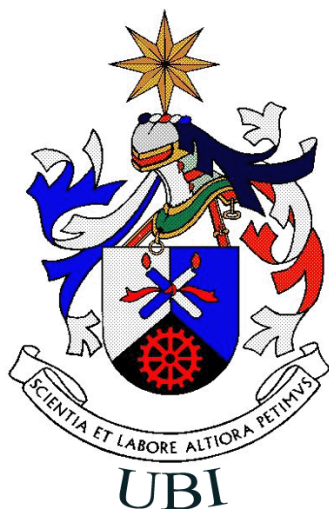


**Universidade da Beira Interior**  
**Faculdade de Ciências da Saúde**



Dissertação de Mestrado

# **Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito**

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de  
Mestre em Medicina

Sara Tavares Estrela

Orientador: Dr. Francisco Luís



## Resumo

A Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito (DAVD) é uma doença do miocárdio, de etiologia ainda desconhecida, que afecta maioritariamente o ventrículo direito (VD) e é caracterizada histologicamente por substituição dos miócitos por tecido fibroso e adiposo.

Clinicamente, manifesta-se sobretudo em adultos jovens sob a forma de arritmias ventriculares, síncope e/ou morte súbita, que caracteristicamente ocorrem, mais frequentemente, com o exercício físico. A prevalência varia amplamente segundo as séries descritas, provavelmente reflectindo uma distribuição geográfica muito heterogénea.

Pacientes diagnosticados com DAVD são candidatos a uma abordagem terapêutica activa, que inclui procedimentos electrofisiológicos invasivos e colocação de Cardioversor Implantável Desfibrilhador (CID). Os pacientes que sofrem de tempestades arrítmicas frequentes, com esgotamentos energéticos do CID e alguns casos que evoluem para insuficiência cardíaca congestiva grave, podem ser candidatos a transplante cardíaco.

No caso clínico descrito, o paciente apresenta não só múltiplas características, como também sintomatologia compatível com DAVD.

**Palavras-chave:** arritmia ■ cardiomiopatia ■ displasia ■ insuficiência cardíaca ■ morte súbita ■ taquicardia ■ ventrículo direito.

## **Abstract**

Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy (ARVD/C) is a myocardial illness whose etiology is still unknown, which affects mostly the right ventricle and is histologically characterized by the replacement of myocytes by fibrous and adipose tissue.

Clinically it appears mainly in young adults with episodes of arrhythmias, tachycardia, syncope and/or sudden death which usually occur related to physical exercise. According to the described series, the prevalence is widely varied, probably reflecting the geographic distribution of this pathology.

The patients diagnosed with ARVD are candidates to an active therapeutic approach, which includes invasive electro physiological procedures and the placement of Implantable Cardioverter-Defibrillators (ICD). Patients who suffer frequent arrhythmic storms, with energetic break downs of ICD and some cases that involve to severe congestive heart failure, may be candidates to cardiac transplant.

In the described clinical case the patient not only presents multiple characteristics but also ARVD compatible symptomatology.

**Key Words:** arrhythmia ■ cardiomyopathy ■ dysplasia ■ heart failure ■ right ventricle ■ sudden death ■ tachycardia.

*Às minhas avós, Delfina e Leonor, a quem  
devo muito daquilo que sou hoje!*

## Agradecimentos

Gostaria de apresentar os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram e que de alguma forma tornaram possível a realização deste trabalho. Nomeadamente:

Ao orientador desta tese, Dr. Francisco Luís, por toda a disponibilidade, compreensão e perseverança, demonstradas ao longo da execução deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde, principalmente ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco e Professor Doutor João Queiroz.

Aos meus queridos amigos, especialmente à Matilde pela sua ajuda e permanente presença, mesmo nos momentos difíceis e ao Hugo que foi incansável e por todo o apoio que me dispensou.

A toda a minha querida e inigualável família, que prezo a sorte de a ter. Uma palavra de apreço ao Rafael, pela sua constante disponibilidade e conselhos fundamentais a este trabalho, e à tia Leonor que sempre na retaguarda, é uma presença inefável e constante, sempre com um telefonema na hora certa.

Ao meu Ricardo, pelo companheirismo, dedicação e paciência, mas fundamentalmente por todo o apoio e carinho que sempre me dedica.

Por último, mas nunca menos importante, agradeço àqueles que me são mais queridos e importantes, os meus pais, São e Carlos, e o meu irmão, Carlinhos, com quem posso contar sempre e de quem tenho e terei todo o apoio.

A todos, o meu muito Obrigada!

## **Siglas / Abreviaturas**

Ad	Autossómico Dominante
AD	Aurícula Direita
AE	Aurícula Esquerda
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AR	Autossómico Recessivo
CAVD	Cardiomiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito
CID	Cardioversor Implantável Desfibrilhador
DAVD	Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito
ECD	Exames Complementares de Diagnóstico
ECG	Electrocardiograma
EF	Electrofisiológico
EO	Exame Objectivo
EV	Endovenosa
FC	Frequência Cardíaca
FV	Fibrilhação Ventricular
MS	Morte Súbita
PA	Pressão Arterial
RM	Ressonância Magnética
SAP	Serviço de Atendimento Permanente
SU	Serviço de Urgência
TV	Taquicardia Ventricular
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

## Índice

Introdução .....	1
Material e Métodos .....	2
Fundamentação Teórica .....	3
Epidemiologia .....	5
Características Anatomo-patológicas .....	6
Teorias Etiológicas .....	8
Clínica .....	10
Diagnóstico .....	11
Genética .....	14
Alterações Electrocardiográficas .....	15
Exames Complementares de Diagnóstico .....	18
Imagiologia das Alterações Morfofuncionais no Ventrículo Direito.....	18
Angiografia .....	19
Ecocardiograma .....	19
Ressonância Magnética (RM).....	22
Biópsia Endomiocárdica.....	24
Prognóstico .....	26
História Natural .....	26
A Estratificação do Risco .....	28
Insuficiência Cardíaca.....	30
Tratamento .....	30
Ablação por Cateter .....	33
Cardioversor Implantável Desfibrilhador .....	34
Caso Clínico .....	36
Discussão .....	42
Conclusões Finais .....	43
Bibliografia.....	47

## **Índice de Figuras e Tabelas**

Figura 1 – Secção transversal de um coração de um jovem.....	4
Figura 2 – Coração de doente do sexo masculino com DAVD.....	7
Figura 3 – Corte histológico de VD.....	8
Figura 4 – ECG de 12 derivações de portador de DAVD. ....	16
Figura 5 – Onda de épsilon assinalada pela seta.....	17
Figura 6 – Anatomia segmentar do VD. ....	20
Figura 7 – Ecocardiograma demonstrando as 4 cavidades. ....	21
Figura 8 – RM de rapariga de 22 anos com história de TV sustentada.....	23
Figura 9 – Estratégia de tratamento de DAVD. ....	32
Figura 10 – Radiografia torácica de paciente com CID. ....	34
Tabela 1- Critérios de Diagnóstico da DAVD .....	13
Tabela 2 – Mutações associadas com DAVD. ....	14

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

“A delicadeza e a dignidade é o próprio coração que ensina e não um  
mestre de dança.”

Fiodor Dostoievski in "O Idiota"



## Introdução

Na convicção de que nunca haverá uma boa prática se não for precedida de uma boa teoria e que toda a teoria não é senão uma longa e sistemática curiosidade, foi esta mesma “curiosidade” que delimitou o objecto desta reflexão, na tentativa de compreender e explicar o tema proposto, para que num futuro próximo, melhor se possa controlar e diagnosticar.

Inicialmente, será de realçar que se trata de um estudo académico e como estudo e investigação, nunca poderá ser dado como finalizado. Como tal, é uma reflexão global e integrada sobre um tema de Cardiologia no âmbito das Ciências Básicas, verdadeiro motor do progresso da Ciência Médica. Com o conhecimento rigoroso dos mecanismos das doenças, esta revisão revela-se um instrumento de mais-valia para o desenvolvimento de novas terapêuticas e o alargamento do seu campo de utilização.

Nesta dissertação pretende-se descrever uma abordagem estruturada, apresentando um caso clínico com muitas das características típicas desta patologia, destacando as formas de a diagnosticar e seus respectivos Exames Complementares de Diagnóstico (ECD). Serão também focadas as opções terapêuticas actualmente disponíveis, reforçando a necessidade da detecção precoce de um diagnóstico para prevenção desta doença evolutiva e sua sintomatologia.

Assim, tendo em conta tratar-se de uma área de extremo interesse no âmbito da Cardiologia, com esta dissertação propõe-se contribuir para o enriquecimento do conhecimento actual sobre a Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito (DAVD).

Por ser uma patologia dotada de algumas particularidades enigmáticas e de uma clínica tão ambígua e obscura, considerou-se uma abordagem pertinente, na medida em que ainda é pouco relatada na prática clínica.

Como tal, e por se apresentar de uma forma tão brusca, como a morte súbita (MS), e principalmente por ser frequente em pacientes jovens, é de extrema importância o conhecimento e o aprofundamento desta patologia, para se poder prevenir, diagnosticar e tratar.

## **Material e Métodos**

Para a realização desta tese de mestrado, a investigação foi baseada em bibliografia especializada na área de Cardiologia, nomeadamente livros de Cardiomiopatias, revistas e artigos diversos, em suporte impresso e digital (online).

Como complemento, foram utilizados os motores de busca “google” e “scholar.google” pesquisando-se artigos a partir de 2000, limitados a três línguas: Português, Espanhol e Inglês, tendo-se obtido nesta última, o maior número de resultados.

Posteriormente, procedeu-se à escolha do respectivo Caso Clínico, tendo em conta as características típicas da patologia em questão, no contexto dos dados e do material disponível no Arquivo do Hospital Sousa Martins. De seguida procedeu-se à realização da história clínica, o que permitiu a fundamentação da discussão.

## Fundamentação Teórica

O termo “displasia”, de origem Grega, que significa anormalidade do desenvolvimento, no contexto desta tese, define uma doença congénita causada por uma anomalia cardíaca no desenvolvimento do ventrículo direito.

