PKP2	Placofilina - 2
QT	Intervalo QT
QTc	Intervalo QT corrigido
QTcB	Intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett
QTcFd	Intervalo QT corrigido pela fórmula de Fridericia
QTcH	Intervalo QT corrigido pela fórmula de Hodges
QTcFr	Intervalo QT corrigido pela fórmula de Framingham
RR	Intervalo RR

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDAS

RyR2	Receptor cardíaco para rianodina
TGF- β	Fator de transformação de crescimento beta
TMEM43	Proteína transmembrânica 43
TV	Taquicardia ventricular
TTN	Titina
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
2-D	Modo bidimensional
3' UTR	Untranslated region 3
<	Menor que
\pm	Mais ou menos

RESUMO

Introdução: A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito possui elevada incidência em cães da raça boxer. Cães acometidos podem apresentar a doença em qualquer idade, podendo ser assintomáticos ou manifestar sinais clínicos que variam de intolerância às atividades físicas, taquipnéia eventual, síncope, sinais de insuficiência cardíaca congestiva até morte súbita sem mesmo ter demonstrado algum sinal clínico prévio. A eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (sistema Holter) é o exame mais fidedigno tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento da eficácia do tratamento. O sotalol é um antiarrítmico de classe III, utilizado para tratamento da doença em humanos, porém seus efeitos foram pouco estudados em cães. **Objetivo:** Avaliar a ação do sotalol sobre as arritmias ventriculares e outros parâmetros eletrocardiográficos em cães boxers com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito por meio do sistema Holter de 24 horas. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo realizado em boxers diagnosticados com a doença entre os anos 2010 a 2016. Foram incluídos animais que tiveram acima de 300 complexos ventriculares prematuros durante as 24 horas de monitorização. Incluiu-se na pesquisa boxers que tiveram um exame de Holter antes e outro após o tratamento com o sotalol, ambos com pelo menos 20 horas de monitorização. A incidência das arritmias ventriculares e pausas sinusais foram avaliadas durante o sono e vigília, antes e após o tratamento e as frequências cardíacas mínima, média e máxima e o intervalo QT corrigido pelas fórmulas de Bazett, Fridericia, Framingham e Hodges, antes e após o tratamento. **Resultados:** Dezesete cães foram incluídos na pesquisa, havendo predileção por fêmeas (58.8%), a idade média de diagnóstico dos animais foi de 7.2 anos \pm 2.0. Dos valores totais diários das arritmias ventriculares, 12 animais (70.6%) tiveram redução maior que 85% para taquicardia ventricular, 13 (76.5%) tiveram redução maior que 85% para complexos ventriculares prematuros aos pares e 8 (47%) tiveram redução maior que

85% para complexos ventriculares prematuros isolados. Houve maior incidência das pausas sinusais durante o sono, tanto antes quanto após o tratamento. Houve maior incidência das arritmias ventriculares durante a vigília, tanto antes quanto após o tratamento, redução das frequências cardíacas média e máxima e não foi observada alteração da frequência cardíaca mínima e do intervalo QT corrigido. **Conclusões:** O uso do sotalol na dose de 2-2,5mg / kg duas vezes ao dia promoveu redução significativa das arritmias ventriculares e das frequências cardíacas média e máxima. Houve aumento significativo da quantidade das pausas sinusais após o tratamento. Não foram observadas diferenças significativas sobre a frequência cardíaca mínima e no intervalo QT corrigido pelas fórmulas de Bazett, Fridericia, Framingham e Hodges. As arritmias ventriculares tiveram maior incidência nos animais quando acordados, tanto antes quanto após o tratamento.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Arritmogênica; Arritmias Ventriculares; Cães Boxer; Sistema Holter, Eletrocardiografia Ambulatorial.

ABSTRACT

Introduction: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy has high incidence in the boxer dogs. They may manifest the disease at any age. Dogs can vary from asymptomatic or show clinical signs such as exercise intolerance, tachypnea, eventual syncope, congestive heart failure and sudden death, even without manifesting any of the previous clinical signs. The 24-hour dynamic electrocardiography (Holter System) is the most reliable diagnostic tool for both, diagnosis and treatment evaluation. Sotalol is a class III antiarrhythmic drug, commonly used to treat the disease in humans, however, its effects have been poorly studied in dogs. **Objective:** To evaluate the effect of sotalol on ventricular arrhythmias and other electrocardiographic parameters in boxer dogs diagnosed with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 24-hour Holter system. **Materials and Methods:** Retrospective study with boxers diagnosed with the disease between 2010 and 2016. Dogs were included if they had over 300 ventricular premature complexes during the 24-hour monitoring, one Holter exam before and other after sotalol treatment, with both having at least 20-hour of monitoring. The ventricular arrhythmias and sinus pauses incidence were evaluated during sleep and wakefulness, before and after treatment. The minimum, average and maximum heart rate and the QT interval corrected by the formulas of Bazett, Fridericia, Framingham and Hodges were assessed before and after treatment. **Results:** Seventeen dogs comprised the study. Females were overrepresented (58,8%) and the mean presentation age for all dogs was 7.2 years \pm 2.0. Concerning the total daily ventricular arrhythmias, 12 animals (70.6%) showed reduction greater than 85% for ventricular tachycardia, 13 animals (76.5%) had reduction greater than 85% for ventricular couplets and 8 animals (47%) showed reduction greater than 85% for isolated ventricular premature complexes. Sinus

pauses were more prevalent during sleep before and after treatment. The incidence of ventricular arrhythmias was higher during wakefulness, before and after treatment. The average and maximum heart rate decreased after treatment and no significant difference in the minimum heart rate and in the corrected QT interval was seen after sotalol treatment. **Conclusion:** Treatment with sotalol at a 2-2,5mg/ kg dose, twice daily promoted the significant reduction of ventricular arrhythmias as well as the average and maximum heart rate. A significant increase of sinus pauses quantity was observed after treatment. No significant difference of the minimum heart rate and the QT interval corrected by the formulas of Bazett, Fridericia, Framingham and Hodges were observed. The incidence of ventricular arrhythmias was higher during wakefulness, before and after treatment.

Key words: Arrhythmogenic Cardiomyopathy; Ventricular Arrhythmias; Boxer Dogs; Holter System, Ambulatory Electrocardiography.

1. INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia do boxer foi inicialmente descrita em 1983⁽¹⁾ e dividida em três estágios ou categorias: no estágio 1 os animais mostraram-se assintomáticos, porém com arritmias ventriculares; no estágio 2, os cães demonstraram sinais clínicos decorrentes das arritmias ventriculares (síncope); no estágio 3, além das arritmias ventriculares, exibiram sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (tosse seca, efusões, intolerância a esforço físico). A morte súbita foi um denominador comum presente nos três estágios. Inicialmente, não havia evidências para suportar a teoria de que os três estágios eram formas diferentes de manifestação da doença e, portanto, com diferentes etiologias ou simplesmente uma doença de etiologia única, mas em diferentes estágios de progressão. Ao longo dos anos subsequentes, estudos foram conduzidos nas áreas de mapeamento genético,⁽²⁾ histopatologia e diagnóstico⁽³⁾ e concluíram que a cardiomiopatia do Boxer era um modelo animal espontâneo da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), presente em seres humanos.⁽³⁾

A CAVD em humanos, também denominada displasia arritmogênica do ventrículo direito e mais recentemente cardiomiopatia arritmogênica, foi relatada inicialmente em 1736⁽⁴⁾ pelo papa e médico Giovanni Maria Lancisi ao observar a morte súbita e por insuficiência cardíaca congestiva direita em membros de quatro gerações de uma mesma família. Entre os anos de 1982 e 1984, a CAVD foi caracterizada clinicamente e eletrocardiograficamente.^(5,6)

Em seres humanos, a CAVD é caracterizada como uma doença de herança genética predominantemente autossômica dominante com penetrância incompleta e afeta 1 a cada 5.000 indivíduos,⁽⁷⁾ sendo responsável por 10% dos casos de morte súbita na população masculina atleta abaixo de 30 anos.⁽⁸⁾ A CAVD afeta mais homens do que

mulheres numa razão de 3:1,⁽⁹⁾ apesar de demonstrar uma prevalência similar nos portadores dos genes mutantes. A CAVD é considerada a segunda causa mais comum de morte súbita em jovens e a primeira em atletas de esportes competitivos na região de Vêneto, na Itália.⁽¹⁰⁾

A incidência anual de morte súbita em adultos pela CAVD varia de 0,08 a 3,6%.^{(11,}
¹²⁾ A doença também causa impacto econômico e social, como demonstrado em um recente estudo, no qual portadores da doença relataram limitações das atividades físicas durante a infância, que a doença influenciou a decisão da carreira a seguir, em dificuldades de aquisição de seguros de vida familiar, aumento de gastos com medicação e dificuldades na obtenção de empregos, pois o manejo dela exige viagens para obter adequado tratamento em centros de referência.⁽¹³⁾

Similarmente ao que acontece em humanos, a CAVD em boxers é de herança autossômica dominante e com penetrância incompleta.⁽¹⁴⁾ Sua real incidência ainda é desconhecida, mas estudos mostraram que está presente em cerca de 36% dos boxers acima de 9 anos de idade e com uma taxa de mortalidade de 39%.^(3,15)

As mutações genéticas em determinados genes que codificam as proteínas de adesão entre os miócitos (desmossomos), que regulam a recaptção de íons cálcio do retículo sarcoplasmático e transporte de íons, a apoptose celular e o metabolismo celular de lipídeos figuram como as etiologias até então descobertas da CAVD, tanto em boxers^(16,17) quanto em seres humanos.⁽¹⁸⁾ Porém, ainda permanecem obscuros certos mecanismos de ação e como essas mutações interferem nas vias metabólicas e de sinalização. Os desmossomos são estruturas complexas especializadas em adesão intercelular e residem dentro do disco intercalado, juntamente com as junções gap e as fâscias aderentes. São eles os responsáveis pela sincronização mecânica e elétrica dos miócitos no coração.⁽⁹⁾ O remodelamento molecular dos discos intercalados, levando a

ativação patológica da via Hippo, supressão da via canônica de sinalização Wnt e aumento da adipogênese, emerge fortemente como outro mecanismo patofisiológico da doença.⁽¹⁹⁾

A síncope clássica ou perda transitória de consciência, tanto em repouso quanto durante atividade física, é o sinal clínico mais comumente apresentado pelos boxers com CAVD.⁽²⁰⁾ Tosse seca, edema pulmonar, intolerância ao mínimo esforço físico e efusões (pericárdica, pleural e abdominal) também podem ocorrer e estão associadas à disfunção sistólica biventricular. A morte súbita ocorre em animais que exibem síncope, sinais de insuficiência cardíaca congestiva ou até mesmo nos assintomáticos.⁽²¹⁾

Em seres humanos, os sinais clínicos variam de acordo com a idade e o estágio da doença, sendo os mais comuns palpitações, tonturas e síncope. É rara a manifestação antes dos 12 anos de idade, assim como a manifestação tardia, acima dos 60 anos.⁽²²⁾ Os homens desenvolvem o fenótipo mais severo da doença, muito provavelmente devido à influência dos hormônios sexuais e à prática de esportes competitivos.⁽²²⁾

A probabilidade de ocorrência da morte súbita em humanos com CAVD tem sido extensamente estudada e fatores como o tipo de atividade física têm influência na progressão e prognóstico da doença.⁽²³⁾ Seres humanos diagnosticadas com CAVD que praticam esportes competitivos tem duas a cinco vezes mais chances de ter morte súbita. Tal fato é explicado pela atuação do sistema nervoso autônomo, que controla o ritmo e a frequência cardíaca, ao qual a estimulação simpática, que promove a liberação de catecolaminas, exacerba a ocorrência e gravidade das arritmias ventriculares.⁽²⁴⁾ A CAVD em seres humanos é atualmente dividida em quatro estágios: o estágio oculto, caracterizado por alterações estruturais agudas no VD, podendo cursar ou não com arritmias cardíacas; o estágio com alterações elétricas aparentes, em que os pacientes encontram-se sintomáticos devido às arritmias ventriculares associadas com as alterações

morfológicas e funcionais do VD; o estágio da insuficiência do VD, em que, além dos sinais clínicos relacionados à instabilidade hemodinâmica advinda das arritmias ventriculares estão presentes sinais de ICCD; e o estágio de insuficiência biventricular, caracterizado pelo acometimento do VE e com sinais de ICCD e ICCE.⁽²⁵⁾

Em boxers, não há estudos que comprovam a influência das atividades físicas na progressão da doença. Um estudo da variabilidade temporal das arritmias ventriculares em boxers mostrou uma distribuição homogênea ao longo das 24 horas, com picos de incidência das 8 às 12h e das 16 às 20h.⁽²⁶⁾ Acredita-se que esses picos ocorreram em horários de primeiro encontro com a família, alimentação, chegada da família para o almoço e retorno do trabalho.

O diagnóstico da CAVD em boxers é baseado na combinação de fatores como sinais clínicos (síncope), resultados do ecocardiograma, do ECG ambulatorial e Holter ECG 24 horas. O Holter ECG 24 horas é considerado o exame padrão-ouro no diagnóstico da CAVD em boxers.⁽²¹⁾ A biópsia endomiocárdica,⁽²⁷⁾ eletrocardiografia de alta resolução,⁽²⁸⁾ ressonância magnética,⁽²⁹⁾ biomarcadores cardíacos^(30,31) e estudos de mapeamento cardíaco mostraram⁽³²⁾ cada um tem suas vantagens, desvantagens e limitações. Ainda são exames que não fazem parte da rotina em cardiologia veterinária.

Em medicina humana não existe um único exame considerado padrão-ouro no diagnóstico da CAVD. Seu diagnóstico é baseado na avaliação de seis itens, cada qual com fatores de maior e menor importância. São eles: (1) alterações estruturais e disfunção contrátil regional ou global – avaliadas por ecocardiografia, ressonância magnética e angiografia; (2) caracterização tecidual da parede – biópsia endomiocárdica ou autópsia; (3) anormalidades de repolarização – avaliadas por meio do ECG ambulatorial; (4) anormalidades de condução e despolarização – avaliadas pelo ECG ambulatorial e pelo ECG de alta resolução; (5) avaliação das arritmias – estudadas pelo Holter ECG de 24

horas; (6) histórico da família – avaliado por entrevistas com membros da família e avaliação genética.⁽³³⁾

A CAVD é uma cardiomiopatia caracterizada por distrofia do miocárdio ventricular com deposição de tecido adiposo e fibroadiposo.⁽³⁴⁾ Cães da raça boxer e seres humanos compartilham das mesmas características histopatológicas da CAVD. A atrofia miocárdica ocorre progressivamente com o tempo, iniciando-se no epicárdio e eventualmente estendendo-se transmuralmente. A característica patognomônica na autópsia consiste na presença de aneurismas no VD, na região do “triângulo da displasia” (região de influxo, apical e via de saída).⁽³⁵⁾ Nos estágios terminais da doença e ICC, dilatação e múltiplas áreas de aneurisma no VD são observadas.⁽³⁶⁾

Na avaliação histopatológica são observadas áreas ou ilhas de miócitos saudáveis, entremeados com tecido fibroso e fibroadiposo.⁽³⁶⁾ O acometimento concomitante ou isolado do VE, geralmente limitado às camadas subendocárdica ou média da parede posterior do VE, está associado a mutações na desmoplaquina.⁽³⁷⁾ Em boxers, um estudo de microscopia por imunofluorescência mostrou acometimento do VE demonstrado por redução de sinal para junções gap, junções aderentes e desmossomos nos discos intercalados.⁽³⁸⁾

Mais recentemente, demonstrou-se, também via microscopia por imunofluorescência e Western Blot, o acometimento dos átrios esquerdo e direito, por meios da redução do sinal da conexina43, conexina43 fosforilada, conexina45, conexina40, placoglobina, placofilina-2, desmoplaquina e N-caderina.⁽³⁹⁾ Em medicina veterinária, portanto, a CAVD tem recebido uma nova denominação: cardiomiopatia arritmogênica ou cardiomiopatia arritmogênica do boxer.⁽³⁹⁾

O tratamento da CAVD em seres humanos varia desde o uso de antiarrítmicos, mudanças de estilo de vida, implante de cardioversores-desfibriladores, ablação por cateter até transplante cardíaco. Os objetivos do manejo clínico dos pacientes CAVD incluem: (1) redução da mortalidade, seja por morte súbita arritmogênica ou por insuficiência cardíaca; (2) prevenção da progressão da doença que leva a disfunção biventricular e insuficiência cardíaca; (3) melhora dos sinais clínicos e qualidade de vida, pela redução/abolição das palpitações, taquicardias ventriculares recorrentes e disparos apropriados ou não dos desfibriladores; (4) limitação dos sinais clínicos de insuficiência cardíaca e aumento da capacidade funcional.⁽⁴⁰⁾

Em boxers, o uso de antiarrítmicos é a forma predominante de tratamento, seguida pelo implante de desfibriladores, este último muito raro devido a limitações de custo. Dos inúmeros testes com antiarrítmicos em humanos, o sotalol foi considerado o mais efetivo, com por volta de 68% dos pacientes apresentando supressão completa ou parcial das arritmias ventriculares,⁽⁴¹⁾ e com menor efeito pró-arrítmico.⁽⁴²⁾

O sotalol, um antiarrítmico de classe III, tem propriedades de betabloqueador não seletivo e de bloqueador dos canais de potássio, evidenciadas pela redução da frequência cardíaca e prolongamento do intervalo QT, respectivamente. O sotalol atua na curva de potencial de ação de Vaughan-Williams, prolongando a duração do potencial de ação e a refratariedade, sem depressão da fase 0 ou da velocidade de condução.⁽⁴³⁾ O uso dos antiarrítmicos em medicina veterinária é baseado nas recomendações da literatura médica humana, adequando-se a fatores como a experiência clínica do médico veterinário, custo da medicação, efeitos adversos, apresentação e facilidade de administração.

1.1. OBJETIVO

Este trabalho objetivou estudar a ação do antiarrítmico sotalol na incidência diária das arritmias ventriculares simples e complexas, pausas sinusais, frequência cardíaca mínima, média e máxima e intervalo QT corrigido pelas fórmulas de Bazett, Fridericia, Framingham e Hodges em cães da raça boxer diagnosticados com CAVD. O método de análise foi por meio do Holter ECG 24 horas, o qual também forneceu informações importantes sobre os períodos de maior ocorrência das ectopias ventriculares complexas e, conseqüentemente, o período mais propenso para ocorrer morte súbita.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A CAVD é uma importante causa de morbidade e mortalidade em cães da raça boxer.⁽²⁶⁾ Os cães afetados podem variar desde assintomáticos e, portanto, viver por muitos anos com a doença estável, ou demonstrar síncope, progressão para insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita.⁽⁴⁴⁾ Em virtude disso, a doença foi categorizada em três formas: a forma oculta, escondida ou subclínica, a forma clínica e a forma com disfunção miocárdica. Na forma oculta, escondida ou subclínica, os cães são assintomáticos, sendo ela caracterizada pela presença de arritmias ventriculares eventuais.⁽²⁶⁾ Na forma clínica, os cães demonstram síncope, perda transitória de consciência, taquipneia/dispneia e intolerância a esforço físico causados pela taquicardia ventricular paroxística ou sustentada, podendo inclusive ocorrer morte súbita.⁽²⁶⁾ Na forma com disfunção miocárdica os cães demonstram, além das arritmias ventriculares complexas, tosse seca, efusões cavitárias, edema pulmonar, congestão vascular, síncope e intolerância a esforço físico, podendo vir a óbito tanto por morte súbita quanto por complicação da insuficiência cardíaca congestiva.⁽²⁶⁾

A patogênese da CAVD é complexa, por ser uma doença de herança autossômica dominante e com penetrância incompleta,⁽¹⁴⁾ com progressão relacionada à idade e com expressão clínica variável. Os mecanismos patogênicos pelos quais as mutações nos desmossomos causam a morte dos miócitos, infiltração de tecido fibroso e fibroadiposo e arritmias ventriculares ainda permanece pouco elucidado. Atualmente, em seres humanos tem-se considerado como causas a mutação genética nos genes que codificam as proteínas de adesão intercelular, o transporte de íons cálcio, sódio e potássio, mecanismos adipogênicos e apoptóticos.^(18,45) A descoberta de 13 genes associados à CAVD – fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), receptor cardíaco da rianodina (RyR2), proteína transmembrana 43 (TMEM43), desmoplaquina (DSP),

placofilina-2 (PKP2), desmogleina-2 (DSG2), desmocolina-2(DSC2), placoglobina (JUP), desmina (DES), α -T catenina (CTNNA3), lamina A/C (LMNA), fosfolambam (PLN) e titina (TTN) – sustenta a teoria da mutação genética,⁽¹⁸⁾ sendo que desses 13 genes cinco codificam as proteínas desmossomais.⁽¹⁸⁾ Os desmossomos são complexos de adesão intercelular, que nos miócitos residem no disco intercalado. Os discos intercalados estão localizados na porção distal dos miócitos cardíacos e consistem da modificação da membrana celular para poder aderir às células adjacentes. Os discos intercalados promovem a conexão metabólica, mecânica e eletrofisiológica entre células vizinhas. Os desmossomos contêm membros da família das caderinas (desmogleina-2 e desmocolina-2), que conectam as células adjacentes, e membros das famílias plaquin e armadillo (placoglobina, placofilina-2 e desmoplakina), que conectam a placa desmossomal aos filamentos intermediários do citoesqueleto.⁽⁴⁶⁾ Portanto, a alteração ou a deficiência em algum dos elementos que compõem os desmossomos podem levar ao remodelamento da junção intercelular e induzir a arritmia cardíaca.⁽⁴⁷⁾

O remodelamento das junções gap e dos canais de íons também desempenham papel importante na patogênese da CAVD em seres humanos. A formação e a manutenção das junções gap, também chamadas de nexos ou junção em hiato, dependem da estabilidade das junções mecânicas entre as células adjacentes.⁽⁴⁵⁾ A proteína de maior expressão na junção gap dos miócitos ventriculares é a Cx43. A grande maioria dos casos de CAVD mostrou sinal de imunorreatividade reduzido para proteína Cx43,^(39,48) indicando remodelamento da junção gap, tendo sido observada na fase inicial ou oculta da doença, na qual as arritmias cardíacas se desenvolvem em miocárdios que demonstram pouco ou nenhum remodelamento estrutural. Em contraste com as outras cardiomiopatias, o remodelamento da junção gap ocorre em fases mais tardias, exibindo variados graus de hipertrofia, degeneração de miócitos e fibrose. Essa característica distinta sugere que

mecanismos diferentes de remodelamento da junção gap ocorram nos pacientes com CAVD.⁽⁴⁹⁾ A propagação do impulso elétrico no miocárdio é extremamente dependente da extensão da adesão elétrica intercelular na junção gap, da quantidade de corrente elétrica gerada pelo canal de íons sódio (I_{Na}) e do nível de repouso do potencial de ação de membrana para entrada de íons no canal de potássio (I_{K1}).⁽⁵⁰⁾ Um recente modelo de estudo da CAVD mostrou redução do fluxo das correntes de I_{Na} e I_{K1} , evidenciado pelo reduzido sinal de imunorreatividade nos discos intercalados e que, portanto, causaria alterações na propagação do impulso elétrico e na arritmogênese.⁽⁵¹⁾ Os receptores da rianodina cardíaca controlam a liberação dos íons cálcio do retículo sarcoplasmático. O cálcio é necessário para a contração e o relaxamento do miocárdio. A função dos canais de rianodina é modulada pela calstabilina-2, que, ao se ligar aos receptores, estabiliza esses canais, impedindo a liberação diastólica de íons cálcio do retículo sarcoplasmático e o desenvolvimento de instabilidade elétrica e arritmias cardíacas.⁽⁵²⁾ A proteína quinase A promove a dissociação da calstabilina-2 dos receptores de rianodina, aumentando assim a liberação de íons cálcio. Níveis plasmáticos excessivos de catecolaminas promovem uma hiperfosforilação da proteína quinase A, levando à depleção dos receptores da rianodina pela calstabilina-2. Com isso, há a depleção de íons cálcio no retículo sarcoplasmático, causando prejuízo na contratilidade miocárdica e desencadeando arritmias cardíacas.⁽⁵³⁾ Os mecanismos inflamatórios e relacionados à adipogênese foram evidenciados, recentemente, por meio de estudos da expressão da desmoplaquina⁽⁴⁵⁾ e de receptores ativados por proliferadores de peroxissomos.⁽¹⁸⁾ A queda da expressão da desmoplaquina leva à translocação nuclear da placoglobina, supressão da via de sinalização canônica Wnt e aumento da expressão dos genes adipogênicos e fibrogênicos.⁽⁵⁴⁾ Quando a expressão da placoglobina está reduzida, as células progenitoras resistem à diferenciação para adipócitos, enquanto na presença da placoglobina elas demonstram aumento dos níveis

de RNA mensageiro dos genes reguladores da via canônica Wnt, KLF15 e IGFBP5. O KLF15 tem elevada expressão no tecido adiposo e está super-regulado durante a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. O IGFBP5 desempenha um papel importante em variadas condições patofisiológicas, incluindo atrofia muscular, morte celular, fibrose e inflamação.^(55,56) A supressão da via de sinalização canônica Wnt contribui para morte dos miócitos e fibroadipogênese.⁽⁵⁶⁾ Os receptores ativados proliferadores de peroxissomos regulam as vias de utilização de ácidos graxos e mostraram relação com o acúmulo de tecido adiposo miocárdico e disfunção contrátil em pacientes com CAVD.⁽⁵⁷⁾ A redução da expressão dos receptores ativados proliferadores de peroxissomos-alfa e da beta-oxidação favoreceu o acúmulo de ácidos graxos e infiltração de gordura no miocárdio de pacientes com CAVD.⁽⁵⁷⁾

Outra via de sinalização que também está envolvida na patogenia do acúmulo de tecido adiposo no miocárdio é a via de sinalização Hippo.⁽¹⁹⁾ Também conhecida como via de Salvador/Warts/Hippo, ela controla o tamanho dos órgãos nos animais, por meio da regulação da proliferação celular e apoptose. Uma questão fundamental em biologia é como os órgãos sabem a hora de parar de crescer após terem adquirido um determinado tamanho. O crescimento dos órgãos depende de vários processos intercelulares que incluem divisão celular e apoptose programada. A via de sinalização Hippo é responsável pela restrição da proliferação e promoção da apoptose.⁽⁵⁸⁾ O remodelamento dos discos intercalados ativa de maneira patológica as vias de sinalização Hippo, suprime a via canônica Wnt e promove a adipogênese.⁽¹⁹⁾

Apesar das significantes similaridades da CAVD entre humanos e cães boxers, a avaliação molecular dos genes desmossomais, provavelmente causadores da doença em humanos, não identificou as mesmas mutações em boxers.⁽⁵⁹⁾ É possível que em cães a CAVD esteja associada com mais de uma mutação genética e, provavelmente, em mais

de um gene.⁽¹⁷⁾ Um estudo genômico em boxers com CAVD identificou mutações nos cromossomos 17, 11 e 26.⁽¹⁷⁾ Somente o cromossomo 17 foi estudado até o momento e mostrou-se que a região 3' UTR do gene estriatina foi a que teve mais associação com os fenótipos da doença, com oito pares de deleções.⁽¹⁷⁾ A estriatina é uma proteína localizada no disco intercalado que se conecta com várias proteínas desmossomais e tem pontos de ligações dependentes de cálcio e calmodulina. Mutações na estriatina não são consideradas como etiologias da CAVD em humanos.⁽¹⁷⁾ Demonstrou-se, via estudos de Western-Blot e imunofluorescência no tecido ventricular, que em boxers não houve mutações nos genes que codificam três proteínas desmossomais – desmoplaquina, placogobina e placofilina –, não havendo redução de sinal da proteína Cx43, como já descrito em humanos.⁽⁶⁰⁾ A depleção da calstabin-2 no complexo dos receptores cardíacos da rianodina⁽¹⁶⁾ mostrou ser uma das alterações comuns entre cães boxers e seres humanos com CAVD. A outra alteração comum entre seres humanos e boxers foi a alteração da localização da β -catenina, uma subunidade do complexo proteico da caderina que é produzida no núcleo celular, modificada no retículo sarcoplasmático e transportada para a membrana celular, onde é uma moduladora integral das junções aderentes.⁽³¹⁾ No citoplasma, a β -catenina é fosforilada por um grupo de proteínas denominadas de complexo de destruição da β -catenina e degradada pela via proteossomal. Em boxers com CAVD foi proposta a teoria de que tudo começa com o acúmulo de β -catenina no retículo sarcoplasmático, com subsequente comprometimento do seu transporte até a membrana celular, resultando num número menor de junções aderentes. Quanto menor a concentração de β -catenina no citoplasma, menor será sua interação com complexo de destruição e menor será sua degradação. Finalmente, a reduzida translocação de β -catenina para o núcleo resulta em redução de sua ligação com os fatores de transcrição, afetando assim o início das vias de proliferação e diferenciação.⁽³¹⁾

Embora a CAVD em boxers seja uma doença familiar e com muitos cães tendo uma mutação genética como etiologia desde o nascimento, os cães desenvolvem o fenótipo da doença na idade adulta.^(20,44) O desenvolvimento das arritmias ventriculares também é abrupto, sendo que, dentro de um ano, o animal pode passar de normal para afetado, devido ao considerável aumento da quantidade de CVP e complexidade das arritmias.⁽⁴⁴⁾ O tempo de sobrevida varia de um estudo para outro, o que muito provavelmente está relacionado aos critérios de inclusão e penetrância da doença e é influenciado por uma série de fatores. A influência de síncope na sobrevida variou entre os estudos, tendo sido considerada um fator de prognóstico negativo num estudo ^(21,61) e sem efeito prognóstico noutro.⁽²⁰⁾ Variáveis ecocardiográficas também têm efeito na sobrevida, sendo que cães com dilatação ventricular esquerda em sístole,^(20,61) fração de encurtamento menor que 25%,⁽²⁰⁾ reduzido tempo de excursão sistólica do plano do anel da válvula tricúspide⁽⁶²⁾ e relação átrio esquerdo/aorta maior que 1,5⁽²⁰⁾ tiveram menor sobrevida do que cães sem dilatação cameral e disfunção sistólica. A presença de insuficiência cardíaca congestiva também reduziu o tempo de sobrevida.⁽²⁰⁾ Das variáveis eletrocardiográficas, somente a presença de taquicardia ventricular influenciou na sobrevida. Cães que demonstraram eventos de taquicardia ventricular sustentada ou paroxística tiveram menor tempo de vida.^(20,21)

O diagnóstico da CAVD em boxers, em contraponto com a medicina humana,⁽³³⁾ ainda permanece sem consenso. Vários valores de corte para a incidência diária de complexos ventriculares prematuros – 50,⁽¹⁴⁾ 100,⁽²⁶⁾ 300⁽³⁸⁾ e 1.000 ^(30,61) – foram propostos até então para considerar um animal portador da CAVD. O Holter de ECG 24 horas foi inicialmente introduzido na rotina da medicina humana em 1960 e em medicina veterinária em 1991, nos Estados Unidos,⁽⁶³⁾ sendo considerado o exame mais fidedigno no diagnóstico não invasivo da CAVD em medicina veterinária, assim como na avaliação

da resposta à terapia antiarrítmica. Algumas pesquisas têm sido conduzidas com o intuito de elaborar um consenso de diagnóstico, assim como em medicina humana. Baumwart et al.⁽³⁰⁾ realizaram uma pesquisa que avaliou a concentração sérica do peptídeo natriurético cerebral (BNP) em boxers normais e em boxers diagnosticados com CAVD baseado na eletrocardiografia dinâmica de 24 horas. Não houve diferença significativa da concentração do BNP entre os grupos, portanto, a dosagem do BNP não se mostrou um método adjuvante do diagnóstico. Outro estudo avaliou a concentração sérica da troponina I em boxers normais e afetados pela CAVD.⁽³¹⁾ Houve maior concentração de troponina I nos boxers clinicamente diagnosticados com CAVD do que no grupo controle, havendo ainda uma correlação positiva com a elevação da concentração da troponina I e a quantidade de ectopias ventriculares. Este estudo mostrou que a troponina I pode ser usada para estratificação da gravidade da doença. A elevada concentração da troponina I é justificada pela necrose e destruição celular e está associada aos achados histopatológicos de atrofia miocárdica, infiltrado fibroadiposo e áreas de miocitólise focal. Os achados ecocardiográficos na CAVD em seres humanos estão relacionados à contratilidade, sendo observadas áreas de hipocinesia, acinesia ou aneurismas.⁽³³⁾ A complexa geometria do VD, bem como sua densa trabeculação e carga-dependência, dificultam a obtenção de medidas acuradas por meio da ecocardiografia bidimensional, bem como a aplicação das mesmas fórmulas utilizadas na avaliação do VE.⁽⁶⁴⁾ A avaliação da excursão sistólica do anel da válvula tricúspide, estudada por Kaye et al,⁽⁶²⁾ mostrou que o tempo de excursão sistólica reduzido, observado em seres humanos com CAVD,⁽⁶⁵⁾ também foi observado em cães boxers e ainda correlacionaram essa variável ecocardiográfica com o prognóstico da doença. A ressonância magnética é uma modalidade de exame capaz de quantificar anormalidades funcionais e morfológicas, tal como infiltrado de tecido adiposo. Os recentes avanços na ressonância magnética cardíaca

proporcionaram métodos mais acurados de avaliação da função contrátil e anatomia do VD em seres humanos,⁽⁶⁶⁾ de tal forma que esse exame é parte integrante do consenso de avaliação do paciente suspeito de CAVD. Em medicina veterinária, o uso dessa modalidade de exame é muito restrito, tanto por questões de custo quanto por disponibilidade. Uma pesquisa utilizando a ressonância magnética na avaliação do VD mostrou que boxers com CAVD têm função sistólica mais baixa do que boxers normais, contudo, as alterações morfológicas foram menos evidentes.⁽²⁹⁾ A avaliação de potenciais tardios pela eletrocardiografia de alta resolução também faz parte do perfil de avaliação do paciente pelo consenso estabelecido em 2010. Em medicina veterinária, dois estudos foram realizados utilizando a eletrocardiografia de alta resolução e os resultados foram semelhantes. Dois estudos mostraram que boxers com CAVD e disfunção sistólica apresentaram maior incidência de potenciais tardios do que boxers com função cardíaca normal e que a eletrocardiografia de alta resolução não foi um bom indicador de prognóstico.^(28,67) O outro estudo mostrou que a eletrocardiografia de alta resolução não foi uma ferramenta útil no auxílio ao diagnóstico da CAVD em boxers sem disfunção sistólica.⁽²⁸⁾ O estudo histopatológico, apesar de ser realizado mais comumente pós-morte, ainda permanece sendo o meio de diagnóstico confirmatório. A biópsia endomiocárdica é pouco utilizada em medicina veterinária. A morte dos miócitos, a presença de infiltração de tecido adiposo no tecido ventricular separando e comprimindo os miócitos, desde o miocárdio até o epicárdio, e a presença de infiltração difusa e/ou multifocal de tecido adiposo associado com tecido fibroso conectivo são as alterações histopatológicas clássicas da CAVD.⁽³⁾ Vila et al.⁽³⁹⁾ analisaram, pós-morte, o tecido atrial esquerdo e direito de boxers diagnosticados com CAVD e encontraram alterações histopatológicas como infiltrado fibroadiposo e adiposo em 100% dos animais. As lesões foram mais prevalentes no AD em 92% dos animais, com equilíbrio do tipo de infiltrado

adiposo (58,3%) e fibroadiposo (41,7%). Lesões no AE foram observadas em 75% dos animais e houve predominância de infiltrado adiposo (88,9%) e fibroadiposo (11,1%). A partir desses achados, o termo cardiomiopatia arritmogênica do boxer ou cardiomiopatia arritmogênica tem sido mais comumente utilizado.