Esta patologia foi descrita pela primeira vez por Dalla Volta em 1961, posteriormente caracterizada por Fontaine em 1977, e por fim definida com a publicação da primeira série de 24 casos pelo mesmo grupo em 1982 (<http://www.svncardio.org/svncardio/html17/03/08>).

Com base no seu carácter progressivo, a DAVD foi incluída no quadro das cardiomiopatias, na recente classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde em conjunto com a Sociedade Internacional e Federação de Cardiologia. Por se tratar de uma alteração estrutural do músculo cardíaco (figura1), caracterizada por uma substituição das células miocárdicas por tecido fibroso e gorduroso e de etiologia ainda desconhecida, algumas formas são também distinguidas como Cardiomiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito (CAVD) (McKenna *et al*, 1994 e Pinamonti *et al*, 2000).

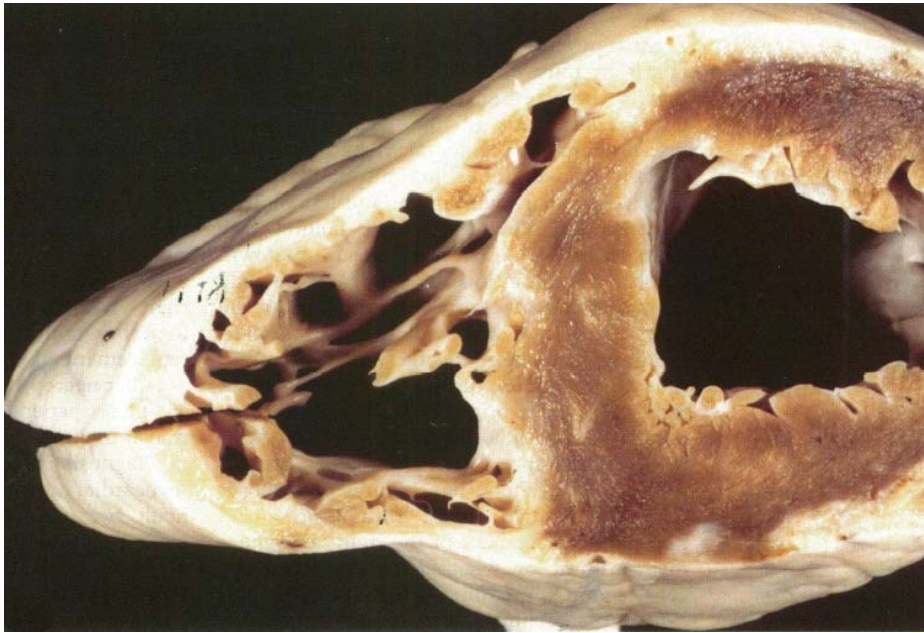


Figura 1 – Secção transversal de um coração de um jovem com 29 anos que teve morte súbita, evidenciando a parede do ventrículo esquerdo e septo livres, e a infiltração pronunciada do ventrículo direito por tecido adiposo (Fonte: Mckenna *et al*, 1994).

A DAVD é uma cardiomiopatia hereditária caracterizada por disfunção ventricular direita e arritmias ventriculares. Anatomo-patologicamente, é caracterizada por atrofia dos miócitos devido à infiltração de tecido fibro-adiposo no VD, o que leva à diminuição da espessura da parede e, como tal, à dilatação da câmara cardíaca (Pinamonti *et al*, 2000 e Dalal *et al*, 2005).

O quadro clínico típico está relacionado com palpitações, taquicardia e arritmias ventriculares. Por vezes, morte súbita cardíaca pode ser a única manifestação da doença (Marcus & Towbin, 2006).

Esta patologia pode ser localizada ou disseminada, com envolvimento biventricular em alguns casos (Pinamonti *et al*, 2000).

A DAVD constitui a segunda principal causa de morte súbita em jovens, depois da miocardiopatia hipertrófica (<http://www.genetest.org> 24/04/08).

## ***Epidemiologia***

A DAVD manifesta-se, fundamentalmente, na adolescência ou na idade adulta e afecta mais frequentemente o sexo masculino. A prevalência varia amplamente segundo as séries descritas, provavelmente reflectindo uma distribuição geográfica muito heterogénea.

Em Venetto (Itália), estima-se uma prevalência de 1 caso por 1.000 ou 10.000 pessoas (Esteban *et al*, 2002). Corrado *et al*, determinaram que a DAVD pode ser causa de 20% das MS em adultos jovens e é a causa mais frequente de MS em atletas Italianos.

Nos Estados Unidos da América, a DAVD representa cerca de 5% das MS em menores de 65 anos e é causa de 3 a 4% de MS em atletas. Pode ser uma causa frequente de mortes peri-operatórias em pacientes sem evidência de cardiopatia estrutural prévia. Em Espanha, é causa frequente de MS em indivíduos jovens do sexo masculino (Esteban *et al*, 2002).

Virmani *et al*, em 1982, foram os primeiros a destacar que a MS pode ser a primeira e única manifestação da DAVD, apresentando 3 casos de jovens que faleceram subitamente durante uma actividade física intensa, sem sintomatologia clínica prévia.

Num estudo Espanhol realizado em 1999 por Aguilera *et al*, foram diagnosticados 21 casos de cardiomiopatia arritmogénica, que representaram 0,62% do total dos casos de MS estudada pelo Instituto de Toxicologia de

Madrid entre 1991 e 1997. Dezoito destes casos estavam dentro do grupo de 264 casos de MS em menores de 35 anos, representando 6,8%. Estes corresponderam a 20 homens e 1 mulher, com idades compreendidas entre os 10 e 42 anos (idade média de  $24,5 \pm 9,37$  anos). Onze faleceram durante a prática de desporto e 8 tinham apresentado sintomas relacionados com o exercício. Só em dois casos existiam antecedentes de MS na família e apenas um caso tinha sido diagnosticado em vida. Existia compromisso biventricular em 13 casos; e só do VD em 4 casos.

### ***Características Anatomo-patológicas***

A característica patológica mais evidente da DAVD é a perda difusa de tecido miocárdico segmentar do VD e a sua substituição por tecido fibro-gorduroso (figura 2). Em quase 50% dos casos, na necrópsia transmural, há presença de dilatações aneurismais “em contas” localizadas no ápex, infundíbulo e área sub-tricúspide, constituindo assim, o denominado "triângulo da displasia" (Corrado *et al*, 2000).



Figura 2 – Coração de doente do sexo masculino com DAVD, que teve morte súbita aos 25 anos. Visualizam-se as câmaras cardíacas, evidenciando-se a presença de tecido adiposo através do infundíbulo translúcido (Fonte: Corrado *et al*, 2000).

Uma onda de progressão do processo patológico ocorre a partir do subepicárdio para o endocárdio, estando assim confinada ao interior subendocárdico do miocárdio residual e às camadas de trabéculas do VD, onde ilhas de miócitos sobreviventes estão espalhadas ao longo de todo o tecido fibro-adiposo (figura 3) (Mckenna *et al*, 1994).

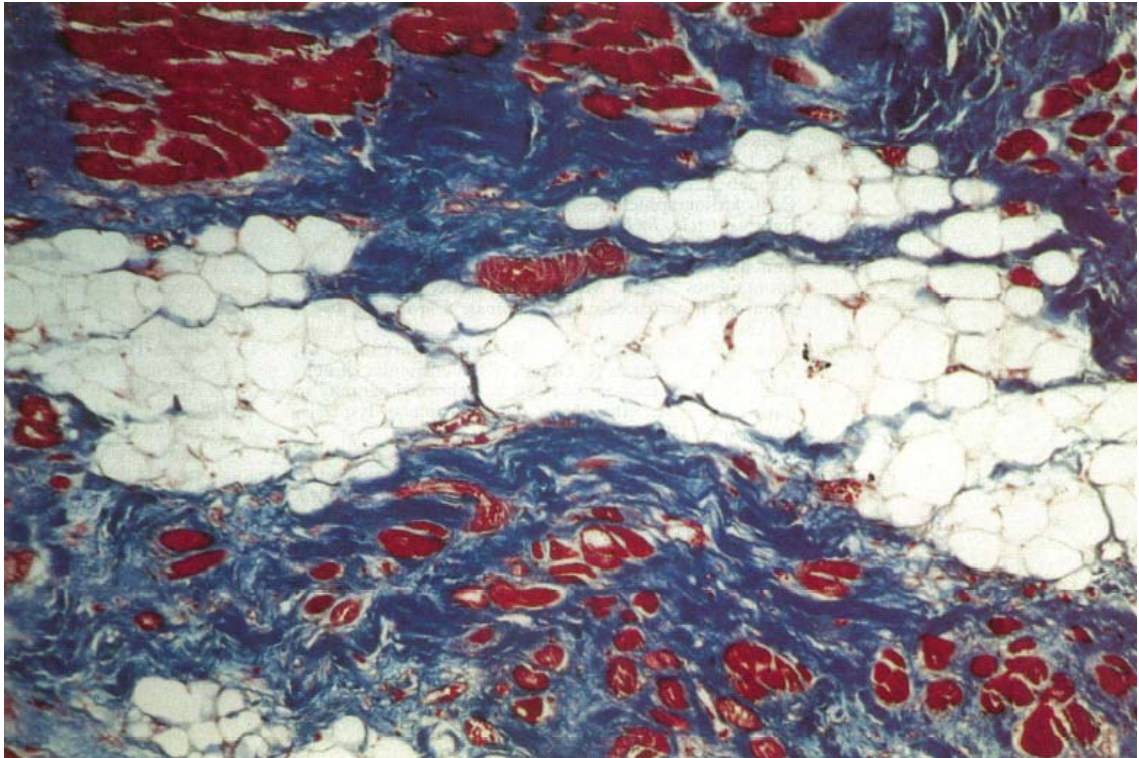


Figura 3 – Corte histológico de VD, mostrando infiltração por tecido fibro-adiposo (Fonte: Mckenna *et al*, 1994).

### ***Teorias Etiológicas***

Algumas têm sido as hipóteses desenvolvidas para explicar a etiologia e a patogénese da DAVD. Contudo, observações clínicas e patológicas favorecem o conceito de um processo degenerativo (atrofia ou distrofia), causado por morte celular progressiva. Estudos recentes revelaram que a apoptose (morte celular programada) parece desempenhar um papel importante, e Mallat *et al* em 1996 observaram este processo no VD de pacientes com DAVD. Além disso, James *et al* (1996) demonstraram a presença de apoptose massiva ao nível do VD e no sistema condutor numa criança com doença de Uhl (cardiomiopatia dilatada do ventrículo direito) (Pinamonti *et al*, 2000).