O tratamento da CAVD em boxers tem seu alicerce na terapia antiarrítmica,⁽⁶⁸⁾ objetivando reduzir o número diário e a complexidade das arritmias cardíacas, uma vez que a incidência das síncope esteve relacionada com a quantidade e complexidade das arritmias ventriculares.⁽⁶⁸⁾ Tem sido sugerido por pesquisadores que boxers com arritmias ventriculares teriam melhor resposta antiarrítmica com a quinidina, a combinação de procainamida com propranolol ou a combinação de mexiletine com atenolol.^(14,69) Entretanto, não se teve até o momento nenhum estudo abrangente que avaliasse a ação dessas medicações em boxers. O sotalol tem sido utilizado no tratamento de arritmias ventriculares em boxers baseado em resultados de estudos extrapolados da medicina humana e em dois trabalhos com boxers, em que se mostrou expressiva redução das ectopias ventriculares com o uso do sotalol e a combinação de mexiletine com atenolol.^(70,71) Uma pesquisa mostrou que o uso de ácidos graxos ômega-3, na dose de 2 g por dia na forma de óleo de peixe na razão de 3:2 de EPA e DHA, reduziu a quantidade diária das ectopias ventriculares em boxers.⁽⁷²⁾ Estudos do uso de ácidos graxos ômega-3 em seres humanos também mostraram redução das arritmias ventriculares, além de outros benefícios como melhora do perfil lipídico, ecocardiográfico, pressórico e redução da mortalidade.⁽⁷³⁻⁷⁵⁾ Sua ação cardioprotetora é multifatorial, atuando por meio dos canais de sódio e cálcio na redução da excitabilidade da membrana celular e também com propriedades antiarrítmicas.⁽⁷⁴⁾

Em 2015 foi elaborado um consenso para o tratamento da CAVD em seres humanos⁽⁴⁰⁾ que englobou desde o uso de antiarrítmicos até transplante cardíaco. O uso

de antiarrítmicos deve ser considerado para melhorar os sintomas e a qualidade de vida, reduzir a mortalidade e na prevenção da progressão da doença. Destaca-se neste item o uso de sotalol, amiodarona ou a combinação desses com algum betabloqueador. O uso de antiarrítmicos em pacientes portadores dos genes mutantes, mas sem arritmias detectáveis, é contraindicado.⁽⁴⁰⁾

A ablação por cateter é uma opção terapêutica para pacientes com TV. O infiltrado fibroadiposo cria regiões de escaras com muita instabilidade elétrica nas bordas e circuitos de reentrada, servindo como substrato para TV. O sucesso da ablação por cateter varia de 60% a 80%, com taxa de reincidência ao longo de 3-5 anos de 50% a 70%. Essa elevada taxa de reincidência é explicada pela progressão da CAVD que favorece o surgimento de novos focos de arritmia e, portanto, cria novos múltiplos circuitos de reentrada.⁽⁷⁶⁾ A utilização concomitante da ablação com cateter e a terapia antiarrítmica é frequentemente necessária para a redução da recorrência das arritmias ventriculares e melhora dos sintomas.⁽⁴¹⁾ A descoberta de um substrato epicárdico na CAVD promoveu a elaboração de um protocolo de ablação endocárdico e epicárdico, que mostrou ser mais efetivo que somente a ablação endocárdica, oferecendo maior porcentagem de pacientes livres de arritmias em um período de três anos.⁽⁴¹⁾ A terapia com ablação por cateter é recomendada em pacientes nas seguintes condições: (1) pacientes com TV incessante refratária à terapia antiarrítmica, hemodinamicamente estáveis e com TV monomórfica; (2) pacientes com TV refratária à terapia antiarrítmica portadores de dispositivos cardioversores/desfibriladores que disparam de maneira frequente.⁽⁴¹⁾

O implante de dispositivos cardioversores/desfibriladores ou cardioversor e desfibrilador automático implantável (CDI) é considerado o método de tratamento mais lógico e efetivo ⁽⁷⁷⁾ para pacientes com CAVD diante do elevado potencial da doença de causar morte súbita devido à degeneração da TV em fibrilação ventricular,⁽⁴⁰⁾ porém, não

reduz a quantidade de arritmias ventriculares e a progressão da doença. Os CDI fornecem uma proteção efetiva ao paciente com CAVD por meio da terminação da arritmia cardíaca pelo choque disparado pelo gerador.⁽⁷⁸⁾ Vários estudos clínicos prospectivos e randomizados mostraram, de modo convincente, que em casos selecionados o CDI é superior às drogas antiarrítmicas na redução da morte súbita, que variou de 20% a 56%, e na melhora da qualidade de vida.⁽⁷⁹⁻⁸²⁾ A taxa anual de efeitos adversos da cirurgia de CDI é em torno de 3,7%, sendo explicada pela fisiopatogenia da CAVD. Por se tratar de uma doença com perda progressiva de miócitos e infiltração de tecido fibroso e fibroadiposo, existe o acometimento do local de fixação do eletrodo do CDI, sendo, portanto, necessária uma recolocação em outro sítio no VD.⁽⁷⁸⁾ As recomendações de implante de CDI em CAVD são: (1) pacientes que tiveram um ou mais episódios de TV sustentada ou fibrilação ventricular com instabilidade hemodinâmica; (2) pacientes que tiveram um ou mais episódios de TV sustentada ou fibrilação ventricular mesmo sem instabilidade hemodinâmica; (3) pacientes com grave disfunção sistólica tanto do VD quanto do VE de ou ambos, independente da graduação da arritmia ventricular; (4) pacientes com fatores de risco como síncope e dilatação ventricular ou TV não sustentada.⁽⁴⁰⁾ Em medicina veterinária, existe somente um único relato de caso publicado de implante de CDI em um cão da raça boxer.⁽⁸³⁾ Esse animal era refratário ao sotalol e a associação de mexiletine e atenolol e demonstrava síncope recorrentes devido a taquicardia ventricular sustentada. Após o implante do CDI, as síncope cessaram. O elevado custo do procedimento o inviabiliza de ser disponibilizado rotineiramente em medicina veterinária. Ademais, uma série de adaptações tem que ser feitas nas programações do CDI para uso em cães, de modo a não haver disparo de choques desnecessários. A diferença de amplitude entre as ondas R e T em cães, testada em vários sítios do VD, é bem menor do que a observada em seres humanos, na qual a amplitude

da onda R deve ser de pelo menos três vezes maior do que a da onda T. Essa pequena diferença pode fazer o CDI contar a onda T como uma onda R prematura e então disparar o choque.⁽⁸³⁾ A estimulação simpática aumenta a FC e a amplitude da onda T e diminui o intervalo RR. O intervalo normal de FC em cães é bem maior do que em seres humanos, de forma que FC em torno de 240 bpm em humanos é certeza de taquiarritmia. Cães, especificamente de algumas raças, podem alcançar FC em torno de 240 bpm ainda em ritmo sinusal e, nesses casos, existe um risco maior de sensibilidade da onda T, como batimento prematuro e disparo de choque desnecessário.⁽⁸³⁾ Os CDI atuais permitem um ajuste do intervalo de FC a ser considerado normal, assim como programação da duração do complexo QRS e sensibilidade de detecção de ondas com elevadas amplitudes. Essas medidas são muito úteis para evitar a discriminação da onda T como R prematura.⁽⁸³⁾

O transplante cardíaco em seres humanos é recomendado como a estratégia terapêutica final em pacientes com CAVD com grave ICC e refratariedade ao tratamento com antiarrítmicos, ablação por cateter e CDI. De acordo com as diretrizes brasileiras de transplante cardíaco, pacientes com CAVD refratária a todas as terapias instituídas, com ou sem ICC refratária, são considerados classe 1 (consenso geral) na classificação de recomendação ao transplante.⁽⁸⁴⁾ Uma pesquisa realizada nos arquivos do Registro John Hopkins para CAVD mostrou que 18 pacientes com CAVD foram submetidos a transplante cardíaco no período de 1995 a 2009. Desses 18 pacientes, 61% foram homens, a idade média de manifestação dos sintomas foi de 24 ± 13 anos, as duas causas mais comuns para a procura de atendimento inicial foram insuficiência cardíaca (28%) e taquicardia ventricular sustentada (28%) e a idade média na qual foi realizado o transplante foi 40 ± 14 anos. 13 pacientes foram transplantados devido a sinais de ICC e cinco devido a TV recorrente. Um ano após o transplante, 94% dos pacientes ainda estavam vivos e 88% continuaram vivos num período de avaliação pós-transplante de 6,2

$\pm 4,8$ anos.⁽⁸⁵⁾ Em medicina veterinária não há relatos desse procedimento em cães com CAVD.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Casuística

Esta pesquisa foi um estudo retrospectivo baseado na avaliação das fichas médicas e exames complementares de cães da raça boxer atendidos no Instituto de Cardiologia Veterinária, na cidade de Ribeirão Preto, no período de 2010 a 2016. Foram atendidos nesse período 148 cães da raça boxer, dos quais 41 foram diagnosticados com CAVD.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos cães da raça boxer diagnosticados somente com CAVD, cujo Holter tenha tido no mínimo 20 horas de duração e apresentaram acima de 300 CVP ou alguma forma de taquicardia ventricular durante as 24 horas de monitoração. Todos os cães passaram por avaliação clínica, que incluiu anamnese e exame físico completos, realização de ecodopplercardiograma, eletrocardiograma, radiografias torácicas na posições látero-lateral e ventro-dorsal, aferição de pressão arterial e exames de sangue de rotina: hemograma completo, alanino-amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina, creatinina, ureia e glicemia. Todas as medidas ecocardiográficas e de doppler foram obtidas com os animais sem sedação, posicionados ou em decúbito lateral ou em estação. Foi utilizado o modo bidimensional 2D para o cálculo da relação átrio esquerdo/aorta, diâmetro do átrio esquerdo e da raiz da aorta, no início da diástole. O valor médio de três aferições foi utilizado. Os parâmetros sistólicos e diastólicos de diâmetro do ventrículo esquerdo e espessura das paredes e função cardíaca (fração de encurtamento e ejeção) foram obtidos pelo modo-M. Um valor médio de três mensurações foi considerado. Boxers com velocidade através da válvula aórtica acima de 2,25 m/s foram excluídos, pois esses achados indicam o diagnóstico de estenose da válvula aórtica.

As medidas de índices volumétricos foram obtidas pelo método de Simpson modificado. Os valores obtidos para os parâmetros ecocardiográficos de todos os animais estão dispostos no anexo 1 e foram comparados com os de referência disponíveis na literatura científica.⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾

Boxers diagnosticados com cardiomiopatias concomitantes (insuficiência e/ou estenose valvular atrioventricular e/ou semilunar, cardiomiopatia dilatada e hipertensão arterial, dentre outras) em grau moderado foram excluídos.

Animais

Dezessete animais foram incluídos no estudo, dentre machos e fêmeas de variadas idades e pesos.

3.2 Método

Parâmetros Avaliados

Foram analisados estatisticamente o número total diário de complexos ventriculares prematuros isolados (CVPi), aos pares (CVPp), eventos de taquicardia ventricular não sustentada (TV) e pausas sinusais. As frequências cardíacas mínima (FCmin), média (FCmed) e máxima (FCmax) também foram analisadas. A duração do intervalo QT foi feita durante o ritmo sinusal. Selecionou-se um traçado de um minuto de duração em ritmo sinusal; posteriormente, mediram-se os intervalos RR e QT de 30 batimentos, sendo os dez primeiros complexos consecutivos, os dez complexos consecutivos no meio e os dez ao fim desse um minuto. O intervalo QT foi corrigido (QTc) com o intervalo RR usando as fórmulas de Bazett,⁽⁸⁹⁾ Fridericia,⁽⁹⁰⁾ Hodges⁽⁹¹⁾ e Framingham.⁽⁹²⁾ Foi usado o valor de QT e RR obtido da média dos 30 intervalos medidos.

Fórmula de Bazett (QTcB): $QT/RR^{0.5}$

Fórmula de Fridericia (QTcFd): $QT/RR^{0.33}$

Fórmula de Framingham (QTcFr): $QT + 0.154 (1000-RR)$

Fórmula de Hodges (QTcH): $QT + 105 (1/RR-1)$

Os parâmetros foram obtidos pela leitura dos traçados eletrocardiográficos do Holter antes e depois de 21 dias após o início da terapia com o sotalol na dose terapêutica de 2 a 2,5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas. Foi utilizada somente a medicação em sua formulação comercial. Foi considerada como taquicardia ventricular não sustentada a presença de episódios com pelo menos três complexos ventriculares prematuros consecutivos com uma frequência cardíaca acima de 120 bpm. Considerou-se somente a presença de pausas sinusais quando a onda P não foi visualizada por um período acima de dois segundos de duração. Adicionalmente, os parâmetros supracitados foram comparados estatisticamente quanto à sua ocorrência durante os períodos de sono e vigília.

Material

O Holter utilizado foi o modelo Trillium Platinum Vet Holter System de três derivações, com software versão 02.12/0431, Forest Medical[®], East Syracuse, New York, 13057, USA. O eletrocardiograma ambulatorial utilizado na consulta de rotina foi o ECGPC veterinário da marca TEB[®] (Tecnologia Eletrônica Brasileira), software versão 2.28, e o aparelho de ecocardiografia foi da marca Sonosite[®] modelo Micromaxx, equipado com transdutores de 1-5 MHz e 4-8 Mhz.

Leitura dos Traçados

Os traçados do Holter foram avaliados inicialmente pelo software já mencionado e revisados manualmente (edição interativa) pelo presente autor, para a obtenção de 99% de acurácia na identificação das arritmias cardíacas. Por se tratar de um software de uso humano adaptado para medicina veterinária é muito comum a identificação equivocada de ondas T altas como sendo complexos prematuros ou até mesmo batimentos sinusais como sendo ectópicos. Após o implante do Holter, os animais foram liberados para casa e só retornaram 24 horas após, para a retirada do aparelho. Aos proprietários dos animais foi fornecido um diário (figura 1) para que as atividades diárias (hora de alimentação, necessidades fisiológicas, passeios, sono, etc.) fossem anotadas. Foi por meio dessas informações contidas no diário que os períodos de sono e vigília foram considerados.

Figura 1. Imagem do diário fornecido para os proprietários dos Boxers que foram submetidos ao estudo com o Holter ECG 24hs.



LABORATÓRIO DE HOLTER DE ECG 24 HORAS

DIÁRIO DO PACIENTE

Prezado cliente, por favor, preencha este diário de acordo com as atividades (correu, acordou, dormindo, comeu) e eventos (tosse, desmaios e etc) que seu cãozinho desenvolveu ao longo da monitorização.

Horário	Anotações
11:28	Implantação
11:50	correu
12:04	comendo atais de binguedo
12:09	Repouso
12:35	Comendo / termino 12:40
12:47	Repouso / dormiu
16:33	Subiu no sofá / desceu e subiu novamente
17:55	Se assustou / a companhia, estava em repouso
18:05	Subiu / desceu do sofá
18:32	assustou com barulho do corredor, estava em repouso
18:41	desceu do sofá
19:10	Repouso
19:26	Passeio no corredor do prédio até 19:31
19:32	Bebeu água, após repouso
19:39	Pulou do sofá
20:06	Comendo / termino 20:10
20:07	(br) digo urinou e voltou a comer até 20:10
20:12	Repouso
22:18	Chegar a sala no ap / água agitada até 22:25
22:36	Buscando / subiu no sofá até 22:44
23:28	Repouso / dormiu
7:02	Acordou
7:43	Comeu / Subiu no sofá
7:49	Desceu do sofá / desceu
7:50	Repouso
10:20	Comeu biscito
10:25	Repouso
11:10	Subiu no sofá
11:15	Percorso de carro até a clínica

3.3 Análise Estatística

Os grupos de medidas de cada variável antes e depois do tratamento são, por definição, dependentes. Por isso, para testar os efeitos de tratamento entre os pacientes foi construído inicialmente um modelo de Anova medidas repetidas com um fator (acordado x dormindo). Tal modelo pressupõe que os indivíduos testados sejam independentes e igualmente distribuídos, isto é, tenham distribuição normal e homogeneidade de variâncias. As suposições de normalidade e homogeneidade das variâncias foram testadas usando respectivamente os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk (tabela 1) e Levene (tabela 2). Verificou-se não haver homogeneidade de variâncias. Além disso, parte das variáveis não apresentou distribuição normal. Com isso, optou-se por modelagem Anova univariada (anexo 2), separando-se as medidas dos pacientes acordados e dormindo. Modelos paramétricos Anova também assumem que os dados tenham distribuição normal e homogeneidade das variâncias. Em algumas variáveis não foi verificada normalidade. Por isso, optou-se finalmente pela construção de testes não paramétricos. Para cada variável testada foram realizados quatro testes não paramétricos: Sinal, Wilcoxon, Friedman e Kendall. Para os testes de proporções foi usado o teste de McNemar. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Foi usado o software estatístico SSPS versão 24.0.

Tabela 1. Testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk das variáveis estudadas.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
taq_vent_acord_antes	0,420	17	0,000	0,357	17	0,000
taq_vent_dorm_antes	0,458	17	0,000	0,306	17	0,000
cvp_pares_acord_antes	0,325	17	0,000	0,627	17	0,000
cvp_pares_dorm_antes	0,313	17	0,000	0,541	17	0,000
cvp_isolados_acord_antes	0,143	17	0,200	0,915	17	0,121
cvp_isolados_dorm_antes	0,328	17	0,000	0,720	17	0,000
pausas_acord_antes	0,464	17	0,000	0,367	17	0,000
pausas_dorm_antes	0,314	17	0,000	0,540	17	0,000
taq_vent_acord_depois	0,424	17	0,000	0,362	17	0,000
taq_vent_dorm_depois	0,357	17	0,000	0,451	17	0,000
cvp_pares_acord_depois	0,350	17	0,000	0,713	17	0,000
cvp_pares_dorm_depois	0,288	17	0,001	0,745	17	0,000
cvp_isolados_acord_depois	0,267	17	0,002	0,767	17	0,001
cvp_isolados_dorm_depois	0,293	17	0,000	0,714	17	0,000
pausas_acord_depois	0,370	17	0,000	0,522	17	0,000
pausas_dorm_depois	0,278	17	0,001	0,683	17	0,000
taq_vent_antes_total	0,413	17	0,000	0,338	17	0,000
taq_vent_depois_total	0,410	17	0,000	0,369	17	0,000
cvp_pares_antes_total	0,326	17	0,000	0,628	17	0,000
cvp_pares_depois_total	0,317	17	0,000	0,761	17	0,001
cvp_isolados_antes_total	0,187	17	0,116	0,852	17	0,011
cvp_isolados_depois_total	0,314	17	0,000	0,761	17	0,001
pausas_antes_total	0,343	17	0,000	0,446	17	0,000
pausas_depois_total	0,326	17	0,000	0,610	17	0,000
FC_Min_antes	0,169	17	0,200	0,933	17	0,247
FC_Media_antes	0,213	17	0,039	0,903	17	0,076
FC_Max_antes	0,135	17	0,200	0,921	17	0,155
FC_Min_depois	0,234	17	0,014	0,812	17	0,003
FC_Media_depois	0,167	17	0,200	0,914	17	0,115
FC_Max_depois	0,141	17	0,200	0,924	17	0,176
QTc_Bazett_antes_media	0,208	17	0,048	0,724	17	0,000
QTc_Bazett_depois_media	0,086	17	0,200	0,969	17	0,805
QTc_Fridericia_antes_media	0,250	17	0,006	0,754	17	0,001
QTc_Fridericia_depois_media	0,108	17	0,200	0,970	17	0,815
QTc_Hodges_antes_media	0,102	17	0,200	0,956	17	0,551
QTc_Hodges_depois_media	0,085	17	0,200	0,975	17	0,903
QTc_Framingham_antes_media	0,161	17	0,200	0,897	17	0,062
QTc_Framingham_depois_media	0,105	17	0,200	0,985	17	0,988

Tabela 2. Teste de homogeneidade de Levene para as variáveis estudadas.

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
TAQ VENT	11,169	3	56	0,000
CVP_PARES	8,330	3	56	0,000
CVP_ISOLADOS	7,913	3	56	0,000
PAUSAS	6,288	3	56	0,001

4. RESULTADOS

Dos 148 boxers atendidos de 2010 a 2016, 41 foram diagnosticados com CAVD, indicando uma incidência de 27,8%, dos quais 17 foram incluídos neste trabalho, sendo dez fêmeas (58,8%) e sete machos (41,2%). Os 24 animais restantes foram excluídos devido aos seguintes fatores: morte súbita ou por complicações da ICC antes da realização do segundo Holter (n = 6), não retornaram para o segundo Holter ou não deram continuidade ao tratamento (n = 3), tinham comorbidades como hipotireoidismo (n = 2), hipoadrenocorticismo (n = 1), hepatopatia (n = 2), insuficiência renal crônica (n = 1) e neoplasia (n = 4). O efeito pró-arrítmico foi observado em cinco animais. As queixas principais que levaram esses animais para avaliação cardíaca foram síncope (n = 11, 64,71%), arritmias ventriculares detectadas em consultas de rotina/ECG pré-operatório (n = 4, 23,53%) e para triagem da doença (n = 2, 11,76%).

A idade de todos os animais variou de 2 anos e 2 meses a 11 anos com média de 7,2 anos \pm 2,0. A média de idade para os machos foi 8,25 anos \pm 2,06 e para as fêmeas de 6,75 anos \pm 1,90 (p = 0,27). O peso médio de todos os animais variou de 20 a 40 kg, com média de 31,7 kg \pm 5,51, sendo que para os machos foi de 33,5 kg \pm 5,58 e para as fêmeas de 30,7 kg \pm 5,52 (p = 0,46).

Dos valores totais diários das arritmias ventriculares, 12 animais (70,6%) tiveram redução maior que 85% para TV, 13 (76,5%) tiveram redução maior que 85% para CVPp e oito (47%) tiveram redução maior que 85% para CVPi. A tabela 3 contém o percentual de redução das arritmias ventriculares de cada animal.

Tabela 3. Percentual de redução das arritmias ventriculares por animal.

Paciente	TAQUICARDIA VENTRICULAR	CVP PARES	CVP ISOLADOS
1	83	90,6	41,2
2	100	50	431**
3	99,5	99,4	89
4	99,5	98,7	77,5
5	50	200**	77,4
6	*	*	49,5
7	100	99,7	91,6
8	100	95,8	91,3
9	100	100	100
10	93	99,8	89,2
11	100	100	24,8**
12	100	100	94,1
13	70	93,4	93,6
14	97,7	86,7	71,8
15	66,6	39,4	82,7**
16	98,3	92,9	86,1
17	94,9	98,9	74,3

*animais que não tinham a devida arritmia antes do tratamento; **animais que demonstraram aumento da arritmia após o tratamento; CVP: complexo ventricular prematuro

Com relação aos episódios de TV durante a vigília, 16 animais demonstravam episódios de TV antes do tratamento. Após a terapia, 14 animais (87,5%) tiveram redução maior que 85%, dos quais seis tiveram extinção dos eventos e dois animais tiveram redução de 40% e 50% respectivamente. Já quando dormindo, dez animais demonstravam eventos de TV antes do tratamento e após, nove (90%) demonstraram redução maior que 85%, dos quais três tiveram extinção dos episódios.

Na avaliação dos CVPp durante a vigília, 16 animais demonstravam essa forma de arritmia e, após o tratamento, 13 (81,2%) mostraram redução maior que 85%, dos quais três tiveram a extinção dessa forma de arritmia complexa. Dois animais evidenciaram redução menor que 85% e um animal demonstrou aumento de 50% na quantidade diária.

Durante o sono, 13 animais mostravam CVPp e, após o tratamento, 11 animais (84,6%) tiveram redução maior que 85%, dos quais quatro tiveram a extinção dessa forma de arritmia e um demonstrou aumento e outro não teve alteração.

Nos CVPi durante a vigília, todos os animais demonstraram essa forma de arritmia e, após o tratamento, todos continuaram a demonstrá-la, porém, nove animais (56,6%) obtiveram redução maior que 85%. Três animais demonstraram aumento. Durante o sono, 16 animais demonstraram essa forma de arritmia e, após o tratamento, oito animais (50%) tiveram redução maior que 85%, um animal demonstrou extinção e três tiveram aumento da quantidade.

Com relação às pausas sinusais, 14 (82,3%) animais tiveram aumento que variou de 25 a 46.999%, 2 (11,7%) não tinham pausas sinusais antes do tratamento e passaram a ter depois e um demonstrou redução de 66%.

As quantidades totais diárias das arritmias ventriculares e pausas sinusais antes e depois do tratamento estão dispostas nas tabelas 4 e 5, respectivamente

Tabela 4. Quantidades diárias das arritmias ventriculares e pausas sinusais no Holter inicial (antes do tratamento).

Nome	TAQUI. VENTRICULAR	CVP AOS PARES	CVP ISOLADOS	PAUSAS
1	94	835	13775	3968
2	3	2	56	15
3	340	335	4906	137
4	9032	6318	16780	11
5	2	1	975	0
6	0	0	355	55
7	117	311	2805	253
8	1	24	1942	739
9	230	1974	7152	379
10	24	5260	5320	98
11	1	15	3442	19
12	20	542	154	808
13	852	842	13814	12
14	482	723	13848	91
15	6	114	2149	0
16	183	677	5996	2
17	158	1151	4116	6
Total	11545	19124	97585	6593
Media \pm DP	679,11 \pm 2164,12	542 \pm 1840,46	5740,29 \pm 5473,63	387,82 \pm 956,40

Tabela 5. Quantidades diárias das arritmias ventriculares e pausas sinusais depois do tratamento.

Paciente	TAQUI. VENTRICULAR	CVP AOS PARES	CVP ISOLADOS	PAUSAS
1	16	79	5679	6443
2	0	1	298	46
3	2	2	533	275
4	45	84	3753	277
5	1	3	220	1677
6	0	0	179	284
7	0	1	234	319
8	0	1	168	923
9	0	0	1	2887
10	2	7	573	452
11	0	0	4386	70
12	0	0	9	956
13	255	55	875	77
14	11	96	3899	780
15	2	69	3928	9
16	3	48	831	939
17	8	12	1057	2
Total	345	458	26623	16416
Media \pm DP	20,29 \pm 61,50	26,94 \pm 35,77	1566,06 \pm 1896,07	965,65 \pm 1593,25

Dezesseis animais tinham episódios de TV antes do tratamento e dez continuaram tendo a arritmia após ($p = 0,031$), 16 animais mostraram CVP pares no Holter inicial e 13 continuaram mostrando após o tratamento ($p = 0,250$); 17 animais tinham CVP isolados antes do tratamento e 17 continuaram apresentando após receberem o sotalol. Os anexos 3 e 4 contêm as quantidades diárias das arritmias ventriculares por animal durante o período de sono e vigília, antes e após o tratamento respectivamente.

Tabela 6. Nível de significância dos parâmetros estudados.

Parâmetro	Nível de Significância dos Testes Estatísticos			
	Sinal	Wilcoxon	Friedman	Kendall
TV acordado antes e TV acordado depois	0.000	0.000	0.000	0.000
TV dormindo antes e TV dormindo depois	0.021	0.011	0.011	0.011
CVPP acordado antes e CVPP acordado depois	0.001	0.001	0.000	0.000
CVPP dormindo antes e CVPP dormindo depois	0.003	0.002	0.002	0.002
CVPI acordado antes e CVPI acordado depois	0.013	0.003	0.008	0.008
CVPI dormindo antes e CVPI dormindo depois	0.013	0.007	0.008	0.008
Pausas acordado antes e pausas acordado depois	0.049	0.017	0.029	0.029
Pausas dormindo antes e pausas dormindo depois	0.002	0.001	0.002	0.002
TV total antes e TV total depois	0.000	0.000	0.000	0.000
CVPP total antes e CVPP total depois	0.001	0.001	0.000	0.000
CVPI total antes e CVPI total depois	0.013	0.004	0.008	0.008
Pausas total antes e pausas total depois	0.000	0.000	0.000	0.000
TV acordado antes e TV dormindo antes	0.000	0.001	0.000	0.000
TV acordado depois e TV dormindo depois	0.021	0.036	0.011	0.011
CVPP acordado antes e CVPP dormindo antes	0.000	0.000	0.000	0.000
CVPP acordado depois e CVPP dormindo depois	0.006	0.009	0.004	0.004
CVPI acordado antes e CVPI dormindo antes	0.000	0.002	0.000	0.000
CVPI acordado depois e CVPI dormindo depois	0.000	0.000	0.000	0.000
Pausas acordado antes e pausas dormindo antes	0.180	0.103	0.109	0.109
Pausas acordado depois e pausas dormindo depois	0.002	0.003	0.002	0.002
FC min antes e FC min depois	0.143	0.236	0.090	0.090
FC média antes e FC média depois	0.002	0.002	0.002	0.002
FC max antes e FC max depois	0.000	0.000	0.000	0.000
QTc Bazett antes e QTc Bazett depois	0.332	0.586	0.225	0.225
QTc Fridericia antes e QTc Fridericia depois	0.629	0.523	0.467	0.467
QTc Hodges antes e QTc Hodges depois	0.332	0.136	0.225	0.225
QTc Framingham antes e QTc Framingham depois	1.000	0.723	0.808	0.808

TV, taquicardia ventricular; CVPP, complexos ventriculares prematuros aos pares; CVPI, complexos ventriculares prematuros isolados, FCmin, frequência cardíaca mínima; FCmed, frequência cardíaca média; FCmax: frequência cardíaca máxima.

O anexo 5 contém os valores médios e de desvio-padrão dos episódios taquicardia ventricular, complexos ventriculares prematuros aos pares e complexos ventriculares prematuros isolados, quando acordado, dormindo e total diário.

Taquicardia Ventricular

Na avaliação dos episódios de TV nos animais quando acordados, antes e depois do tratamento, houve diferença significativa ($p = 0,000$ para todos os testes), tendo ocorrido redução dos episódios após o tratamento. Também houve diferença significativa, sendo observada redução após o tratamento quando dormindo ($p = 0,011$ nos testes de Wilcoxon, Kendall e Friedman e $p = 0,021$ pelo teste Sinal). Houve diferença significativa ($p = 0,000$ para todos os testes) entre o número total de episódios de TV antes e depois do tratamento, tendo sido observada uma redução dos episódios após o tratamento. Na avaliação do período de maior ocorrência (acordado X dormindo), antes de iniciar o tratamento, também foi observada diferença significativa ($p = 0,000$ pelos testes de Sinal, Friedman e Kendall e $p = 0,001$ pelo teste de Wilcox), tendo ocorrido mais episódios nos animais quando acordados. Finalmente, na avaliação do período de maior ocorrência após o tratamento, foi também observada diferença significativa ($p = 0,011$ pelos testes de Friedman e Kendall, $p = 0,021$ pelo teste Sinal e $p = 0,036$ pelo teste de Wilcoxon), tendo ocorrido em maior número nos animais quando acordados.

Complexos ventriculares prematuros aos pares

Com relação ao número de CVPP, a avaliação nos animais quando acordados, antes e depois do tratamento, mostrou diferença significativa ($p = 0,000$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 0,001$ pelos testes de Sinal e Wilcoxon), sendo observada redução após o tratamento. Nas mesmas circunstâncias, porém, quando dormindo, também foi observada diferença significativa ($p = 0,002$ pelos testes de Friedman, Kendall e Wilcoxon e $p = 0,003$ pelo teste Sinal), tendo ocorrido maior incidência antes do tratamento. Também houve diferença significativa ($p = 0,003$ pelo teste de Wilcoxon,

$p = 0,008$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 0,013$ pelo teste Sinal) na avaliação da quantidade total dos CVPP, antes e depois do tratamento, sendo observada redução após o tratamento. Na avaliação do período de incidência (acordado X dormindo) antes de iniciar o tratamento, houve diferença significativa ($p = 0,000$ em todos os testes), tendo ocorrido maior número quando acordados. O mesmo foi observado após o tratamento ($p = 0,004$ pelos testes de Friedman e Kendall, $p = 0,006$ pelo teste de Sinal e $p = 0,009$ pelo teste de Wilcoxon).

Complexos ventriculares prematuros isolados

Houve diferença significativa na avaliação dos animais quando acordados, antes e depois do tratamento ($p = 0,003$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,008$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 0,013$ pelo teste Sinal), quando dormindo, antes e depois do tratamento ($p = 0,007$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,008$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 0,013$ pelo teste Sinal) e na quantidade total diária, antes e depois do tratamento ($p = 0,004$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,008$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 0,013$ pelo teste Sinal), tendo ocorrido nas três situações redução após o tratamento. Na avaliação do período de maior incidência (acordados X dormindo) antes do tratamento foi observada diferença significativa ($p = 0,000$ pelos testes de Sinal, Friedman e Kendall e $p = 0,002$ pelo teste de Wilcoxon), tendo ocorrido maior incidência quando acordados. Após o tratamento, também foi observada diferença significativa ($p = 0,000$ em todos os testes), entre a incidência durante o sono e a vigília, que ocorreu em maior número quando acordados.

Pausas sinusais

Foi observada diferença significativa ($p = 0,017$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,029$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 0,049$ pelo teste Sinal) nos animais quando acordados, antes e depois do tratamento, assim como dormindo, antes e depois do tratamento ($p = 0,001$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,002$ pelos testes de Friedman, Kendall e Sinal), com uma quantidade maior de pausas após o tratamento. O número total diário de pausas sinusais também mostrou diferença significativa, antes e depois do tratamento ($p = 0,000$ para todos os testes). Na avaliação antes de iniciar o tratamento, não houve diferença significativa na incidência das pausas sinusais quando acordados e dormindo ($p = 0,103$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,109$ pelos testes de Kendall e Friedman e $p = 0,180$ pelo teste Sinal). Após o tratamento, houve diferença significativa ($p = 0,002$ pelos testes de Sinal, Friedman e Kendall e $p = 0,003$ pelo teste de Wilcoxon) na incidência das pausas sinusais, durante sono e vigília, tendo ocorrido em maior número durante o sono.

O anexo 5 contém as quantidades totais, durante sono e vigília antes e após o tratamento.

Frequência cardíaca

A FC_{min} não mostrou diferença significativa antes e após o tratamento ($p = 0,143$ pelo teste Sinal, $p = 0,236$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,090$ pelos testes de Friedman e Kendall). Em contrapartida, houve diferença significativa das FC média antes e após o tratamento ($p = 0,002$ para todos os testes) e da FC_{máx} ($p = 0,000$ para todos os testes), sendo observada redução após o tratamento.

Intervalo QT corrigido

Não houve diferença significativa na duração do intervalo QTc após o tratamento. Os cálculos por meios das fórmulas de Bazett ($p = 0,225$ pelos testes de Friedman e Kendall, $p = 0,332$ pelo teste Sinal e $p = 0,586$ pelo teste de Wilcoxon), Fridericia ($p = 0,467$ pelos testes de Friedman e Kendall, $p = 0,523$ pelo teste de Wilcoxon e $p = 0,629$ pelo teste Sinal), Hodges ($p = 0,136$ pelo teste Wilcoxon, $p = 0,225$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 0,332$ pelo teste Sinal) e Framingham ($p = 0,723$ pelo teste de Wilcoxon, $p = 0,808$ pelos testes de Friedman e Kendall e $p = 1,0$ pelo teste Sinal) não mostraram diferença significativa. As figuras 2 a 12 ilustram os achados obtidos na eletrocardiografia dinâmica, os quais estão sumariados nas tabelas 4 a 7.

Figura 2. Gráfico ilustrando o comportamento dos episódios de taquicardia ventricular antes e depois do tratamento nos animais quando acordados e dormindo.

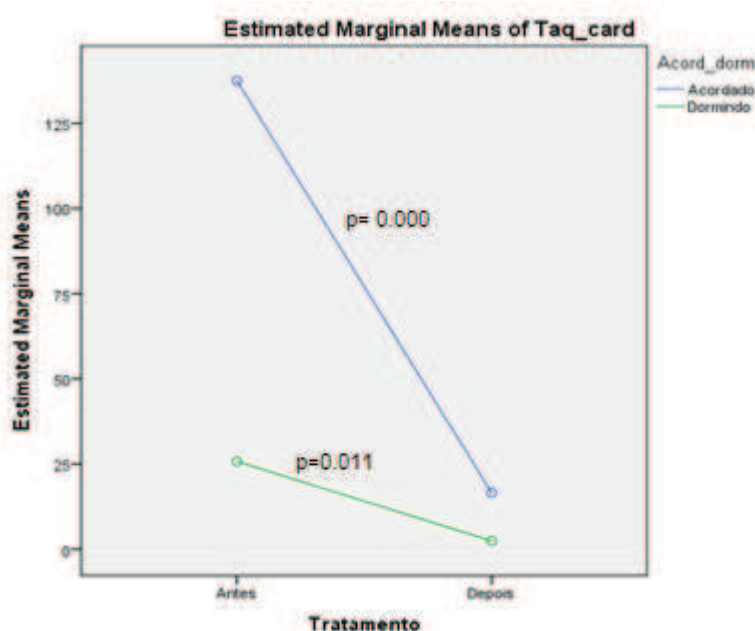


Figura 3. Gráfico ilustrando o comportamento dos complexos ventriculares prematuros aos pares antes e depois do tratamento nos animais quando acordados e dormindo.