Muitos factores associados à falência miocárdica (citoquinas, oxidantes, óxido nítrico, factores de crescimento), podem estimular a apoptose numa variedade de células, incluindo os miócitos cardíacos (Pinamonti *et al*, 2000).

A existência de formas familiares desta patologia levou à pesquisa de um possível mecanismo genético (Mckenna *et al*, 1994). Segundo estes autores, a doença poderia, então, ser consequência de um distúrbio do desenvolvimento do miocárdio, já presente no embrião, secundária a algum factor genético.

A apresentação clínica sugere ocorrência familiar autossómica dominante (Ad), penetração variável e expressão fenotípica polimórfica. Um defeito genético foi recentemente mapeado no braço longo do cromossoma 14 (Rampazzo *et al*, 1994).

Segundo uma outra teoria, relevante em casos esporádicos, a DAVD seria consequência de uma transformação adquirida dos cardiomiócitos do VD, sob influência de um fenómeno inflamatório ou infeccioso prévio (miocardite / pericardite). Aqui, a hipótese de uma infecção viral é a mais plausível, agravada ou não por uma reacção auto-imune. Esta situação poderia, então, ser consequência de uma susceptibilidade genética (Corrado *et al*, 2000).

Esta última hipótese gera dificuldades para a realização de diagnóstico diferencial com a forma "fibrosa" de certas cardiomiopatias idiopáticas dilatadas. Uma patogénese miocárdica poderia explicar o comprometimento do ventrículo esquerdo (VE) e a existência de distúrbio do ritmo atrial (Corrado *et al*, 2000).

Um marcador miocárdico, geneticamente determinado, pode mostrar-se especialmente sensível a um agente infeccioso, podendo, neste caso,

evidenciar-se a presença de sinais de displasia e de miocardite (Pinamonti *et al*, 2000).

## **Clínica**

Duas variantes morfológicas de DAVD têm sido descritas. A variante “adiposa”, que é exclusivamente confinada ao VD, envolve predominantemente as regiões apical e infundibular. Caracteriza-se por parcial ou quase total substituição do miocárdio por tecido adiposo e sem desbaste da parede (4-5 mm) (Corrado *et al*, 2000).

Há evidências de degeneração do miocárdio e morte em cerca de metade dos casos, na ausência significativa de tecido fibroso e infiltrados inflamatórios. O VE e o septo interventricular são tipicamente poupados (Corrado *et al*, 2000).

Na variante “fibro-adiposa”, a infiltração adiposa está associada a uma significativa substituição para o tipo fibrose, com estreitamento da parede ventricular direita (<3 mm), dilatação aneurismal e infiltrados inflamatórios. Nestes casos, geralmente há envolvimento da parede diafragmática abaixo da parede posterior do folheto da válvula tricúspide. As estruturas menos afectadas são o VE e, ainda mais raramente, o septo ventricular (Corrado *et al*, 2000).

No exame clínico desta patologia, não existem sinais físicos específicos, e muitas vezes a severidade das anomalias estruturais contrasta com os imperceptíveis e subtis achados físicos. O desdobramento do 2º som cardíaco constitui um sinal físico característico mas que está pouco relatado. Este ocorre

presumivelmente como consequência da disfunção do VD (Corrado *et al*, 2000).

O ECG (electrocardiograma) revela anormalidades em 75% dos casos, tais como, a inversão da onda T, QRS de duração superior a 110ms e distúrbio de condução pelo ramo direito. Estas observações isoladas, não confirmam o diagnóstico, mas em indivíduos jovens com arritmias ventriculares podem ser um importante contributo diagnóstico (O'Donnell *et al*, 2002).

Não há sinais extracardíacos estudados na DAVD. A exceção é a doença de Naxos ([www.cardios.com.br/davd.htm](http://www.cardios.com.br/davd.htm) 27/03/08).

## **Diagnóstico**

As manifestações clínicas mais comuns na DAVD são:

-Arritmias ventriculares com bloqueio do ramo esquerdo;

-Alterações electrocardiográficas na despolarização / repolarização, localizadas principalmente a nível da região pré-cordial direita;

-E disfunções estruturais globais e / ou regionais no ventrículo direito (Corrado *et al*, 2000).

No entanto, pacientes com diagnóstico clínico de DAVD baseado nestes sinais típicos, representam apenas um extremo do espectro desta doença (McKenna *et al*, 1994 e Pinamonti *et al*, 2000).

Muitos destes casos não são reconhecidos porque ou são assintomáticos até à primeira manifestação cardíaca, ou são difíceis de diagnosticar através dos métodos convencionais não invasivos (McKenna *et al*, 1994).

No outro extremo do espectro, estão os doentes nos quais o diagnóstico de DAVD não foi reconhecido no início da sua sintomatologia. Nestes casos, a patologia apresentar-se-á, em anos posteriores, como insuficiência cardíaca congestiva, com ou sem arritmias ventriculares, levando a um diagnóstico incorrecto de cardiomiopatia dilatada (McKenna *et al*, 1994).

A importância de uma abordagem diagnóstica comum, levou à necessidade da criação de critérios diagnósticos definitivos. Estes são baseados na identificação de alterações estruturais, nomeadamente a substituição miocárdica por tecido fibro-adiposo no VD, irregularidades electrocárdiográficas, arritmias ventriculares e história familiar (McKenna *et al*, 1994).

Assim, foram propostas guidelines (McKenna *et al*, 1994) para o diagnóstico de DAVD (tabela1). Este seria estabelecido na presença de:

- Dois critérios *major*

ou

-Um critério *major* mais dois critérios *minor*

ou

-Quatro critérios *minor*

Estas *guidelines* representam um marco importante na padronização dos critérios mínimos para este diagnóstico. Reconheceu-se não existir nenhum exame, que isolado, possa ser diagnóstico de DAVD. Esta combinação de critérios *major* e *minor*, não foi avaliada prospectivamente, uma vez que não existem protocolos preparados para a representação gráfica do VD observado na ecocardiografia, angiografia, ou ressonância magnética. A interpretação das

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

anormalidades observadas nestas modalidades imagiológicas é em grande parte subjectiva, e requer uma técnica considerável de interpretação e de especialização (Marcus *et al*, 2003).

Tabela 1- Critérios de Diagnóstico da DAVD (Fonte: <http://www.content.onlinejacc.org> 27/01/08).

Disfunção global e/ou regional e alterações estruturais*
Maiores
Dilatação severa e redução da FE do VD com nenhum (ou discreto) comprometimento do VE.
Aneurismas localizados no VD.
Dilatação severa do VD.
Menor
Dilatação global discreta ou redução da FE do VD com VE normal.
Característica do tecido parietal
Maior
Substituição fibrogordurosa do tecido miocárdico na biópsia endomiocárdica.
Anormalidades da repolarização
Menor
Ondas T invertidas nas derivações precordiais direitas ( $V_2$ e $V_3$ , paciente com idade >12 anos e na ausência de BRD).
Anormalidades da despolarização e da condução
Maior
Ondas épsilon ou prolongamento localizado do QRS (>110ms) em derivações precordiais direitas ( $V_2$ - $V_3$ ).
Menor
Potenciais tardios (ECGAR).
Arritmias
Menores
Taquicardia ventricular com morfologia tipo BRE (sustentada ou não sustentada) (ECG, Holter e teste ergométrico).
Ectopias ventriculares frequentes (>1000/24h) (Holter).
História familiar
Maior
Doença familiar confirmada através de cirurgia ou necropsia
Menores
História familiar de morte súbita em jovens (<35 anos) com suspeita clínica de DAVD.
História familiar (diagnóstico clínico baseado no presente critério).
Detectado ao ecocardiograma, ventriculografia, ressonância nuclear magnética ou ventriculografia radiossotópica. FE- fração de ejeção; VD- ventrículo direito; VE- ventrículo esquerdo; ECGAR- eletrocardiograma de alta resolução; BRD- bloqueio de ramo direito; BRE- bloqueio de ramo esquerdo; DAVD- displasia arritmogénica de ventrículo direito. Adaptado de McKenna e col <sup>41</sup> .

## Genética

A presença de antecedentes familiares tem sido demonstrada em cerca de 50% dos casos de DAVD, com um padrão hereditário autossómico dominante (Ad) (Corrado *et al*, 2000, McKenna *et al*, 1994, O'Donnell *et al*, 2002 e Esteban *et al*, 2002).

Os genes envolvidos e os defeitos moleculares causadores desta doença ainda são desconhecidos. Contudo, foram recentemente identificados nove *loci* associados com DAVD (tabela 2). Na actualidade existem mutações em três genes relacionadas casualmente com esta patologia (Esteban *et al*, 2002 e Corrado *et al*, 2000).

DAVD1	(Ad) mapeado no braço longo do cromossoma 14	14q23-q24 Rampazzo <i>et al</i> , 1994
DAVD2	(Ad) mapeado no braço longo do cromossoma 1	1q42-q43 Rampazzo <i>et al</i> , 1995
DAVD3	(Ad) mapeado no braço longo do cromossoma 14	14q12-q22 Severini <i>et al</i> , 1996
DAVD4	(Ad) mapeado no braço longo do cromossoma 2	2q32.1-q32.3 Rampazzo <i>et al</i> , 1997
DAVD5	(Ad) mapeado no braço curto do cromossoma 3	3p23 Ahamad <i>et al</i> , 1998
DAVD6	(Ad) mapeado no braço curto do cromossoma 10	10p12-p14 Li D <i>et al</i> , 2000
DAVD7	(Ad) mapeado no braço longo do cromossoma 10	10q22 Melberg <i>et al</i> , 1999
DAVD8	(Ad) mapeado no braço curto do cromossoma 6	6p24 Rampazzo <i>et al</i> , 2002
NAXOS	(AR) mapeado no braço longo do cromossoma 17	17q21 Coonar <i>et al</i> , 1998
Síndrome de Carvajal	(AR) mapeado no braço curto do cromossoma 6	6p24 Norgett <i>et al</i> , 2000

Tabela 2 – Mutações associadas com DAVD (Adaptado: Esteban *et al*, 2002).