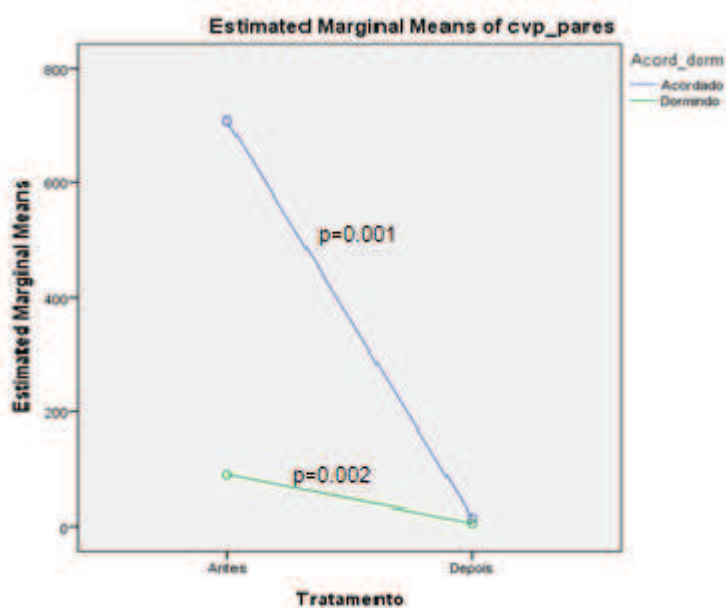


Figura 4. Gráfico ilustrando o comportamento dos complexos ventriculares prematuros aos isolados antes e depois do tratamento nos animais quando acordados e dormindo.

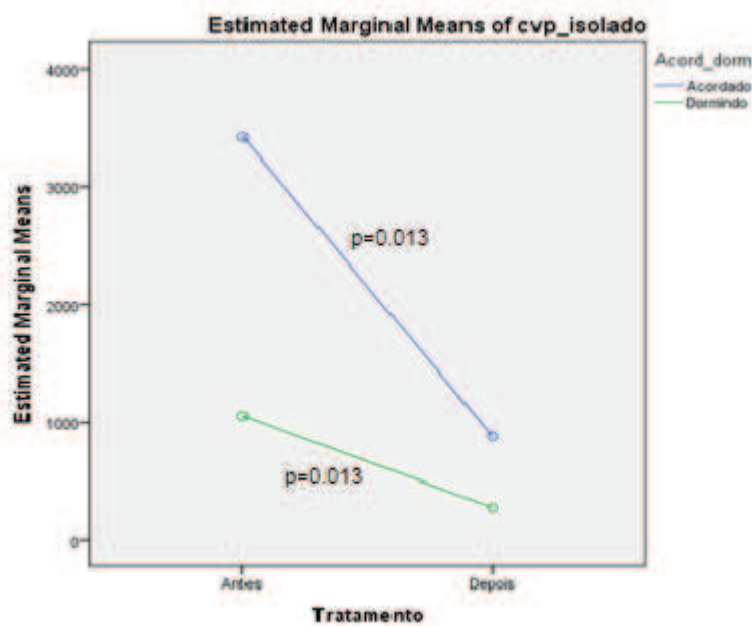


Figura 5. Gráfico ilustrando o comportamento das pausas sinusais antes e depois do tratamento nos animais quando acordados e dormindo.

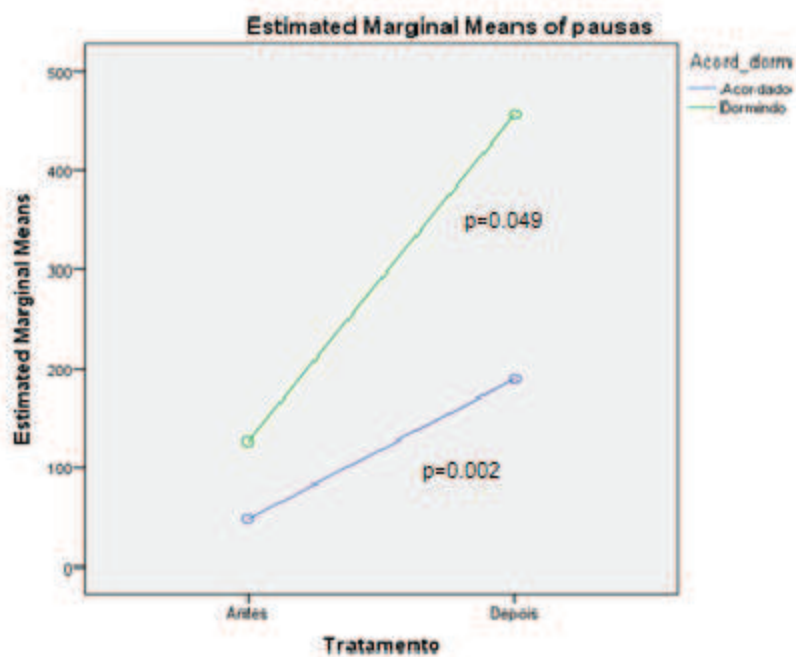


Tabela 7. Valores de média, desvio padrão, primeiro quartil (25%), mediana (50%) e terceiro quartil (75%) de todos os parâmetros, antes e depois do tratamento durante sono e vigília.

	N		Média	Desvio Padrão	Quartis		
	Validos	Ausentes			25	50	75
taq_vent_acord_antes	17	0	482,65	1457,62	2,50	53,00	285,00
taq_vent_dorm_antes	17	0	198,24	708,91	0,00	3,00	49,50
cvp_pares_acord_antes	17	0	935,65	1514,77	17,50	366,00	917,00
cvp_pares_dorm_antes	17	0	189,29	388,78	0,50	22,00	264,00
cvp_isolados_acord_antes	17	0	4015,29	3424,73	1168,00	3273,00	6053,50
cvp_isolados_dorm_antes	17	0	1725,00	2457,23	160,00	514,00	3233,00
pausas_acord_antes	17	0	167,82	524,69	1,00	5,00	19,50
pausas_dorm_antes	17	0	220,00	453,46	5,00	39,00	237,00
taq_vent_acord_depois	17	0	17,82	55,41	0,00	1,00	5,50
taq_vent_dorm_depois	17	0	2,47	6,37	0,00	0,00	2,50
cvp_pares_acord_depois	17	0	19,82	25,91	0,50	2,00	52,00
cvp_pares_dorm_depois	17	0	7,76	10,98	0,00	1,00	15,50
cvp_isolados_acord_depois	17	0	1176,71	1410,66	142,00	415,00	2633,00
cvp_isolados_dorm_depois	17	0	399,41	564,78	55,00	118,00	561,00
pausas_acord_depois	17	0	340,41	734,84	6,50	74,00	214,00
pausas_dorm_depois	17	0	625,24	898,40	66,50	283,00	789,50
FC_Min_antes	17	0	48,53	12,64	38,00	44,00	59,50
FC_Media_antes	17	0	97,71	14,80	89,00	91,00	109,50
FC_Max_antes	17	0	220,12	23,28	199,50	214,00	242,50
FC_Min_depois	17	0	44,29	15,00	33,50	38,00	51,00
FC_Media_depois	17	0	83,65	16,46	72,50	83,00	91,00
FC_Max_depois	17	0	182,24	18,30	167,00	181,00	190,00
QTc_Bazett_antes_media	17	0	301,24	60,23	259,00	279,00	327,50
QTc_Bazett_depois_media	17	0	297,24	32,70	276,00	295,00	317,00
QTc_Fridericia_antes_media	17	0	285,33	38,60	259,50	279,00	300,00
QTc_Fridericia_depois_media	17	0	289,29	24,39	273,00	290,00	299,00
QTc_Hodges_antes_media	17	0	259,53	26,63	239,18	254,76	276,48
QTc_Hodges_depois_media	17	0	273,59	25,06	253,78	274,66	292,16
QTc_Framingham_antes_media	17	0	288,18	37,53	256,00	280,00	313,00
QTc_Framingham_depois_media	17	0	292,59	28,00	276,50	295	308,5
taq_vent_antes_total	17	0	680,88	2164,12	2,50	94,00	285,00
taq_vent_depois_total	17	0	20,29	61,50	0,00	2,00	9,50
cvp_pares_antes_total	17	0	1124,94	1840,46	19,50	542,00	996,50
cvp_pares_depois_total	17	0	27,59	35,37	0,50	7,00	62,00
cvp_isolados_antes_total	17	0	5740,29	5473,63	1458,50	4116,00	10463,50
cvp_isolados_depois_total	17	0	1576,12	1896,07	199,50	573,00	3826,00
pausas_antes_total	17	0	387,82	956,40	8,50	55,00	316,00
pausas_depois_total	17	0	965,65	1593,25	73,50	319,00	947,50

Figura 6. Histograma em barras da frequência cardíaca mínima antes e depois do tratamento com sotalol.

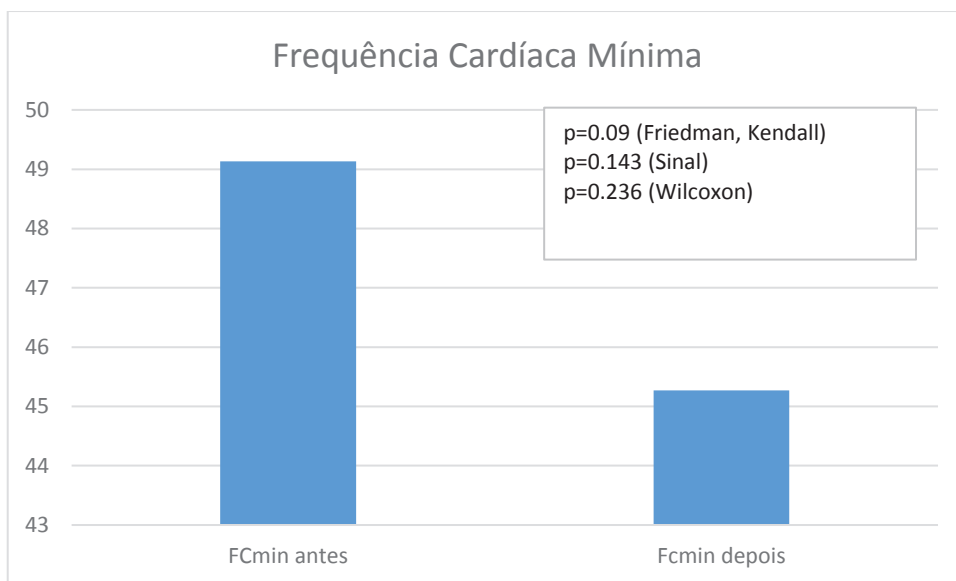


Figura 7. Histograma em barras da frequência cardíaca média antes e depois do tratamento com sotalol.

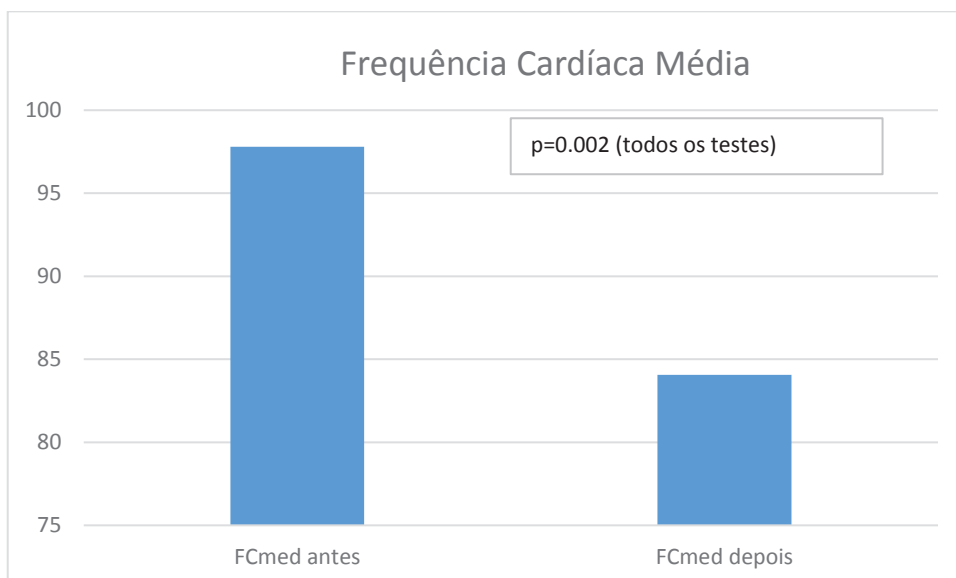


Figura 8. Histograma em barras da frequência cardíaca máxima antes e depois do tratamento com sotalol.

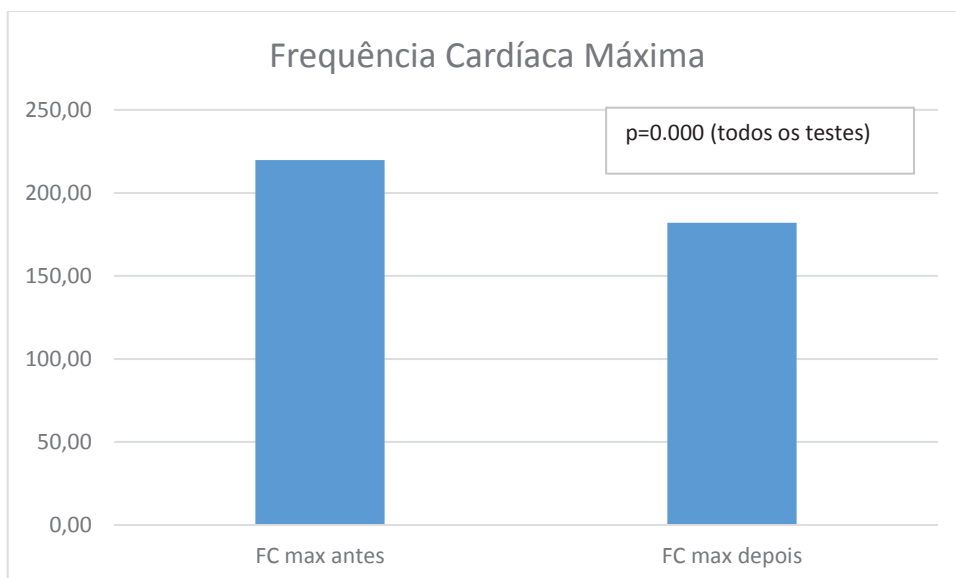


Figura 9. Histograma em barras do QTc corrigido pela fórmula de Bazett antes e depois do tratamento com sotalol.

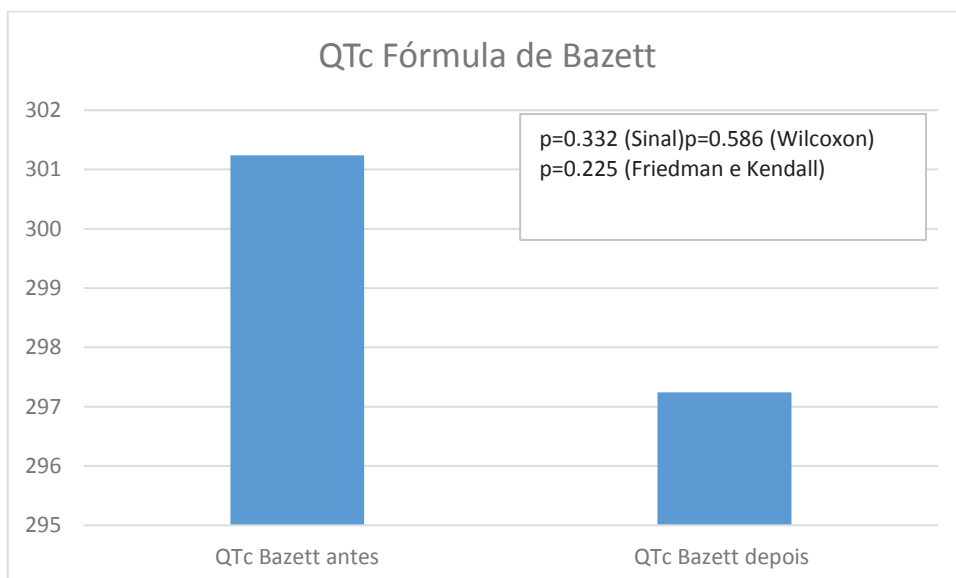


Figura 10. Histograma em barras do QTc corrigido pela fórmula de Fridericia antes e depois do tratamento com sotalolol.

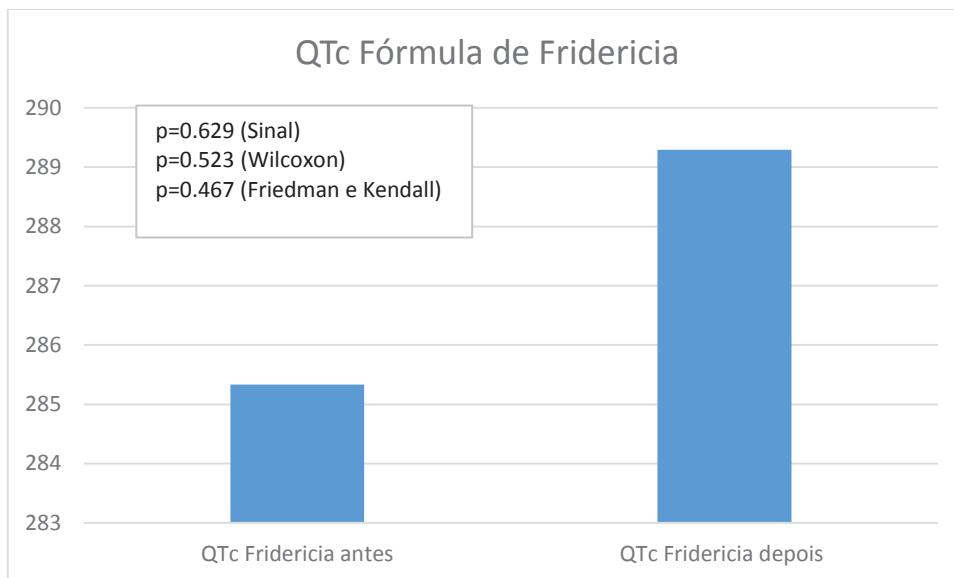


Figura 11. Histograma em barras do QTc corrigido pela fórmula de Hodges antes e depois do tratamento com sotalolol.

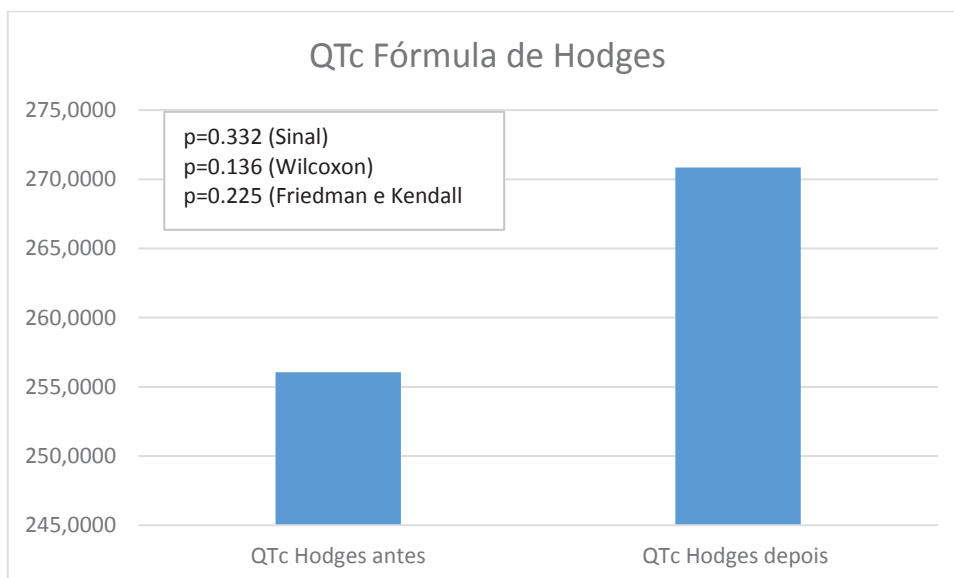
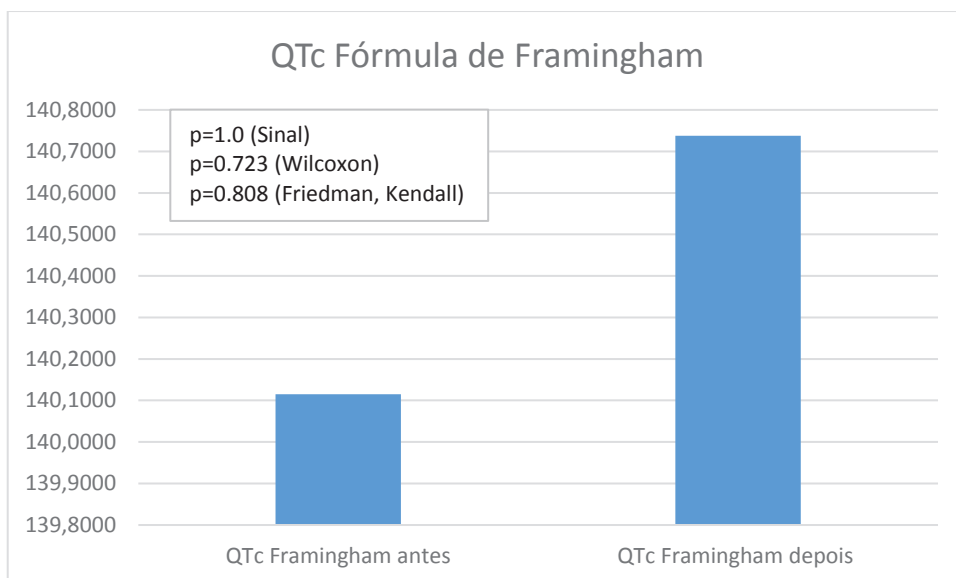


Figura 12. Histograma em barras do QTc corrigido pela fórmula de Framingham antes e depois do tratamento com sotalol.



5. DISCUSSÃO

O objetivo desta pesquisa foi avaliar, retrospectivamente, o comportamento dos episódios de TV, CVPp, CVPi, pausas sinusais, FC e QTc após o tratamento com o sotalolol e, adicionalmente, obter informações sobre o período de maior incidência (sono X vigília) das arritmias ventriculares, antes e após o tratamento.

Neste estudo, observou-se maior incidência da CAVD em fêmeas do que em machos. A prevalência pelo sexo em estudos prévios foi variável, com estudos tendo maior incidência em boxers machos^(3,21,93) e outros com maior incidência em fêmeas.^(30,31,44) Em seres humanos, a incidência é maior em homens do que em mulheres, numa razão de 3:1, justificada pela maior incidência da prática de esportes competitivos entre os homens e também por influências hormonais.^(94,95) Assim, nossos dados estão em concordância com os previamente relatados na literatura especializada.

Apesar de a CAVD poder ter um início abrupto em boxers,⁽⁴⁴⁾ a idade média do diagnóstico neste estudo foi de 7,2 anos, tendo o paciente mais jovem sido diagnosticado com 2 anos e 11 meses. Estudos prévios mostraram médias de idade semelhantes: 6 anos,⁽⁴⁴⁾ 7,7 anos,⁽²¹⁾ 7 anos,⁽⁹³⁾ 7,3 anos,⁽³¹⁾ 6,6 anos⁽³⁰⁾ e 6,9 anos.⁽²⁰⁾ Outra pesquisa⁽⁴⁴⁾ que acompanhou boxers a partir de um ano de idade mostrou que o surgimento de pelo menos 300 CVP/dia ocorreu após os 6 anos de idade. Em seres humanos o intervalo de idade mais comum de manifestação da doença é dos 10 aos 50 anos, com média de diagnóstico aos 30 anos.⁽⁹⁶⁾ Outro estudo epidemiológico em seres humanos mostrou que a idade de manifestação, independente de atividade física, foi de 31 a 59 anos.⁽⁹⁷⁾ A tabela de conversão da idade dos cães de médio porte (em que os boxers se encaixam) correspondente à dos humanos indica que um cão com 6 ou 7 anos de idade corresponderia a um ser humano de 42 ou 47 anos, respectivamente.⁽⁹⁸⁾ Portanto, a média de idade de diagnóstico dos boxers com CAVD convertida para idade em humanos, obtida

na presente pesquisa, assim como nas demais supracitadas, está dentro do intervalo de idade de diagnóstico em humanos. A idade máxima de diagnóstico no presente estudo foi de 11 anos (um único paciente), o equivalente em humanos a 65 anos. A manifestação da CAVD em humanos antes dos 12 anos de idade, assim como a manifestação tardia, acima dos 60 anos, é rara.⁽²²⁾

O diagnóstico tardio da CAVD em medicina veterinária pode se dar por uma série de fatores, como a negligência dos sinais clínicos pelo proprietário, a falta de recursos para o diagnóstico, o desconhecimento da doença tanto pelo proprietário quanto pelo médico veterinário e a associação das arritmias com alguma cardiopatia de base (valvulopatia, cardiomiopatia dilatada). No presente estudo não houve diferença significativa na idade de diagnóstico entre machos e fêmeas. Uma pesquisa conduzida por Lin et al.⁽⁹⁷⁾ avaliou as diferenças clínicas, eletrofisiológicas e de substrato da CAVD entre homens e mulheres e mostrou que, apesar de os homens terem demonstrado maiores áreas epicárdicas de baixa voltagem, maiores áreas epicárdicas e endocárdicas com potenciais de ação tardios e maior incidência de TV sustentada e morte súbita não houve diferença significativa entre eles na idade de diagnóstico da doença.⁽⁹⁷⁾ Dessa forma, nossos achados são semelhantes aos relatados em seres humanos com CAVD.

A penetrância incompleta da doença é uma justificativa coerente para o seu surgimento em cães de meia idade. O conceito de penetrância está relacionado à expressividade do gene, no caso da CAVD, os genes com mutações. A penetrância incompleta é definida quando um indivíduo possui determinado genótipo, porém, o fenótipo esperado não é observado. As variações na expressão da CAVD entre as famílias que carregam a mesma mutação, e entre indivíduos da mesma família, sugerem que fatores ambientais contribuem significativamente com o fenótipo da doença.⁽⁹⁹⁾ A exposição progressiva do miocárdio ao estiramento mecânico tem sido considerada um

fator externo importante no desenvolvimento das arritmias cardíacas em seres humanos com CAVD.^(99,100) A principal causa de estiramento mecânico do miocárdio são as atividades físicas. Para portadores da doença e praticantes de esportes competitivos a idade de diagnóstico variou de 18 a 42 anos, para portadores e praticantes de atividades físicas recreacionais foi de 21 a 55 anos e para sedentários foi de 30 a 52 anos.⁽²³⁾

Nosso estudo mostrou que, após o uso do sotalol, houve redução do número diário das arritmias ventriculares simples (47% para CVPi) e complexas (70,6% para TV e 76,5% para CVPp) e aumento das pausas sinusais. Observou-se também redução das frequências cardíacas média e máxima e que não houve alteração do QTc, um dos efeitos adversos relatados do sotalol. Um estudo prévio realizado em boxers⁽⁷⁰⁾ também mostrou os mesmos resultados com o uso do sotalol, além da redução da FC_{mín}, achado este que não foi observado em nossa pesquisa. O ambiente de monitoração, a dose utilizada e a seletividade dos receptores beta são possíveis explicações para esse achado. No presente estudo, os cães tiveram o Holter acoplado na clínica e foram liberados para passar as 24 horas de monitorização em casa junto com seus proprietários, portanto, em seu ambiente natural. Nas pesquisas que foram usadas para comparação com nossos resultados, que também utilizaram a eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (sistema Holter), os cães ficaram hospitalizados e alocados em canis, portanto, fora de seu ambiente e longe de seus proprietários, o que pode ter influenciado a FC, principalmente a de repouso. Em nossa pesquisa utilizou-se a dose de 2 a 2,5 mg/kg a cada 12 horas, enquanto a dose no estudo prévio⁽⁶⁰⁾ foi de 2 a 3,5 mg/kg a cada 12 horas. Uma pesquisa conduzida por Lynch et al.⁽⁶⁸⁾ mostrou que a redução da FC, e os prolongamentos dos intervalos RR, PR e QT, foram dose-dependentes. Um estudo conduzido em humanos comparou a ação betabloqueadora do sotalol com o atenolol (betabloqueador seletivo dos receptores β -1) sob situações de repouso, em pé e no pico do esforço físico. A pesquisa avaliou a

afinidade de ligação dos dois fármacos aos receptores β -adrenérgicos e mostrou que o atenolol reduziu a FC nas três situações e com maior eficiência que o sotalol, enquanto o sotalol reduziu somente a FC nos pacientes em pé e em pico de atividade física, provando, então, que a seletividade influi na eficácia da redução da FC e que o sotalol teve sua eficácia quando houve um predomínio do sistema nervoso simpático (em pé e durante exercício físico).⁽¹⁰¹⁾

Um diferencial da nossa pesquisa foi a avaliação da ação do sotalol não sobre o número diário total das ectopias ventriculares (somadas juntas todas as formas de complexos ventriculares prematuros), mas, sim, especificamente sobre o número diário de algumas formas de arritmias simples (CVPi) e complexas (CVPp e TV), além do comportamento do intervalo QT corrigido. A análise isolada da redução do número diário de CVP é um método com pouca acurácia na avaliação da eficácia do medicamento.⁽⁷⁰⁾ Pesquisas mostraram que tanto em cães^(43,69) quanto em seres humanos⁽¹⁰²⁾ existe uma variabilidade dia a dia de até 85% no número de CVP. Portanto, na presente pesquisa foi considerada redução acima de 85% como indicativa de eficácia do sotalol e ausência de efeito da variabilidade dia a dia.

O sotalol é um antiarrítmico de classe III com efeitos de betabloqueador não seletivo e bloqueador dos canais de potássio, sendo considerado uma droga de primeira linha, superior aos antiarrítmicos de classe I no tratamento das arritmias ventriculares e fibrilação ventricular.⁽¹⁰³⁾ Os efeitos do sotalol na função cardiovascular têm sido estudados de forma extenuante e demonstraram que ele pode produzir bradicardia e prolongamento do intervalo QT na maioria das espécies.^(104,105,106) O prolongamento do intervalo QT reflete anormalidades na repolarização cardíaca, sendo considerado um marcador de risco para morte em pacientes com taquicardia ventricular, insuficiência cardíaca e doença coronariana.^(97,107) O tempo de repolarização representa as propriedades

eletrofisiológicas dos canais de íons, os quais são responsáveis pela manutenção do equilíbrio dos miócitos. A repolarização celular diminui com o aumento progressivo da FC. Essa reposta mantém o miocárdio completamente excitável e evita o surgimento de zonas de condução heterogênea que podem resultar na indução de arritmias de reentrada. Portanto, a avaliação do intervalo QT requer sua correção com a FC.⁽¹⁰⁸⁾

Nossa pesquisa não mostrou diferença significativa no QTc após o início do sotalol. A literatura científica em medicina veterinária é escassa quanto aos valores de referência para o intervalo QT e QTc em cães. A comparação do QTcB e QTcFd obtido nos boxers antes e depois do tratamento, quando comparado com o de outro estudo,⁽¹⁰⁹⁾ mostrou valores semelhantes. Uma possível explicação para o não aumento do QTc pode ter sido a dose e a sensibilidade à medicação. Estudos em humanos⁽¹¹⁰⁾ e em macacos⁽¹⁰⁵⁾ mostraram que o prolongamento do intervalo QT foi dose-dependente, tendo ocorrido em seres humanos que receberam doses acima de 160 mg/dia. Uma pesquisa realizada por Batey et al.⁽¹¹¹⁾ mostrou que o intervalo QT e QTc aumentou de maneira dose-dependente em cães que receberam com doses acima de 4 mg/kg de sotalol. Outro estudo que usou cães da raça beagle avaliou a ação do sotalol, dentre outras medicações não necessariamente antiarrítmicas, mas que podem aumentar o intervalo QT, e constatou que seres humanos são 11 vezes mais sensíveis ao aumento do intervalo QT do que os cães.⁽¹¹²⁾

No presente estudo, a dose utilizada foi de 2 mg/kg duas vezes ao dia e mesmo no animal mais pesado (40 kg), tendo uma dose diária de 160 mg/dia, não foi observado prolongamento ou diferença quando comparado ao QTc antes do tratamento. A dose preconizada do sotalol varia de 1 a 3,5 mg/kg, duas vezes ao dia.^(71,113)

A redução das FC média e FC_{máx} após o tratamento, indicando que a ação betabloqueadora do sotalol foi alcançada, também foi observada em outro estudo com

boxers.⁽⁷⁰⁾ A automacidade do nó sinusal, responsável pelo controle e geração do impulso cardíaco, é devida ao funcionamento dos canais de íons do retículo sarcoplasmático. A liberação espontânea dos íons cálcio do retículo sarcoplasmático tem sido considerada um dos principais mecanismos de geração do impulso cardíaco.⁽¹¹⁴⁾ A ligação do sotalol com os receptores beta-1 e beta-2 impede que o complexo proteína-G ative a produção do AMP cíclico, que por sua vez é responsável pela liberação do fluxo dos íons cálcio. Todas essas ações prolongam o potencial de ação e aumentam a refratariedade dos miócitos, refletindo em redução da FC e aumento do intervalo entre os batimentos cardíacos.⁽¹¹⁵⁾ Esse mecanismo de ação também justifica o aumento das pausas sinusais após o tratamento, observado na presente pesquisa.

Nosso estudo mostrou que as arritmias ventriculares estudadas ocorreram em maior incidência nos animais quando acordados, tanto antes quanto após o tratamento. Outro estudo mostrou uma leve variação das ectopias ventriculares em cães boxers ao longo do dia, tendo ocorrido picos das 8 às 12h e das 16 às 20h.⁽²⁶⁾ Uma explicação plausível para essa observação são os fatores circadianos, como a liberação de catecolaminas e o aumento da atividade simpática.⁽¹¹⁶⁾ Em seres humanos, a influência desses fatores circadianos foi provada pela abolição da variação da quantidade das arritmias ventriculares pela administração de betabloqueadores e pela mensuração de epinefrina e norepinefrina.^(117,118)

Em seres humanos existe grande associação da expressão da CAVD com atividades físicas, tendo um risco cinco vezes maior de morte súbita nos portadores que praticam esportes competitivos.⁽¹¹⁹⁾ Uma pesquisa recente com portadores da CAVD mostrou que a prática de esportes competitivos está associada com o surgimento precoce dos sinais clínicos decorrentes das arritmias cardíacas.⁽²³⁾ Durante a prática de esportes, há o aumento do volume diastólico final tanto do VD quanto do VE.⁽²³⁾ Esse aumento de

volume leva a uma dilatação ventricular e ao estiramento dos miócitos, que, por sua vez, promove excessivo dano ao miocárdio, morte dos miócitos e subsequente deposição de tecido fibroso e adiposo e surgimento de áreas de instabilidade elétrica, desencadeando a doença principalmente naqueles pacientes com a adesão intercelular anormal.⁽²³⁾

A maioria dos boxers incluídos nesta pesquisa foram apresentados para avaliação devido a episódios de síncope durante atividade física (corridas, brincadeiras e caminhadas). Nenhum animal teve síncope durante o uso do Holter antes de iniciar o tratamento de forma que a associação entre arritmia e sinal clínico pudesse ser feita. Em contrapartida, os animais que tinham síncope não as tiveram mais após o uso do sotalol e também demonstraram redução da quantidade diária dos episódios de TV. Um estudo em boxers mostrou que o risco de morte súbita no primeiro ano após o diagnóstico da CAVD está altamente associado com a quantidade diária de episódios de TV e que animais com síncope e maior quantidade diária de CVP têm menor expectativa de vida.⁽²¹⁾ Nenhum dos animais incluídos tinha disfunção sistólica ou dilatação cardíaca, descartando-se, portanto, que a síncope tenha ocorrido por disfunção contrátil. Portanto, nosso estudo sugere que o uso de sotalol pode ser útil para prevenir a morte súbita em boxers com CAVD.