Tem sido estudada uma das variantes autossómica recessiva (AR) da DAVD que está associada com queratose palmoplantar e cabelo áspero,

caracterizando a denominada Doença de Naxos, mapeada no cromossoma17 e com elevada incidência em pacientes na ilha de Naxos, na Grécia ([www.cardios.com.br/davd.htm](http://www.cardios.com.br/davd.htm) 27/03/08).

Genes codificadores de actina e queratina foram considerados como potenciais candidatos para a variante dominante e recessiva da DAVD, respectivamente (Esteban *et al*, 2002).

Segundo Corrado *et al* (2000), cerca de 50% das famílias com DAVD submetidas a exames clínicos e de rastreio genético, não mostrou qualquer ligação com os cromossomas estudados. Este facto comprova que a heterogeneidade genética pode ser postulada.

Embora o diagnóstico pré-clínico de DAVD, por caracterização de ADN, seja garantido, testes genéticos para avaliação destes pacientes não estão disponíveis de momento (Corrado *et al*, 2000).

### **Alterações Electrocardiográficas**

Estima-se que entre 75% a 90% dos pacientes com DAVD são detectadas alterações electrocardiográficas (Corrado *et al*, 2000 e O'Donnell *et al*, 2002).

A irregularidade mais comum consiste na inversão da onda T na derivação pré-cordial, o que conduz à exploração do VD (V1 - V3) (figura 4). Esta inversão de ondas T é muitas vezes associada a uma ligeira elevação segmento ST ( $<0,1$  mV) (O'Donnell *et al*, 2002).

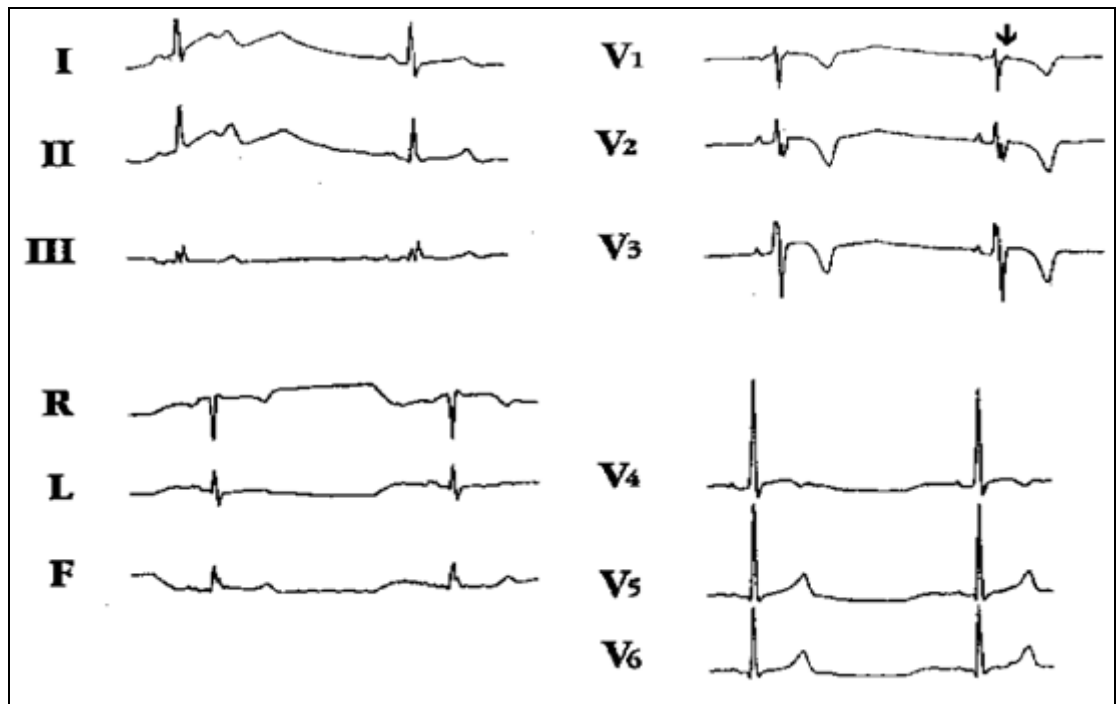


Figura 4 – ECG de 12 derivações de portador de DAVID. Observa-se a presença de inversão da onda T em pré-cordiais direita, QRS de duração > 110ms e distúrbio de condução pelo ramo direito. Presença de onda épsilon na porção final do QRS da derivação V<sub>1</sub>. (Fonte: <http://www.ecglibrary.com> 15/03/08).

Contudo, estas mudanças na repolarização não são específicas e são consideradas apenas critérios “minor” de diagnóstico. Isto, porque podem traduzir uma variante do normal em mulheres e nas crianças menores de 12 anos, ou podem ser secundárias a um bloqueio do ramo direito, quer isoladamente, quer perante uma doença cardíaca congénita responsável por uma sobrecarga do VD (McKenna *et al*, 1994).

O amplo espectro de anormalidades no ECG reflecte o atraso na activação ventricular direita, incluindo o bloqueio completo ou incompleto do ramo direito; o prolongamento da duração do QRS pré-cordial direito, e pós-excitação de ondas de épsilon, ou seja, potenciais de pequena amplitude ocorridos após o complexo QRS no início do segmento ST (figura 5). A correlação entre o ECG de superfície e o mapeamento epicárdico, tem demonstrado que estas alterações reflectem um ECG com defeito no miocárdio intraventricular, e não no sistema de condução especializada (O'Donnell *et al*, 2002).

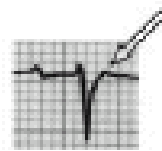


Figura 5 – Onda de épsilon assinalada pela seta (Fonte: Nasir *et al*, 2004).

Tanto o prolongamento do QRS pré-cordial direito, como as ondas de épsilon, são considerados importantes critérios de diagnóstico. A localização prolongada de mais de 110 milisegundos do complexo QRS é um sinal diagnóstico relativamente sensível e específico; está primeiramente relacionado com a dispersão QT através das 12 derivações, que tem sido relacionado com o risco de MS (Corrado *et al*, 2000).

A onda de épsilon é raramente encontrada no ECG standard, mas pode ser detectada em mais de 30% dos pacientes com DAVD no ECG de alta resolução. Os potenciais tardios são fragmentados em potenciais de baixa amplitude na porção terminal do complexo QRS. Estes reflectem áreas de

atraso de condução intraventricular, que podem predispor a ocorrência de arritmias ventriculares (Dalal *et al*, 2005).

O substrato subjacente é composto pelas ilhas de miócitos sobreviventes, intercaladas com tecido fibroso e gorduroso, correspondendo à fragmentação eléctrica da activação do miocárdio ventricular (Corrado *et al*, 2000 e Dalal *et al*, 2005).

Na DAVD, os potenciais tardios não são específicos das reentradas e arritmias ventriculares, estes estão correlacionados com a extensão da zona ventricular direita envolvida e com a progressão da doença ao longo do tempo (Nasir *et al*, 2004).

Recentemente, a relação entre os potenciais tardios, a quantidade de substituição do tipo fibroso, e o grau de disfunção ventricular direita tem sido relatada. Anormalidades menos comuns no ECG correspondem à presença de ondas P superiores a 2,5 mV de amplitude, baixa voltagem do complexo QRS (Corrado *et al*, 2000).

## ***Exames Complementares de Diagnóstico***

### **Imagiologia das Alterações Morfofuncionais no Ventrículo Direito**

A demonstração das alterações morfofuncionais no VD por ecocardiografia, angiografia e ressonância magnética são um importante critério para diagnosticar DAVD (Corrado *et al*, 2000).

Todas as imagens técnicas estão associadas com limitações importantes na precisão diagnóstica para detectar mudanças no VD (McKenna *et al*, 1994).

## Angiografia

A **angiografia** é um método de imagem bastante atractivo para o diagnóstico da DAVD. Provas angiográficas acinéticas ou discinéticas de saliências localizadas nas regiões infundibular, apical, e subtricúspide tem uma alta especificidade diagnóstica (mais de 90%) (Corrado *et al*, 2000).

Grandes áreas de acinésia com uma dilatação irregular e de aspecto "mamilado", envolvendo na maior parte das vezes a parede inferior do VD, são também significativamente associadas ao diagnóstico de DAVD. No entanto, existe uma considerável variabilidade inter-observadores, no que respeita à avaliação visual da parede do VD (Corrado *et al*, 2000).

A **angiografia por radionuclídeos** é também uma técnica imagiológica rigorosa e não-invasiva, para detecção global de disfunção ventricular direita e anormalidades regionais da parede; o seu diagnóstico em concordância com a angiografia ventricular direita é quase 90% (Corrado *et al*, 2000 e Pinamonti *et al*, 2000).

## Ecocardiograma

O **ecocardiograma** é um método não invasivo e, constituindo uma técnica amplamente utilizada, representa a primeira abordagem na avaliação de pacientes com suspeita de DAVD ou para despiste familiar (Yoerger *et al*, 2005). A figura 6 resume a anatomia segmentar do VD em diferentes planos ecocardiográficos.