A menor quantidade de arritmias ventriculares durante o sono, tanto antes quanto após o tratamento, está relacionada com a atividade do sistema nervoso autônomo.⁽¹²⁰⁾ Os estágios do sono, convencionalmente divididos em estágio com movimento rápido dos olhos e estágio sem movimento rápido dos olhos, são caracterizados por influências autonômicas peculiares sobre a hemodinâmica e ritmo cardíaco.⁽¹²⁰⁾ O estágio sem o movimento rápido dos olhos é caracterizado pelo aumento do tônus parassimpático, enquanto que o estágio de movimento rápido dos olhos, que ocorre em intervalos a cada 90 minutos (ocorrendo cerca de 4-5 vezes ao longo da noite), é caracterizado por

prevalência do tônus simpático. Uma evidência da redução do tônus simpático durante o sono foi demonstrada por meio de estudos eletrofisiológicos que mostraram aumento do período refratário do miocárdio ventricular,⁽¹²¹⁾ que também é um dos mecanismos de ação das medicações betabloqueadoras. A redução do tônus simpático durante o sono se reflete na diminuição da quantidade de CVP durante esse período.⁽¹²⁰⁾

Portanto, é altamente sugestivo que a elevação da liberação das catecolaminas durante as atividades físicas dos animais e predomínio do tônus simpático durante o dia atue como fator incitador das arritmias cardíacas complexas e desencadeamento das síncope.

Em nosso estudo, o sotalol mostrou maior potencial de redução e extinção das TV. Esse achado está em acordo com outros estudos em seres humanos.^(103,122) Quatro animais tiveram uma resposta global peculiar ao sotalol: o paciente 5 mostrou aumento do número de CVPp em torno de 200%, porém, com redução de 50% nos episódios de TV e 77,4% no número de CVPi; o paciente 2 mostrou aumento de 431% no número diário de CVPi, porém com redução de 100% dos episódios de TV e 50% do número de CVPp; o paciente 11 mostrou aumento do número total de CVPi de 24,8% e, em contrapartida, teve redução de 100% para TV e CVPp; finalmente, o paciente 15 teve aumento de 82,7% no número total de CVPi e redução de 66,6% das TV e 39,4 % dos CVPp. Nenhum deles foi denominado como tendo efeito pró-arrítmico (mesmo os que tiveram aumento acima de 85%), uma vez que ocorreu o aumento isolado de um dos parâmetros e em sua maioria de CVPi, consideradas ectopias ventriculares simples e que não demonstram risco iminente de evolução para TV ou fibrilação ventricular. Uma possível razão para este resultado é a variabilidade individual e circadiana das ectopias ventriculares, também observada em seres humanos.⁽¹²²⁾

Esta pesquisa teve algumas limitações. Não foi um estudo randomizado e nem duplo-cego, de forma que fatores não medidos podem ter influenciado o resultado. Apesar de o diagnóstico ter sido feito em 41 boxers, muitos foram excluídos, tanto pelas comorbidades quanto por intercorrências ao longo do tratamento, e somente 17 animais foram incluídos. Essa quantidade pode ter afetado estatisticamente os resultados. Foi um estudo retrospectivo, portanto, vieses de seleção e detecção podem ter influenciado o resultado da investigação. O critério de diagnóstico da CAVD, embora bem definido em medicina humana,⁽³³⁾ ainda permanece não estabelecido em medicina veterinária, sendo baseado principalmente na quantidade diária das ectopias ventriculares. No presente estudo foi utilizado o valor de corte acima de 300 CVP, independente da presença de TV ou outras arritmias ventriculares complexas. Devido a esse valor de corte e à variabilidade circadiana das ectopias ventriculares, alguns animais podem ter sido erroneamente diagnosticados como não tendo CAVD. Este foi um estudo de curto prazo (menos de 30 dias de tratamento) e, portanto, os resultados não devem ser extrapolados para longo prazo. Embora a análise isolada da quantidade diária dos CVP não ser considerada acurada, nosso estudo avaliou somente os episódios de TV, CVPp e CVPi. Estudos englobando todas as formas de arritmias simples e complexas poderiam fornecer informações mais detalhadas.

6. CONCLUSÃO

O uso do sotalol na dose de 2-2,5mg/kg duas vezes ao dia para tratamento da CAVD promoveu redução significativa das arritmias ventriculares simples e complexas, redução da frequência cardíaca média e máxima, aumento do número das pausas sinusais e não teve influência sobre intervalo QT corrigido pelas fórmulas de Bazett, Fridericia, Framingham e Hodges. O estudo também mostrou que a maior incidência das arritmias ventriculares simples e complexas ocorreu nos animais quando acordados, tanto antes quanto após o tratamento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harpster N. K. Boxer cardiomyopathy. In: Current Veterinary Therapy VIII. Small Animal Practice. Ed, R. W. Kirk. Philadelphia, PA: W.B. Saunders 1983; p.329–337.
2. Breen M, Jouquand S, Renier C, Mellersh CS, Hitte C, Homes NG, et al. Chromosome-specific single locus FISH probes anchorage allow of an 1800-marker integrated radiation -hybrid/linkage map of the domestic dog genome to all chromosomes. *Genome Res* 2001;11:1784-1795.
3. Basso C, Fox PR, Meurs KM, Towbin JA, Spier AW, Calabrese F, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden death in Boxer dogs: a new animal model of human disease. *Circulation* 2004;109:1180-1185.
4. Lancisi G. De Motu Cordis et Aneurysmatibus Opus Posthumum In Duas Partes Divisum. Rome: Giovanni Maria Salvioni; 1728.
5. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malerque C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384–98.
6. Fontaine G, Frank R, Guiraudon G, Pavie A, Tereau Y, Chomette G, et al. Significance of intraventricular conduction disorders observed in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1984;77:872–879.
7. Priori SG, Wild AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15:1389-1406.

8. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of death and gross microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003;108:3000-3005.
9. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373:1289-1300.
10. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adult?. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-1963.
11. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of tertiary care centre. *Heart* 2005;91:1167-1172.
12. Basso C, Corrado D, Baucé B, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:1233-1246.
13. Etchegary H, Enright G, Audas R, Pullman D, Young TL, Hodgkinson K. Perceived economic burden associated with an inherited cardiac condition: a qualitative inquiry with families affected by arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Genetics in Medicine* 2016;18:584-592.
14. Meurs KM, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl L, Towbin JA. Familial ventricular arrhythmias in boxers. *J Vet Inter Med* 1999;13:437-439.
15. Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:222-224.

16. Oyama MA, Reiken S, Lehnart SE, Chittur SV, Meurs KM, Stern J, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency. *J Vet Cardiol* 2008;10:1-10.
17. Meurs KM, Mauceli E, Lahmers S, Acland GM, White SN, Lindblad-Toh K. Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of striatin in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Identification of striatin deletion in canine ARVC. *Hum Genet* 2010;128:315-324.
18. Dongdong Q, Pingzhen Y, Xudong S, Lei L. Traditional vs genetic pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2015;17:1770-1776.
19. Chen SN, Gurha P, Lombardi R, Ruggiero A, Willerson JT, Marian AJ. The Hippo pathway is activated and is a causal mechanism for adipogenesis in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res* 2014;114:454-468.
20. Mötsküla PF, Linney C, Palermo V, Connolly DJ, French A, McEwan JD, et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *J Vet Intern Med* 2003;27:904-912.
21. Caro-Vadillo A, García-Guasch L, Carretón E, Montoya-Alonso JA, Manubens J. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in boxer dogs: a retrospective study of survival. *Vet Rec* 2013. <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/172/10/268>.
22. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy – Three decades of progress. *Circulation J* 2015;79:901-913.
23. Ruwald AC, Marcus F, Mark Estes III NA, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the

- North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1735-1743.
24. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Li YG. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2594-2601.
25. Thiene G, Nava A, Angelini A, Daliento L, Scognmiglio, Corrado D. Anatomical aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: Baroldi G, Carmerini F, Goodwin JF. Editors. *Advances in cardiomyopathies*. Milano: Springer Verlag; 1990. p. 397-408.
26. Scansen BA, Meurs KM, Spier AW, Koplitz S, Baumwart RD. Temporal variability of ventricular arrhythmias in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2009;23:1020-1024.
27. Filho FHF, Lino DOC, Néri AKM, Queiroz REB, Sales M. Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. *Revista Brasileira de Clínica Médica* 2011;1:67-73.
28. Pereira ZE, Assumpção TCA, Gering AP, Gava FN, Ortiz EMG, Camacho AA. Eletrocardiografia de alta resolução no diagnóstico da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito em cães da raça Boxer. *Ciência Rural* 2013;43:1102-1106.
29. Baumwart RD, Meurs KM, Raman SV. Magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2009;23:271-274.
30. Baumwart RD, Meurs KM. Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2005;66:2086-2089.

31. Baumwart RD, Orvalho J, Meurs KM. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxer with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2007;68:524-528.
32. Do VB, Tasi WC, Lin YJ, Higa S, Chang SL, Lo LW, et al. The different substrate characteristics of arrhythmogenic triggers in idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia and arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insight from noncontact mapping. *Plos one* 2015;10:1-13.
33. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluenke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification for taskforce criteria. *Circulation* 2010;121:1533-1541.
34. Oxford EM, Danko CG, Fox PR, Kornreich BG, Moïse NS. Change in β -catenin localization suggests involvement of the canonical Wnt pathway in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2014;28:92-101.
35. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C et al. Right ventricular cardiomyopathy dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384-398.
36. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation* 1996;94:983-991.
37. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy – associated mutations carried. *Eur Heart J* 2015;14:847-855.

38. Oxford EM, Danko CG, Kornreich BG, Maass K, Hemsley SA, Raskolnikov D, et al. Ultrastructural changes in cardiac myocytes from boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2011;12:101-113.
39. Vila J, Pariaut R, Moïse NS, Oxford EM, Fox PR, Reynolds CA, Saelinger C. Structural and molecular changes in the atrium in boxer arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2017;19:57-67.
40. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;36:3227-3237.
41. Ermakov S, Schainman M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – Antiarrhythmic therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2015;2:86-89.
42. Manson JA. Comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:452-458.
43. Muir III WW, Sams RA, Moïse NS. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: Fox PR, Sisson D, Moïse NS. *Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice*. 2^a ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1999. p. 307-330.
44. Meurs KM, Sten JA, Reina-Doreste Y, Spier AW, Koplitz SL, Baumwart RD. Natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Boxer dog: a prospective study. *J Vet Intern Med* 2014;28:1214-1220.
45. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2015;11:1313-1324.
46. Green KJ, Gaudry CA. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1:208-216.

47. Saffitz JE, Hames KY, Kanno S. Remodeling of gap junctions in ischemic and nonischemic forms of heart disease. *J Membr Biol* 2007;218:65-71.
48. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautan S, Basso C, et al. A new diagnostic test for the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2009;360:1075-1084.
49. Saffitz JE, Asimaki A, Huang H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: new insights into mechanisms of disease. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:166-170.
50. Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 2004;84:431-488.
51. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Arndt AK, Adams E, Liu Z, et al. Identification of a new modulator in the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med* 2014;6:240-274.
52. Wehens XH, Lehnart SE, Reiken SR, Deng SX, Vest JA, Cervantes D, et al. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin-2. *Science* 2004;304:292-296.
53. Wehens XH, Lehnart SE, Reiken S, et al. Enhancing calstabin binding to ryanodine receptors improves cardiac and skeletal muscle function in heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9607-9612.
54. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, Willerson JT, Schneider MD, Khoury DS, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobina recapitulates phenotype and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2006;116:2012-2021.
55. Lombardi R, Dong J, Rodriguez G, Bell A, Leung TK, Schwartz RJ, et al. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res* 2009;104:1076-1084.

56. Chen SN, Gurha P, Lombardi R, Ruggiero A, Willerson JT, Marian AJ. The hippo pathway is activated and is a causal mechanism for adipogenesis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res* 2014;114:454-468.
57. Djouadi F, Lecarpentier Y, Herbert JL, Charron P, Bastin J, Coirault C. A potential link between peroxisome proliferator-activated receptor signaling and the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2009;84:83-90.
58. Zhao B, Tumaneng K, Guan KL. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nature Cell Biology* 2011;13:877-883.
59. Meurs KM, Ederer MM, Stern JA. Desmosomal gene evaluation in boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2007;68:1338-1341.
60. Oxford EM, Everitt M, Coombs W, Fox PR, Kraus M, Gelzer ARM, et al. Molecular composition of the intercalated disc in a spontaneous canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2007;4:1196-1205.
61. Palermo V, Stafford Johnson MJ, Sala E, Brambilla PJ, Martin MW. Cardiomyopathy in Boxers dog: A retrospective study of the clinical presentation, diagnostic findings and survival. *J Vet Cardiol* 2011;13:45-55.
62. Kaye BM, Borgeat K, Mötsküla V, Luis Fuentes V, Connolly DJ. Association of tricuspid annular plane systolic excursion with survival times in Boxer dogs with ventricular arrhythmias. *J Vet Intern Med* 2015;29:582-588.

63. Hall LW, Dunn JK, Delaney M, Shapiro LM. Ambulatory electrocardiography in dogs. *Vet Rec* 1991;10:213-216.
64. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease. Part I: anatomy, physiology, aging and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1436-1448.
65. Saguner AM, Vecchiata A, Baldinger SH. Different prognosis value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:230-239.
66. Maksimovic R, Okan E, Reiner C, Bachmann GF, Seferovic PM, Ristic AD, et al. The value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Radiol* 2006;16:560-568.
67. Chamas PPC. Estudo do eletrocardiograma ambulatorial, eletrocardiograma de alta resolução e variabilidade da frequência cardíaca como indicadores de prognóstico na cardiomiopatia arritmogênica de cães Boxer. [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo.; 2011.
68. Hariu CD, Carpenter D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxers. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians* 2010;12:1-7.
69. Meurs KM, Spier AW, Wright NA. Evaluation of the ambulatory electrocardiogram of boxer dogs with ventricular tachyarrhythmias and syncope. *J Vet Intern Med* 2002;16:338.
70. Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Atkins CE, DeFrancesco TC, Gordon SG, et al. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:522-527.

71. Prosêk R, Estrada A, Adin D. Comparison of sotalol and mexiletine versus stand-alone sotalol in the treatment of boxer dogs with ventricular arrhythmias. *Proceedings of the ACVIM Forum 2006*;24:777.
72. Smith CE, Freeman LM, Rush JE, Cunningham SM, Biourge V. Omega-3 fatty acids in boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007;21:265-273.
73. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
74. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995;76:974-977.
75. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F. N-3 fatty acids for prevention of atrial fibrillation after coronary artery by-pass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-1728.
76. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, et al. Long term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:432-440.
77. Wood MA, Stambler BS, Damiano RJ, Greenway P, Ellenbogen KA. Lessons learned from data logging in a multicenter clinical trial using a late-generation implantable cardioverter defibrillator. The guardian ATP 4210 Multicenter Investigators Group. *J AM Coll Cardiol* 1994;24:1692-1699.

78. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden cardiac death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-3091.
79. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
80. Zippes PD, Wyse G, Friedman PL, Epstein AE, Hallstrom AE, Greene HL, et al. the antiarrhythmic versus implantable cardioverted defibrillator investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
81. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. For the Cash Investigator. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable cardioverted defibrillator in patients resuscitated from cardiac arrest (CASH). *Circulation* 2000;102:748:754.
82. Connolly SJ, Gent M, Robert RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
83. Nelson OL, Lahmers S, Schneider T, Thmpson P. The use of implantable cardioverter defibrillator in a boxer dog to control clinical sings of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006;20:1232-1237.
84. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. Brazilian guidelines for cardiac transplantation. *Arq Bras Cardiol* 2009;94 Supl 1:16-76.

85. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:289-290.
86. Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Haggström J, Lombard CW, Perderson HD, et al. Allometric scaling for M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004;3:311-321.
87. Cunningham SM, Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, Smith CE. Echocardiographic ratio indices in overtly healthy Boxer dogs screened for heart disease. *J Vet Intern Med* 2008;4:924-930.
88. Smets P, Daminet S, Wess G. Simpson's Method of discs for measurement of echocardiographic end-diastolic and end-systolic left ventricular volumes: breed specific reference ranges in Boxer dogs. *J Vet Intern Med* 2014;1:116-122.
89. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiogram. *Heart* 1920;7:353-370.
90. Fridericia, LC. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. *Acta Med Scand* 1920;53:469-486.
91. Hodges M, Salerno D, Erlien D. Bazett's QT correlation reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart is better. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:694.
92. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70: 797-801.
93. Cattanach BM, McEwan JD, Wotton PR, Stephenson HM, Hamilton RM. A pedigree-based genetic appraisal of Boxer ARVC and the role of the striatin mutation. *Vet Rec* 2015;19:492-497.

94. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006;113:1634–1637.
95. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1773–1781.
96. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;14:1879-1884.
97. Lin CY, Chug FP, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Gender differences in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: clinical manifestations, electrophysiological properties, substrate characteristics, and prognosis of radiofrequency catheter ablation. *International Journal of Cardiology* 2017;227:930-937.
98. Your dog's age in human years. <https://www.purina.co.uk/dogs/key-life-stages/ageing/your-dogs-age-in-human-years>. Acesso em 24/09/2017.
99. Chowdry SS, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1813-1821.
100. Chowdry SS, Morgan RD, Chambers JC, McKenna WJ. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis and treatment. *Annu Rev Med* 2010;71:233-253.
101. Millar JS, Vaughan Williams, EM. Mechanisms of bradycardia. *Br J Pharmac* 1982;77:320.
102. Toivonen L. Spontaneous variability in the frequency of ventricular premature complexes over prolonged intervals and implication for antiarrhythmic treatment. *Am J Cardiol* 1987;60:608-612.

103. Mewis C, Kühlkamp V, Mermi J, Bosch RF, Seipel L. Long-term reproducibility of electrophysiologically guided therapy with sotalol in patients with ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1989-1995.
104. Gomol AW, Lekich RF, Bartek MJ, Comereski CR, Antonaccio MJ. Comparability of the electrophysiological responses and plasma and myocardial tissue concentrations of sotalol and its d-stereoisomer in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:204-211.
105. Linch III JJ, Wilson AW, Hernandez LE, Nelson RA, Mash KC, Cox BF, Mittelstadt SW. Dose-response effect of sotalol on cardiovascular function in conscious freely moving cynomolgus monkeys. *Br J Pharmacol* 2008;154:1439-1445.
106. Chouchoulis K, Chiladakis J, Koutsogiannis N, Davlouros P, Kaza M, Alexopoulos D. Impact of QT interval prolongation following antiarrhythmic drug therapy on left ventricular function. *Future Cardiol* 2017;1:13-22.
107. Straus SM, Kors JA, De Bruim ML, Van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:362-367.
108. Patel PJ, Borovskiy Y, Killian A, Verdino RJ, Epstein AE, Callans DJ, et al. Optimal QT correction formula in sinus tachycardia for identifying cardiovascular and mortality risk: findings from the Penn Atrial Fibrillation Free Study. *Heart Rhythm* 2016;2:527-535.

109. Oliveira MS, MUzzi RAL, mUzzi LAL, Cherem M, Mantovani M. QT interval in healthy dogs: which method of correcting the QT interval in dogs is appropriate for use in animal clinic. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 2014;34:469-472.
110. Weeke P, Delaney J, Mosley JD, Wells Q, Van Driest S, Norris Q, et al. QT variability during initial exposure to sotalol: experience based on a large electronic medical record. *Europace* 2013;15:1791-1797.
111. Frank-Brentano C, Silberstein BJ, Roden DM, Wood AJJ, Woosley RL. A mechanism of d-(+)- sotalol effects on heart rate not related to β -adrenoceptor antagonism. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:195-202.
112. Dubois VFS, Smania G, Yu H, Graf R, Chain ASY, Danhof M, et al. Translating QT interval prolongation from conscious dogs to humans. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:349-362.
113. Plumb DC. *Plumb's Veterinary drug handbook*. 6th ed. Ames (IA): Blackwell Publishing Professional; 2008.
114. Joung B, Ogawa M, Lin SF, Chen PS. The calcium and voltage clocks in sinoatrial node automaticity. *Korean Circ J* 2009;39:217-222.
115. Kassotis J, Sauberman RB, Cabo C, Wit AL, Coromilas J. Beta receptor blockade potentiates the antiarrhythmic actions of d-sotalol on reentrant ventricular tachycardia in a canine model of myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;11:1233-1244.
116. Portaluppi F, Hermida RC. Circadian rhythms in cardiac arrhythmias and opportunities for their chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:940-951.

117. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997;30:71-76.
118. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Effect of propranolol on circadian variation of ventricular arrhythmias in elderly patients with heart disease and complex ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1995;75:514-516.
119. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adult?. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-1963.
120. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-352.
121. Horner RL. Autonomic consequences of arousal from sleep: mechanisms and implications. *Sleep* 1996;19:93-95.
122. Goldstein S, Zoble RG, Akiyama T, Cohen JD, Lancaster S, Liebson PR, et al. Relation of circadian ventricular ectopic activity to cardiac mortality. CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1996;78:881-885.

ANEXOS

Anexo 1. Medidas ecocardiográficas de cada animal realizadas antes do início do sotalol.

Paciente	Idade	Sexo	Peso (kg)	DIVDd(mm)	DIVDs(mm)	PLVEd(mm)	PLVEs (mm)	SIVd (mm)	SIVs (mm)	FS (%)	FE (%)	AE (mm)	Ao (mm)	AE/Ao
Referência				(29-48)	(16.7-33)	(9.0-15.5)	(12.2-21.6)	(8.3-16.1)	(8.1-24.6)	(35-55)	(>40%)			<1.60
1	8	M	40	36.4	21.6	9.4	12.9	8.3	12.5	41	72	3.22 (<3.46)	1.77	1.82
2	2.8	M	26	29.7	17.9	9.9	16.7	15.4	15.9	40	72	2.64 (<2.98)	1.76	1.50
3	3	F	38	40.9	25.9	9.8	13.8	11.1	16.8	37	67	2.97 (<3.40)	1.75	1.70
4	7	F	31	40.2	26.9	10.8	13.4	13	16.7	33	62	3.25 (<3.17)	1.70	1.91
5	6	F	34	36.8	23.2	10.7	13	12	15.6	37	68	2.71 (3.27)	1.92	1.41
6	6	M	28.9	37.8	24.4	10.1	16.2	11.7	13.7	35	66	3.53 (<3.09)	1.96	1.80
7	9.4	M	33	38.6	25.6	10.6	14.7	12.3	15.9	34	63	2.96 (<3.24)	1.82	1.63
8 ^a	8.5	M	35	43.5	28.8	10.9	14.7	13	15.6	34	63	3.80 (<3.30)	1.90	2.0
9	7	F	32	35.7	18.9	12.1	17	10.2	15.4	47	79	2.73 (<3.20)	1.65	1.65
10 ^b	8	M	39.9	36.6	23.7	9.6	15.2	9.6	14.8	35	66	3.10 (<3.46)	1.74	1.78
11	6	F	28.7	38.3	23.8	10.3	16.9	13.4	18.3	39	71	2.90 (<3.09)	2.06	1.41
12	2.2	F	26.2	33.1	22.5	12.3	16.8	14.7	15.8	32	62	3.16 (<2.99)	1.82	1.73
13 ^c	11	M	25.4	36.6	21.9	14.2	20.6	14.8	17.7	40	72	3.31 (<2.96)	2.16	1.76
14	9	F	20	30.9	16.3	10.2	14.7	9.9	13	47	80	2.40 (<2.72)	1.64	1.46
15	9	F	29	37.8	23.3	8.3	12.2	10.2	12.5	30	59	3.10 (<3.10)	2.03	1.53
16	7	F	27.3	35.6	26	9.9	12.2	11.1	13.7	27	54	2.92 (<3.03)	1.63	1.79
17 ^d	7.6	F	31	40	32	11.2	13.1	11.7	12.1	21	44	3.52 (<3.17)	1.94	1.81

Letras em sobrescrito indicam doenças valvulares; a. insuficiência leve da válvula mitral; b. insuficiência leve da válvula pulmonar; c. insuficiência leve da válvula mitral; d. insuficiências leves das válvulas mitral e tricúspide.

Anexo 2. Teste de Anova univariado com modelo de medidas repetidas, separando as medidas durante sono e vigília.

Source			Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Tratamento	Taq_card	Sphericity Assumed	78120,42	1	78120,42	8,230	0,012
		Greenhouse-Geisser	78120,42	1	78120,42	8,230	0,012
		Huynh-Feldt	78120,42	1	78120,42	8,230	0,012
		Lower-bound	78120,42	1	78120,42	8,230	0,012
	cvp_isolado	Sphericity Assumed	41115170,40	1	41115170,40	9,420	0,008
		Greenhouse-Geisser	41115170,40	1	41115170,40	9,420	0,008
		Huynh-Feldt	41115170,40	1	41115170,40	9,420	0,008
		Lower-bound	41115170,40	1	41115170,40	9,420	0,008
	cvp_pares	Sphericity Assumed	2267870,42	1	2267870,42	4,957	0,043
		Greenhouse-Geisser	2267870,42	1	2267870,42	4,957	0,043
		Huynh-Feldt	2267870,42	1	2267870,42	4,957	0,043
		Lower-bound	2267870,42	1	2267870,42	4,957	0,043
	pausas	Sphericity Assumed	835912,07	1	835912,07	6,346	0,025
		Greenhouse-Geisser	835912,07	1	835912,07	6,346	0,025
		Huynh-Feldt	835912,07	1	835912,07	6,346	0,025
		Lower-bound	835912,07	1	835912,07	6,346	0,025
Error(Tratamento)	Taq_card	Sphericity Assumed	132893,33	14	9492,38		
		Greenhouse-Geisser	132893,33	14	9492,38		
		Huynh-Feldt	132893,33	14	9492,38		
		Lower-bound	132893,33	14	9492,38		
	c	Sphericity Assumed	61102982,10	14	4364498,72		

	vp_isolado	Greenhouse-Geisser	61102982,10	14	4364498,72		
		Huynh-Feldt	61102982,10	14	4364498,72		
		Lower-bound	61102982,10	14	4364498,72		
	cvp_pares	Sphericity Assumed	6405375,33	14	457526,81		
		Greenhouse-Geisser	6405375,33	14	457526,81		
		Huynh-Feldt	6405375,33	14	457526,81		
		Lower-bound	6405375,33	14	457526,81		
	pausas	Sphericity Assumed	1844058,93	14	131718,50		
		Greenhouse-Geisser	1844058,93	14	131718,50		
		Huynh-Feldt	1844058,93	14	131718,50		
		Lower-bound	1844058,93	14	131718,50		
	Acord_dorm	Taq_card	Sphericity Assumed	59472,02	1	59472,02	4,972
Greenhouse-Geisser			59472,02	1	59472,02	4,972	0,043
Huynh-Feldt			59472,02	1	59472,02	4,972	0,043
Lower-bound			59472,02	1	59472,02	4,972	0,043
cvp_isolado		Sphericity Assumed	32935968,60	1	32935968,60	25,544	0,000
		Greenhouse-Geisser	32935968,60	1	32935968,60	25,544	0,000
		Huynh-Feldt	32935968,60	1	32935968,60	25,544	0,000
		Lower-bound	32935968,60	1	32935968,60	25,544	0,000
cvp_pares		Sphericity Assumed	1479882,15	1	1479882,15	4,668	0,049
		Greenhouse-Geisser	1479882,15	1	1479882,15	4,668	0,049
		Huynh-Feldt	1479882,15	1	1479882,15	4,668	0,049
		Lower-bound	1479882,15	1	1479882,15	4,668	0,049
pausas		Sphericity Assumed	447552,07	1	447552,07	9,244	0,009
		Greenhouse-Geisser	447552,07	1	447552,07	9,244	0,009
		Huynh-Feldt	447552,07	1	447552,07	9,244	0,009
		Lower-bound	447552,07	1	447552,07	9,244	0,009

Error(Acord_dorm)	Taq_card	Sphericity Assumed	167461,73	14	11961,55		
		Greenhouse-Geisser	167461,73	14	11961,55		
		Huynh-Feldt	167461,73	14	11961,55		
		Lower-bound	167461,73	14	11961,55		
	cvp_isolado	Sphericity Assumed	18051167,90	14	1289369,14		
		Greenhouse-Geisser	18051167,90	14	1289369,14		
		Huynh-Feldt	18051167,90	14	1289369,14		
		Lower-bound	18051167,90	14	1289369,14		
	cvp_pares	Sphericity Assumed	4437980,60	14	316998,61		
		Greenhouse-Geisser	4437980,60	14	316998,61		
		Huynh-Feldt	4437980,60	14	316998,61		
		Lower-bound	4437980,60	14	316998,61		
	pausas	Sphericity Assumed	677794,93	14	48413,92		
		Greenhouse-Geisser	677794,93	14	48413,92		
		Huynh-Feldt	677794,93	14	48413,92		
		Lower-bound	677794,93	14	48413,92		
Tratamento * Acord_dorm	Taq_card	Sphericity Assumed	35770,42	1	35770,42	7,725	0,015
		Greenhouse-Geisser	35770,42	1	35770,42	7,725	0,015
		Huynh-Feldt	35770,42	1	35770,42	7,725	0,015
		Lower-bound	35770,42	1	35770,42	7,725	0,015
	cvp_isolado	Sphericity Assumed	11652989,40	1	11652989,40	13,548	0,002
		Greenhouse-Geisser	11652989,40	1	11652989,40	13,548	0,002
		Huynh-Feldt	11652989,40	1	11652989,40	13,548	0,002
		Lower-bound	11652989,40	1	11652989,40	13,548	0,002
	cvp_pares	Sphericity Assumed	1392022,02	1	1392022,02	4,358	0,056
		Greenhouse-Geisser	1392022,02	1	1392022,02	4,358	0,056
		Huynh-Feldt	1392022,02	1	1392022,02	4,358	0,056

		Lower-bound	1392022,02	1	1392022,02	4,358	0,056
	pausas	Sphericity Assumed	133481,67	1	133481,67	2,415	0,142
		Greenhouse-Geisser	133481,67	1	133481,67	2,415	0,142
		Huynh-Feldt	133481,67	1	133481,67	2,415	0,142
		Lower-bound	133481,67	1	133481,67	2,415	0,142
Error(Tratamento*Acord_dorm)	Taq_card	Sphericity Assumed	64826,33	14	4630,45		
		Greenhouse-Geisser	64826,33	14	4630,45		
		Huynh-Feldt	64826,33	14	4630,45		
		Lower-bound	64826,33	14	4630,45		
	cvp_isolado	Sphericity Assumed	12041575,10	14	860112,51		
		Greenhouse-Geisser	12041575,10	14	860112,51		
		Huynh-Feldt	12041575,10	14	860112,51		
		Lower-bound	12041575,10	14	860112,51		
	cvp_pares	Sphericity Assumed	4472217,73	14	319444,12		
		Greenhouse-Geisser	4472217,73	14	319444,12		
		Huynh-Feldt	4472217,73	14	319444,12		
		Lower-bound	4472217,73	14	319444,12		
	pausas	Sphericity Assumed	773771,33	14	55269,38		
		Greenhouse-Geisser	773771,33	14	55269,38		
		Huynh-Feldt	773771,33	14	55269,38		
		Lower-bound	773771,33	14	55269,38		

Anexo 3. Quantidades diárias das arritmias ventriculares e pausas sinusais durante o sono e acordado, antes do tratamento.

Paciente	TAQUICARDIA VENTRICULAR		CVP AOS PARES		CVP ISOLADOS		PAUSAS	
	Acordado	Dormindo	Acordado	Dormindo	Acordado	Dormindo	Acordado	Dormindo
1	53	41	547	288	5508	8267	2134	1834
2	3	0	2	0	56	0	8	7
3	340	0	325	10	3273	1633	7	130
4	6089	2943	4733	1585	11513	5267	0	11
5	2	0	1	0	611	364	0	0
6	0	0	0	0	270	85	16	39
7	92	25	280	31	2486	319	17	236
8	1	0	20	4	1725	217	60	679
9	230	0	1908	66	6599	553	0	379
10	20	4	4757	503	4806	514	22	76
11	1	0	15	0	3218	224	5	14
12	12	8	541	1	151	3	570	238
13	735	117	705	137	9074	4740	5	7
14	344	168	483	240	9232	4616	4	87
15	3	3	94	20	2046	103	0	0
16	125	58	366	311	4146	1850	2	0
17	155	3	1129	22	3546	570	3	3
Total	8205	3370	15906	3218	68260	29325	2853	3740
Média ± DP	482,65±1457,62	374,44±708,91	1767,33±1514,77	357,56±388,78	7584,44±3424,73	3258,33±2457,73	317±524,69	415,56±453,46

CVP: complexos ventriculares prematuros; DP: desvio padrão.

Anexo 4. Quantidades diárias das arritmias ventriculares e pausas sinusais, durante o sono e acordado, após o tratamento.

Paciente	TAQUICARDIA VENTRICULAR		CVP AOS PARES		CVP ISOLADOS		PAUSAS	
	Acordado	Dormindo	Acordado	Dormindo	Acordado	Dormindo	Acordado	Dormindo
1	12	4	57	22	3763	1916	2868	3575
2	0	0	1	0	210	88	9	37
3	2	0	2	0	415	118	52	223
4	43	2	56	28	3057	696	74	203
5	1	0	2	1	139	81	173	1504
6	0	0	0	0	144	35	45	239
7	0	0	1	11	223	182	4	315
8	0	0	1	0	140	28	255	668
9	0	0	0	0	1	0	1349	1538
10	2	0	5	2	362	211	128	324
11	0	0	0	0	3960	426	1	69
12	0	0	0	0	9	0	77	879
13	229	26	55	0	800	75	13	64
14	8	3	64	32	2635	1264	80	700
15	2	0	49	20	2631	1297	1	8
16	3	0	38	10	556	275	656	283
17	1	7	6	6	959	98	2	0
Total	303	42	337	132	20004	6790	5787	10629
Média \pm DP	17,82 \pm 55,40	2,47 \pm 6,37	19,82 \pm 25,91	7,76 \pm 10,98	1176,71 \pm 1410,66	399,41 \pm 564,78	340,41 \pm 734,84	625,24 \pm 898,40

CVP: complexos ventriculares prematuros; DP: desvio padrão.

Anexo 5. Tabela com valores médios e de desvio-padrão dos episódios de taquicardia ventricular, complexos ventriculares prematuros aos pares e complexos ventriculares prematuros isolados, quando acordado, dormindo e total diário.

	TAQUICARDIA VENTRICULAR			CVP AOS PARES			CVP ISOLADOS		
	Acordado	Dormindo	Total	Acordado	Dormindo	Total	Acordado	Dormindo	Total
Antes	482,65 _{+1457,62}	374,44 _{+708,91}	679,11 _{+ 2164,12}	1767,33 _{+1514,77}	357,56 _{+388,78}	542 _{+1840,46}	7584,44 _{+3424,73}	3258,33 _{+2457,73}	5740,29 _{+ 473,63}
Pós-Tratamento	17,82 _{+ 55,40}	2,47 _{+ 6,37}	20,29 _{+ 61,50}	19,82 _{+ 25,91}	7,76 _{+ 10,98}	26,94 _{+ 35,77}	1176,71 _{+ 1410,66}	399,41 _{+ 564,78}	1566,06 _{+ 1896,07}

CVP: complexos ventriculares prematuros.

Anexo 6. Valores médios e de desvio-padrão das pausas sinusais quando acordado, dormindo e total diário.

	PAUSAS		
	Acordado	Dormindo	Total
Antes	317 \pm 524,69	415,56 \pm 453,46	387,82 \pm 956,40
Pós-Tratamento	340,41 \pm 734,84	625,24 \pm 898,40	965,65 \pm 1593,25

CVP: complexos ventriculares prematuros.