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

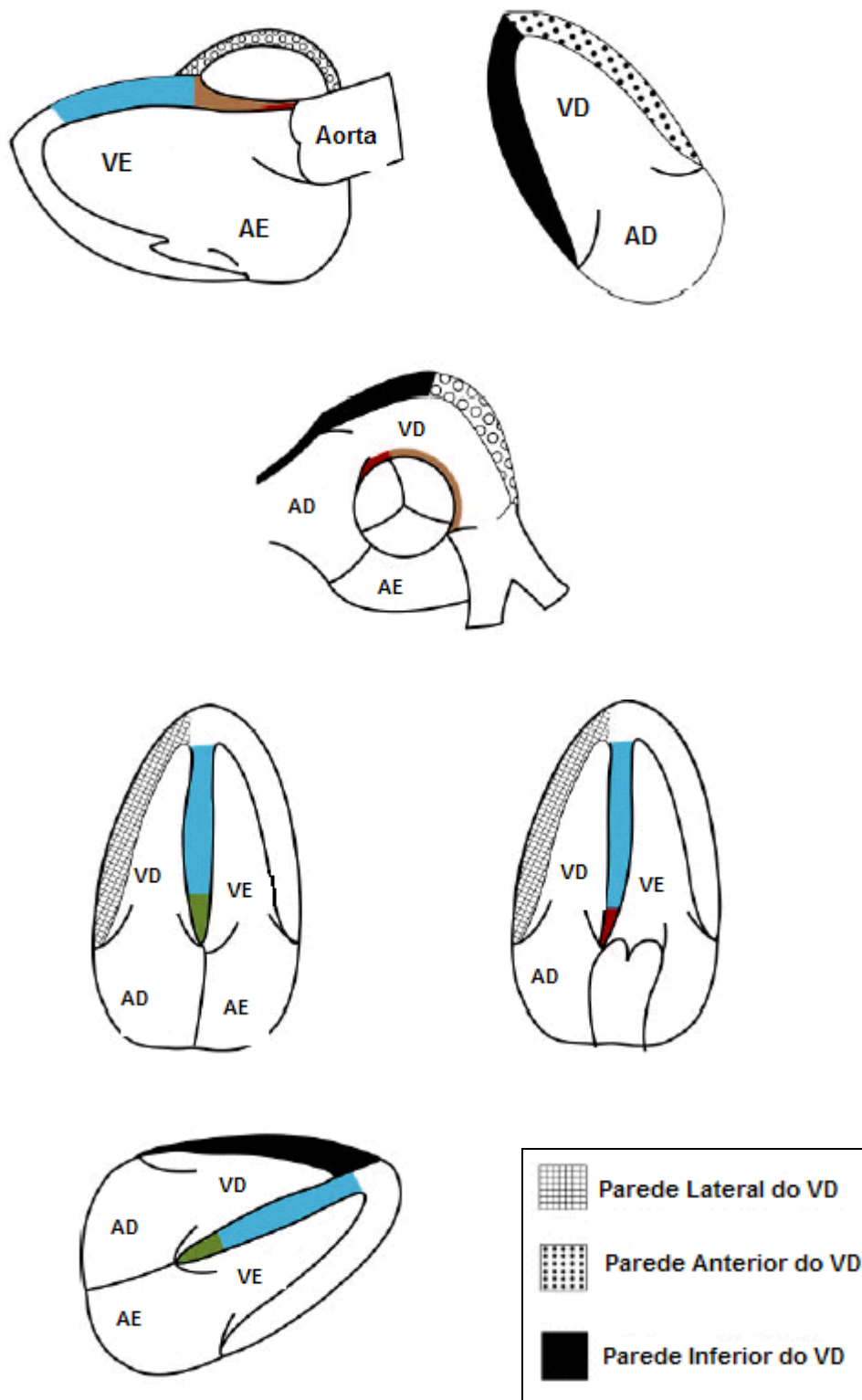


Figura 6 – Anatomia segmentar do VD, representando diferentes planos ecocardiográficos. As áreas a cores representam as diferentes sub-divisões do septo interventricular (Adaptado: Haddad *et al*, 2008).

A ecocardiografia (figura 7) permite a realização de exames seriados destinados a avaliar a progressão da doença, e o *follow-up* destes pacientes. Além disso, a ecocardiografia é a técnica de eleição para a realização de diagnóstico diferencial de DAVD, excluindo facilmente outras patologias deste foro, como a anomalia de Ebstein e defeitos septais, por exemplo (Yoerger *et al*, 2005).

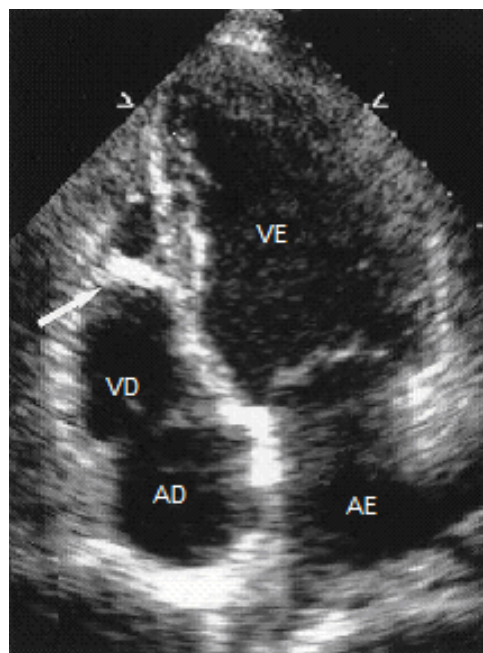


Figura 7 – Ecocardiograma demonstrando as 4 cavidades, evidencia-se a espessura da parede – zona hiperecogénica assinalada pela seta (Adaptado: Yoerger *et al*, 2005).

Por vezes, mais que uma avaliação visual da parede e das anomalias estruturais, uma avaliação ecocardiográfica quantitativa do VD, incluindo nomeadamente as dimensões da cavidade, as medições diastólicas, a

espessura da parede, o volume, e de função, é obrigatória, a fim de melhorar a acuidade diagnóstica (Corrado *et al*, 2000).

Na presença de características ecográficas típicas, a realização de angiografia de contraste ou RM pode ser evitada; se forem considerados “borderlines” ou achados aparentemente normais em pacientes com suspeita de doença, exige-se a continuação da realização de ECD (Corrado *et al*, 2000).

### **Ressonância Magnética (RM)**

A **RM** é usualmente considerada *gold standard* para o diagnóstico de DAVD. Isto porque, além de ser um método não invasivo, tem a capacidade exclusiva de caracterizar especificamente os tecidos, pois permite a sua diferenciação. A sua crescente utilização no diagnóstico desta patologia é baseada na sua excelente demonstração morfológica e funcional do VD (Tandri *et al*, 2006 e Haddad *et al*, 2008).

Estudos recentes puseram em evidência o papel da RM na caracterização tecidual, através da demonstração da infiltração característica de fibrose e gordura. O aumento da utilização da RM na DAVD baseia-se na premissa de que as respectivas conclusões são fiáveis e reproduzíveis (Tandri *et al*, 2006).

Por outro lado, estudos análogos (Corrado *et al*, 2000) têm demonstrado várias limitações e um elevado grau de variabilidade inter-observador na RM, principalmente no que respeita à avaliação da parede sujeita a desbaste e deposição de gordura, que constituem as mudanças estruturais mais características (figura 8).



Figura 8 – RM de rapariga de 22 anos com história de TV sustentada, mostrando dilatação do VD (Fonte: Corrado *et al*, 2000).

A parede livre do VD é de apenas 4-5 mm de espessura e a ocorrência de artefactos pode, inúmeras vezes, resultar na insuficiente qualidade/resolução espectral, para quantificar a espessura das paredes do VD com precisão (Corrado *et al*, 2000).

A presença normal de gordura epicárdica e pericárdica também dificulta a identificação da verdadeira gordura intramiocárdica (Tandri *et al*, 2006).

Algumas áreas, como a região subtricúspide, não são facilmente distinguidas a partir do sulco atrioventricular, uma vez que este é bastante rico em gordura (Tandri *et al*, 2006).

Recentemente, tem-se vindo a assistir à ênfase dos métodos funcionais, como por exemplo, a estimativa do volume ventricular direito através de Cine-

RM. Esta abordagem permite a avaliação precisa da parede do VD, resolução de anomalias e áreas focais de dilatação com ou sem discinésia (Corrado *et al*, 2000).

Assim, apesar da RM ser uma técnica promissora (não só para delinear a anatomia e função do VD, como também para determinar as características da composição da parede do ventrículo), a sua sensibilidade e especificidade diagnóstica ainda necessitam ser definidas, uma vez que a qualidade das imagens detectadas é, actualmente, em grande parte sujeita a interpretação individual.

O diagnóstico da DAVD, nas suas fases iniciais ou nas suas variantes ocultas, continua a ser um desafio clínico mesmo com todas as técnicas de imagem. Embora estas pareçam ser rigorosas na detecção de anomalias estruturais e funcionais do VD, nas formas de DAVD ostensivas, são menos sensíveis na detecção de lesões subtis (Corrado *et al*, 2000).

## **Biópsia Endomiocárdica**

Um diagnóstico definitivo de DAVD invoca a demonstração histológica de plena substituição do miocárdio ventricular direito por tecido adiposo ou fibro-adiposo em tecido autopsiado (McKenna *et al*, 1994).

A **biópsia endomiocárdica** transvenosa tem potencial para uma demonstração "in vivo" da substituição típica do tecido muscular do VD por tecido fibro-adiposo. Assim, tem capacidade para aumentar a precisão diagnóstica de DAVD, mesmo sendo dotada de várias limitações diagnósticas (Corrado *et al*, 2000).

A sensibilidade da biópsia endomiocárdica é baixa. Este facto, deve-se não só à natureza das lesões segmentares da DAVD, mas também porque as amostras são, por razões de segurança, geralmente obtidas a partir do septo, que é uma região frequentemente pouco envolvida pela doença (Corrado *et al*, 2000 e Chimenti *et al*, 2004).

Por outro lado, existe alguma dificuldade em diferenciar a DAVD de outras causas de infiltração de matéria gorda no miocárdio do VD. Em indivíduos sem outras patologias, especialmente quando se trata de idosos, há uma quantidade normal de tecido adiposo subepicardial, o que reflecte um processo fisiológico e progressivo de involução do VD (Corrado *et al*, 2000).

Existem condições patológicas que têm sido associadas à infiltração de gordura miocárdica. Estas, incluem o consumo crónico de álcool e miopatias hereditárias, como a distrofia muscular de Duchenne / Backer (Corrado *et al*, 2000).

Por outro lado, pode observar-se a presença de fibrose em muitas condições cardiomiopáticas e não-cardiomiopáticas. Por estas razões, foram desenvolvidos critérios histomorfométricos, a fim de reforçar a especificidade do diagnóstico histopatológico da DAVD por biópsia endomiocárdica (Corrado *et al*, 2000).

A percentagem de gordura superior a 3% e de tecido fibroso superior a 40%, com uma quantidade de miócitos inferior a 45%, foi considerada uma clara e importante “chave diagnóstica” para diferenciar DAVD de corações normais ou com cardiomiopatia dilatada (Corrado *et al*, 2000 e Esteban *et al*, 2002).

Embora a biópsia não constitua um exame rotineiramente recomendado, esta representa uma importante validação histológica de achados clínicos, podendo melhorar a precisão diagnóstica por exclusão de cardiomiopatia, miocardite, e outras condições patológicas tanto de causa idiopática, como específica.

## **Prognóstico**

### ***História Natural***

A história natural de DAVD é predominantemente relacionada com a instabilidade ventricular eléctrica, que pode precipitar arritmias cardíacas em qualquer momento, durante o curso da doença (Corrado *et al*, 2000).

Concomitantemente, há evidências clínicas e patológicas de que a DAVD é uma doença muscular cardíaca progressiva (Corrado *et al*, 2000).

O seguimento de dados de estudos clínicos a longo prazo, demonstraram que o VD se pode tornar cada vez mais difusamente envolvido com o tempo. Mais tarde, na história natural desta doença, o VE pode ser progressivamente afectado com subsequente falha biventricular (Hulot *et al*, 2004).

Recentemente, foi realizada uma investigação multifacetada para definir o perfil anatomo-clínico da DAVD, com especial referência à progressão da doença e ao envolvimento do VE (Corrado *et al*, 2000).

Examinaram-se 42 corações afectados, incluindo os removidos em transplante, correlacionando os achados patológicas com a história clínica de cada doente. O estudo demonstrou que, pelo menos neste subgrupo,

representando um espectro extremo da doença, a DAVD já não pode ser considerada como uma doença isolada do VD (Corrado *et al*, 2000).

O envolvimento macroscópico e/ou histológico do VE foi encontrado em 76% dos corações com DAVD; este foi dependente da idade e mais comum em pacientes com uma clínica antiga (Corrado *et al*, 2000).

As lesões no VE foram associadas a clínica de eventos arritmicos, cardiomegália severa, infiltrados inflamatórios, e insuficiência cardíaca (Corrado *et al*, 2000).

Actualmente, há pouca informação sobre os resultados clínicos de doentes com DAVD evidente e com arritmias ventriculares significativas, e ainda menos em membros familiares assintomáticos (Hulot *et al*, 2004).

Neste âmbito, podem-se considerar as seguintes fases clínico-patológicas:

- "Fase Oculta" – fase caracterizada por mudanças estruturais subtis no VD, com ou sem arritmias ventriculares “minor”; fase em que a ocorrência de MS, pode eventualmente ser a primeira manifestação da doença, principalmente em jovens durante desportos de alta competição ou exercício físico intenso.

- "Distúrbio eléctrico evidente" – caracterizada pela existência sintomática de arritmias ventriculares direita, que podem causar paragem cardíaca súbita e estão associadas a anomalias estruturais e funcionais do VD.

- "Insuficiência ventricular direita" – causada pela progressão da dilatação do VD, provocando disfunção ventricular direita global, com uma relativamente preservada função ventricular esquerda.

- Fase final de "fracasso da bomba biventricular" – causado pelo acentuado envolvimento do VE. Nesta fase, a DAVD simula uma cardiomiopatia biventricular dilatada, originando insuficiência cardíaca congestiva e suas complicações, tais como fibrilhação auricular e tromboembolismos (Corrado *et al*, 2000).

### **A Estratificação do Risco**

O plano terapêutico para esta patologia baseia-se na administração de anti-arrítmicos, com o principal objectivo de evitar a MS. Contudo, não existem estudos prospectivos e controlados de marcadores que possam prever a ocorrência de arritmias ventriculares potencialmente fatais (Hulot *et al*, 2004).

Foi estabelecido que a MS pode ser a primeira manifestação da doença, principalmente nos indivíduos jovens e atletas previamente assintomáticos (Corrado *et al*, 2000 e Hulot *et al*, 2004).

Assim, todos os pacientes identificados ou suspeitos estão em risco de MS, mesmo na ausência de sintomas ou de arritmias ventriculares (Corrado *et al*, 2000).

O maior desafio clínico não é tratar doentes que tiveram previamente uma arritmia ventricular maligna (prevenção secundária), mas sim, considerar o tratamento profilático em pacientes com ausência de sintomatologia ou naqueles em que a doença tenha sido um achado diagnóstico ou durante despiste familiar (prevenção primária) (Hulot *et al*, 2004).

Além disso, a DAVD é uma doença gradual e o risco de MS deste paciente é directamente proporcional à sua progressão no tempo (Corrado *et al*, 2000).

O perfil de risco que emerge da análise retrospectiva das séries clínicas e patológicas, incluindo casos fatais, caracteriza-se por tenra idade, actividade desportiva competitiva, antecedentes familiares de MS e/ou arritmias ventriculares, doença ventricular direita extensa, com fracção de ejeção reduzida e envolvimento ventricular esquerdo, síncope, e episódios de arritmias ventriculares complexas (Hulot *et al*, 2004).

A base do estudo clínico, para avaliação do risco de MS é constituída por estudo clínico de rotina detalhado, incluindo história clínica (principalmente abordando a história familiar e episódios de síncope anteriores), realização de ecocardiograma, de ECG, ECG de Holter e provas de esforço (Corrado *et al*, 2000).

Todos os pacientes afectados, sintomáticos ou assintomáticos, devem ser submetidos a esta primeira linha de avaliação, mesmo que o seu valor preditivo para a ocorrência posterior de arritmias ventriculares malignas pareça estar estabelecido (Corrado *et al*, 2000).

O estudo invasivo eletrofisiológico intracardíaco com estimulação ventricular programada deve ser reservado para os pacientes sintomáticos, com episódios de síncope em quem as avaliações não invasivas foram negativas. Devem também ser realizados em pacientes assintomáticos com antecedentes fortemente positivos, como história de MS prematura, taquicardia ventricular e diminuição da função ventricular. Os grandes objectivos do estudo electrofisiológico são:

- Avaliar o potencial arritmogénico da doença por indução de TV ou FV, por estimulação durante o protocolo básico ou após isoproterenol;

- Avaliar as consequências hemodinâmicas de TV mantida e sua facilidade em degenerar em FV;

- Determinar a susceptibilidade da TV aos fármacos ou ao pacemaker anti-taquicardia (overdrive), e assim decidir a terapêutica.

O valor do estudo eletrofisiológico da estratificação do risco de pacientes com DAVD permanece para ser validado por investigações prospectivas (Corrado *et al*, 2000).

### ***Insuficiência Cardíaca***

Em doentes nos quais a DAVD progrediu para uma disfunção sistólica severa do VD ou biventricular, com risco de complicações tromboembólicas, o tratamento consiste na terapêutica em curso para a insuficiência cardíaca (Corrado *et al*, 2000).

Em casos refractários de insuficiência cardíaca congestiva e em doentes sujeitos a tempestades arritmicas frequentes, o transplante cardíaco pode ser uma hipótese terapêutica a considerar.

## **Tratamento**

Uma vez que a avaliação do risco de MS em pacientes com DAVD ainda não está bem estabelecido, não existem orientações precisas para determinar quais são os pacientes que necessitam de tratamento e qual a melhor abordagem terapêutica.

As opções terapêuticas incluem  $\beta$ -bloqueadores, anti-arrítmicos, ablação por cateter, e CID. Actualmente, não está definida qual a melhor terapêutica entre as opções farmacológicas e não-farmacológicas para pacientes com

DAVD, devendo ter-se sempre em conta que a opção terapêutica destes doentes deve ser individualizada e as estratégias com base na experiência local dos diferentes centros (Corrado *et al*, 2000).

A terapêutica farmacológica é a primeira linha de escolha no tratamento destes doentes; desde que seja bem tolerada, e nos quais as arritmias ventriculares não constituam uma ameaça à vida. Este subgrupo de pacientes é geralmente tratado empiricamente com  $\beta$ -bloqueadores e anti-arrítmicos de classe I e III (Corrado *et al*, 2000).

Os dados disponíveis na bibliografia consultada, sugerem que a amiodarona e o sotalol (isoladamente ou em combinação com  $\beta$ -bloqueadores) constituem os fármacos mais eficazes com um risco pró-arrítmico relativamente baixo.

A avaliação da eficácia do tratamento com anti-arrítmicos pode ser baseada na melhoria da sintomatologia, apesar de uma abordagem de maior fiabilidade envolver a realização de Holter das 24 horas ou de prova de esforço, demonstrando a redução dos eventos arrítmicos (Corrado *et al*, 2000).

Nos doentes com TV sustentada ou FV, o tratamento com antiarrítmicos controlado por estimulação programada ventricular serial do fármaco é a estratégia mais efectiva, comprovada por ensaios terapêuticos, embora a sua capacidade de prevenir a MS não tenha sido comprovada (Corrado *et al*, 2000).

O tratamento não-farmacológico está reservado para os seguintes casos:

- Pacientes sujeitos a arritmias ventriculares com risco de vida;
- Pacientes cujo o tratamento farmacológico é ineficaz e não é aplicável, devido à sua incapacidade para reduzir a ocorrência de arritmias ventriculares durante o estudo electrofisiológico;



que permanecem indutíveis com os diferentes antiarrítmicos são tratados (não-farmacologicamente) por um CID. Em situações excepcionais, como nos casos em que a doença é localizada, o cateter para ablação da TV pode ser uma opção alternativa (Corrado *et al*, 2000).

Entre os doentes com TV não-indutível espontânea e hemodinamicamente bem tolerada podem ser tratados empiricamente com antiarrítmicos, que são posteriormente testados (Corrado *et al*, 2000).

### ***Ablação por Cateter***

Embora as taxas de sucesso sejam de 60% a 90% para casos relatados com ablação por cateter, as recorrências de TV são comuns (até 60% dos casos), podendo levar a MS. A natureza progressiva da doença subjacente que predispõe à ocorrência de novos focos arritmogénicos ao longo do tempo, pode explicar a discrepância entre as taxas de sucesso do acompanhamento de doentes agudos e crónicos (Corrado *et al*, 2000).

Taquicardias ventriculares recorrentes geralmente mostram uma morfologia diferente do QRS anteriormente suprimido. Deste modo, a Ablação por Cateter deve ser reservada para condições clínicas particulares, tais como as TV's incessantes e refractárias ao tratamento ou com recidivas frequentes mesmo após a implantação do desfibrilhador (Corrado *et al*, 2000).

As TV's hemodinamicamente estáveis e bem toleradas, que não são induzidas ou suprimidas pelo tratamento farmacológico, podem representar mais uma indicação; mas apenas nos casos em que as alterações cardiomiopáticas estiverem bem localizadas e a função ventricular direita ainda estiver preservada (Corrado *et al*, 2000).

### ***Cardioversor Implantável Desfibrilhador***

O CID (figura 10) é a protecção/salvaguarda mais efectiva contra as arritmias que possam causar MS. No entanto, o seu papel na evolução da história natural da DAVD, através da prevenção e da MS e não-súbita, precisa ser avaliado por um estudo prospectivo de uma grande série de pacientes (Corrado *et al*, 2000).

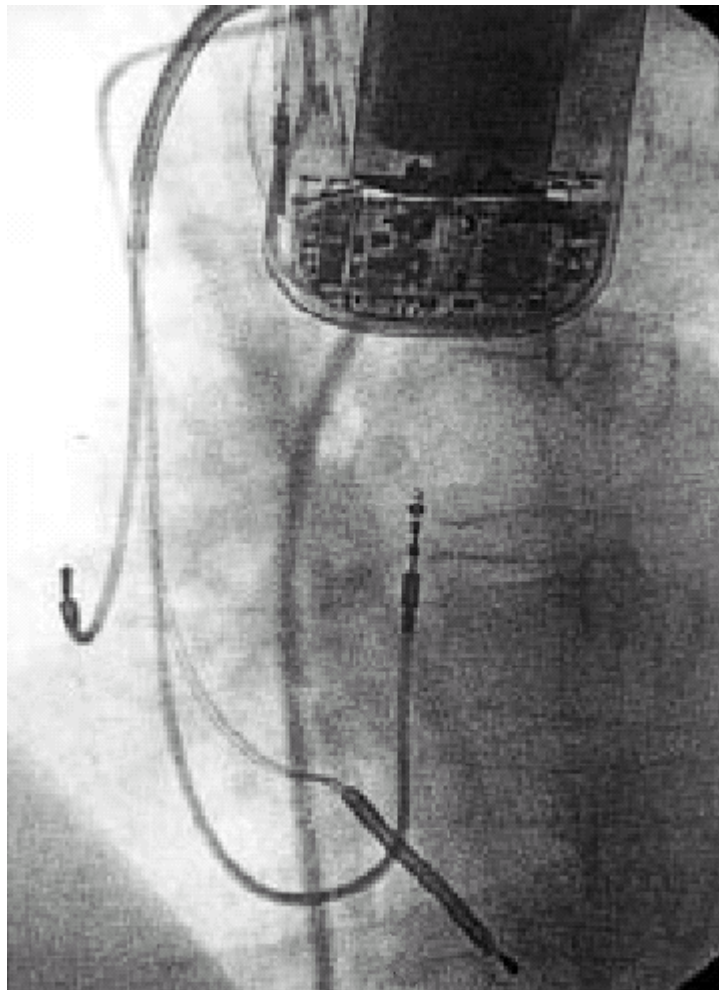


Figura 10 – Radiografia torácica de paciente com CID (Fonte: Corrado *et al*, 2000).

O desfibrilhador implantável é o tratamento de escolha em pacientes ressuscitados a partir de uma paragem cardíaca provocada por TV ou FV rápidas. Outras indicações incluem:

-Pacientes com TV sintomáticas não-indutíveis em estudo eletrofisiológico;

-Doentes nos quais o estudo eletrofisiológico guiado por fármacos é ineficaz ou está associada a efeitos secundários graves;

-Pacientes com envolvimento ventricular direito grave e com baixa tolerância à TV e pacientes com história de MS num familiar próximo (Roguin *et al*, 2004).

Embora o CID possa conferir um benefício para a sobrevivência em até 50% dos doentes com DAVD, existem potenciais complicações associadas à sua implantação, que estão relacionadas com as alterações patológicas da parede do VD. A parede livre, por ser muito fina, predispõe à perfuração do VD. A perda do miocárdio ventricular direito em substituição por tecido fibroso, aumenta a dificuldade na obtenção de ondas R com boa amplitude prejudicando a capacidade de “sensing” (Corrado *et al*, 2000 e Roguin *et al*, 2004).

## Caso Clínico

### Identificação

**Nome:** J. A. R. F.

**Data de Nascimento:** 17/07/1939

**Sexo:** Masculino

**Raça:** Caucasiana

**Naturalidade:** Figueira de Castelo Rodrigo – Guarda

**Residência:** Figueira de Castelo Rodrigo – Guarda

No dia 21 de Janeiro do ano 2000, este doente foi transferido do Centro de Saúde da Figueira de Castelo Rodrigo para o Hospital Sousa Martins (HSM) por queixas de palpitações, ansiedade e desconforto torácico. Ao exame objectivo (EO), apresentava uma Pressão Arterial (PA) =85/40 mmHg e taquicardia de 200 batimentos por minuto. Ficou internado no Serviço de Cardiologia deste hospital com o diagnóstico de taquicardia ventricular.

No que respeita a antecedentes patológicos, sabe-se que era um doente com um passado de vários meses de taquicardias ventriculares mantidas. Tinha já realizado várias tentativas de medicação antiarrítmica mais ou menos eficazes, tendo estabilizado com flecainida. Havia sido estudado no Porto, desde 1992, onde lhe diagnosticaram DAVD. Um Ecocardiograma existente no respectivo processo do arquivo do HSM, realizado no Hospital de São João em 1999 referia “marcada dilatação das cavidades direitas. VD muito trabeculado e

com alterações segmentares. Compromisso da função sistólica do VD. Função sistólica do VE conservada. Cavidades esquerdas de dimensões normais. Insuficiência tricúspide moderada PSAP-34mmHg (pressão sistólica da artéria pulmonar). Sem presença de derrame pericárdico e sem massas intracavitárias”.

Durante o internamento realizou terapêutica com sotalol 160 mg. Durante estes dias de internamento, por ter referido epigastralgias (com duração de vários dias), fez uma Endoscopia Digestiva Alta, cujos resultados revelaram gastrite superficial ligeira do antro, com motilidade normal; e presença de sinais cicatriciais de antiga úlcera bulbar, mas sem lesões activas no momento da realização (28/01/00).

Realizou também uma Ecografia Abdominal a 27/01/00 que revelou a existência de ansas intestinais distendidas e algum derrame peritoneal. Tinha antecedentes de hérnia inguinal bilateral, com frequentes ansas de encarceramento, que foram concordantes com as dores abdominais, pelo que foi encaminhado para a consulta de cirurgia. Por ter apresentado melhoria clínica teve alta no dia 30/01/00.

No dia 7 de Fevereiro de 2000, por proveniência da consulta externa, foi internado no serviço de Cirurgia no HSM com os seguintes diagnósticos: - hérnia inguinal bilateral indirecta, diverticulose do cólon descendente e DAVD. Foi operado, tendo-lhe sido realizada hernioplastia segundo técnica de Rutckow-Robbins, com prótese Bard Persix Plug. O pós-operatório decorreu sem quaisquer complicações e o doente teve alta clínica sem necessidade de medicação.

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

A 18 de Abril do mesmo ano, o doente foi internado na Unidade de Tratamento Intensivo para Coronários (UTIC), no Hospital de Santa Maria por ter tido uma pré-síncope no dia anterior (17/04/00). Dirigiu-se ao Serviço de Urgência (SU) onde se verificou apresentar TV monomorfa que foi convertida a ritmo sinusal com lidocaína endovenosa (EV).

Desde 1992 que o doente sabia ter doença arritmogénica – DAVD. Nessa altura, há referência no processo de que foi internado no Centro Hospitalar de Coimbra por episódio de síncope.

Fez estudo electrofisiológico, coronariografia e ventriculografia esquerda no Hospital de São João (Porto). Fez vários esquemas terapêuticos, que incluíram propafenona e amiodarona, mas que não revelaram melhoria clínica.

Foram necessárias inúmeras conversões electivas no HSM (área da sua residência). Desde 1996 que tinha passado a tomar sotalol 160mg a cada 12 horas, mas mesmo assim, o doente voltou a sentir palpitações rápidas e um episódio de pré-síncope.

Durante o internamento na UTIC do Hospital de Santa Maria, esteve sempre sem arritmias com 160mg de sotalol de 12 em 12 horas e captopril 25mg de 8 em 8 horas. Neste período de internamento, não ocorreram alterações laboratoriais, nem enzimáticas. O estudo ecocardiográfico mostrou a presença de dilatação do VD, com hipocinésia da parede livre do VD e a aurícula direita ligeiramente dilatada.

A 19 de Maio de 2000 deu entrada no SU do HSM com TV. Converteu a ritmo sinusal com choque eléctrico. Foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia (UCIC) do HSM para vigilância. No dia seguinte teve alta clínica.

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

No dia 10 de Junho do mesmo ano, repete-se novo episódio de TV com frequência cardíaca (FC) de 240 bpm. O paciente dá entrada no SU com queixas de suores frios e ansiedade, referindo dor no hemitórax esquerdo. Realizou cardioversão com 100 Joules, tendo convertido a ritmo sinusal. Por ter obtido melhoria e mantido ritmo sinusal, teve alta clínica no dia seguinte (11/06/00).

No dia 20 do mesmo mês, recorreu ao Serviço de Atendimento Permanente (SAP) de Figueira de castelo Rodrigo, com queixas de tonturas, sudorese e desconforto pré-cordial. Apresentava-se bradicárdico, com uma PA=106/79mmhg, um pulso de 46 bpm e com presença de edemas nos membros inferiores. Estava medicado com sotalol 160mg a cada 8 horas. No SAP fez 2 ampolas de atropina e O<sub>2</sub> a 1,5L/min. Pelo exposto, foi então transferido para o SU do HSM, onde ficou internado por bradicardia e hipotensão. Durante o internamento, realizou análises sanguíneas, ECG que revelou inversão da onda T e QRS alargado, e ecocardiograma. Este, demonstrou um VD de 6.8cm, o VE com má função global e insuficiência aórtica de grau II/III. Apresentava-se sem alterações tanto a nível bioquímico como hematológico. Teve alta clínica no dia seguinte (21/06/00).

Oito dias depois, (29/06/00) recorre novamente ao SU com queixas de mal estar e palpitações. Ao EO apresentava TV, com uma PA=86/60mmhg e uma sudorese intensa. Fez cardioversão eléctrica com 100Joules, tendo ficado em ritmo sinusal. Ficou internado na UCIC, tendo realizado terapêutica com sotalol (160mg de 12 em 12 horas), captopril (50mg de 8 em 8 horas) e bromazepan (1,5mg de 8 em 8 horas). A 4 de Julho de 2000 o doente foi transferido para o hospital São João no Porto.

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

Neste hospital, a 05/07/00 efectuou estudo electrofisiológico sob sotalol, tendo-se induzido TV monomórfica que degenerou em FV. Neste contexto foi decidido mudança de anti-arrítmico com início de amiodarona. No dia 13 do referente mês, sob amiodarona realizou novo estudo electrofisiológico, tendo-se induzido TV sustentada, lenta e bem tolerada. Foi decidido repetir estudo, posteriormente, com maior impregnação do fármaco.

Neste entretanto, o paciente foi transferido (a 14/07/00) para o HSM onde aguardaria o novo estudo. Na chegada à Guarda foi admitido no SU por apresentar TV que não convertia com verapamil. À realização de cardioversão de 50Joules converteu a ritmo sinusal. Ficou internado na UCIC onde fez mais duas TV's, que apenas reverteram com cardioversão eléctrica, de 50J e 200J respectivamente. Realizou terapêutica com amiodarona, captopril e oxazepam, tendo tido uma boa evolução clínica, tendo sido, novamente transferido (18/07/00) para o Hospital de São João.

Ficou então internado na Unidade Intermédia do Hospital de São João, onde se manteve assintomático e estável do ponto de vista eléctrico e hemodinâmico. Realizou ecocardiograma que foi compatível com o diagnóstico de DAVD. A 3 de Agosto do referente ano, realizou outro estudo electrofisiológico sob amiodarona 400mg/d, tendo-se induzido TV muito lenta e bem tolerada.

Por decisão do seu cardiologista assistente, foi decidido associar terapêutica com  $\beta$ -bloqueador à amiodarona. O doente manteve-se sempre assintomático, não tendo sido possível aumentar a dose, além dos 25mg de atenolol, por bradicardia sinusal marcada.

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

O doente teve alta clínica no dia 7 de Agosto de 2000 do hospital de São João, reorientado para a consulta de arritmologia deste mesmo hospital. Tendo obtido alta com a seguinte proposta terapêutica: correcção dos factores de risco, amiodarona 400mg/dL, trandolapril 2mg/dL, hidroclorotiazida+amiloride, atenolol 25mg/dL.

Durante cerca de dois anos o doente manteve-se bem do ponto de vista clínico e sem sintomatologia.

Passados dois anos, a 3 de Maio de 2002 veio ao SU por síncope enquanto conduzia, tendo originado um acidente de viação. Já no SU apresentou síncope acompanhada de convulsões, enquanto realizava Telerradiografia do tórax. Posteriormente, teve síncope com TV, sem pulso, e foi desfibrilhado a 200Joules com sucesso. Em seguida foi-lhe administrado lidocaína 60mg em bólus EV. Após 3 dias sem sintomatologia obteve alta clínica a 08/05/02.

Ainda no dia 20 do mesmo mês, recorreu novamente ao SU com queixas de mal estar súbito e tonturas. Ao EO apresentava a pele muito fria, com palidez e sudorese, estava com taquicardia e com PA não mensuráveis. Foi monitorizado, a TV passou a ritmo sinusal com cardioversão eléctrica de 100Joules, alternando com ritmo juncional com frequências entre 35 e 40 batimentos por minuto.

O doente foi então transferido para o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Segundo informação dos médicos que o trataram, o doente foi considerado candidato a transplante cardíaco o qual não chegou a efectuar porque teve morte súbita naquele hospital.

## Discussão

Tendo em conta que se trata de uma revisão de um processo clínico, e na impossibilidade de contacto com o doente, existem algumas lacunas nos respectivos dados que poderiam ser úteis para a discussão. No entanto, na tentativa de demonstrar um pouco do vasto espectro clínico da DAVD, foi este o caso seleccionado, por ser dotado de imensas ocorrências e muito “rico” do ponto de vista clínico.

Analisando criticamente o caso clínico exposto, pode afirmar-se que este doente possuía várias características clínicas compatíveis com DAVD. Nomeadamente, a sua fase assintomática durante décadas de vida; episódios repetidos de TV's, resistentes à terapêutica antiarrítmica; muitos episódios com queixas de palpitações; dilatação das cavidades direitas e VD trabeculado com alteração da sua função sistólica. No entanto, a idade de aparecimento das manifestações da doença não está dentro dos parâmetros típicos de DAVD.

Após o diagnóstico de DAVD, foi encaminhado para o Hospital de São João, no Porto. Teria sido importante ponderar a colocação de CID aliado à terapêutica farmacológica, ao invés da terapêutica farmacológica isolada.

Permaneceu apenas com terapêutica farmacológica antiarrítmica, e recorreu variadíssimas vezes ao SU, de diversos hospitais, ficando internado em diferentes serviços, cada qual agindo de acordo com sua experiência, não havendo nenhum procedimento uniforme de actuação.

De referir, que a moradia deste paciente se encontrava a 70 km do SU mais próximo, distância que muitas vezes percorreu, sob o risco de entrar em TV e degenerar em FV durante a viagem.

## **Conclusões Finais**

Quando se inicia um projecto, há que ter a convicção de que vale a pena concretizá-lo. É deste modo, que a ciência é dinâmica, progressiva e contínua, sempre receptiva a novas ideias, por mais ousadas, difíceis ou mesmo incoerentes que possam parecer. Estudar a Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito é um desafio dinâmico e progressivo, um pequeno contributo para o desenvolvimento dessa tão grande e abrangente área da medicina que é a cardiologia.

A DAVD é, portanto, uma miocardiopatia hereditária, caracterizada por disfunção ventricular direita e arritmias ventriculares. Em alguns casos, as arritmias ventriculares severas podem causar paragem cardíaca e morte súbita.

A DAVD é considerada, por muitos autores uma “nova” patologia porque foi descoberta em estudos recentes, e é dotada de muitos pontos que ainda não estão delimitados (<http://www.svncardio.org/svncardio/html17/03/08>).

Concluiu-se que a sua prevalência é variável, provavelmente por uma influência ambiental, geográfica ou genética.

Tendo em conta que a DAVD tipicamente se apresenta entre a segunda e a quarta décadas da vida, com palpitações, síncope, ou morte súbita, estes achados enfatizam a importância do rastreio em membros da família e também

alertam para o potencial de DAVD entre os pacientes com síncope (Dalal *et al*, 2005, Marcus & Towbin 2006 e Pinamonti *et al*, 2000).

Assim, postula-se que a DAVD é uma causa relativamente comum de MS entre os adolescentes e jovens adultos. Muitas vezes, é a primeira manifestação da doença, tornando-a uma patologia de difícil diagnóstico. O compromisso é mais frequente no miocárdio biventricular que exclusiva do VD.

De referir que apesar da sua gravidade, ainda persiste um determinado desconhecimento dos factores de risco que aceleram e determinam a sua evolução (<http://www.svncardio.org/svncardio/html>17/03/08).

Apesar da sua etiologia permanecer inconclusiva, existem três teorias propostas para explicar o infiltrado fibro-adiposo no miocárdio destes pacientes. Uma teoria é baseada na apoptose, a qual se dá precocemente e sem causa intrínseca e o infiltrado tecido-adiposo substitui-os. A segunda teoria refere-se ao facto de por informação genética errada, os miócitos se diferenciarem em tecido fibroso e adiposo. A terceira refere-se à inflamação pós-miocardite, onde há destruição dos miócitos e durante o processo de cicatrização há substituição deste por tecido adiposo e fibroso. Existem algumas evidências científicas para todas estas teorias, mas a maioria das questões ainda permanecem sem resposta ([www.cardios.com.br/davd.htm](http://www.cardios.com.br/davd.htm) 27/03/08). Uma composição entre as duas teorias também se mostra possível.

Pacientes diagnosticados com DAVD são candidatos a uma abordagem terapêutica activa, que inclui procedimentos electrofisiológicos invasivos e colocação de Cardioversor Implantável Desfibrilhador (CID). Os pacientes que sofrem de tempestades arrítmicas frequentes, com esgotamentos energéticos

do CID e alguns casos que evoluem para insuficiência cardíaca congestiva grave, podem ser candidatos a transplante cardíaco.

Perante doentes com TV, síncope ou ressuscitados de MS, ter-se-á que ter sempre em mente a DAVD, pois um diagnóstico atempado e um tratamento adequado poderão salvar vidas.

Ressalvando a ideia de que a prevalência varia muito nas diferentes populações, não se encontram estatísticas referentes a Portugal que permitam ter uma ideia aproximada da prevalência. Provavelmente apenas uma percentagem muito reduzida de doentes tem o seu diagnóstico estabelecido. Fácil é de concluir, que além da dificuldade clínica em diagnosticar esta patologia, talvez seja mais premente e útil alertar os profissionais médicos para estarem atentos a esta entidade patológica.

Seria útil e interessante recolher dados das várias instituições de saúde do país, sobretudo em Serviços de Cardiologia, de modo a conhecer-se a prevalência assim como as suas manifestações mais frequentes no nosso país.

É de salientar que, possivelmente uma boa compreensão da fisiologia do VD, englobando o conhecimento da contractilidade ventricular, pré-carga, e pós-carga, bem como a interdependência ventricular poderia facilitar uma melhor compreensão desta patologia.

Novos e promissores ECD não invasivos, incluem índices de contractilidade por Doppler-tecidual do tecido miocárdico do VD. No futuro, os avanços no domínio da Imagiologia, permitirão a realização de ecografia tridimensional. Novas técnicas de RM na caracterização de tecidos poderão também contribuir no futuro para o diagnóstico. Estes poderiam conduzir à descoberta de novos índices de contractilidade e características das câmaras

cardíacas para uma maior percepção da remodelação ventricular (Haddad *et al*, 2008).

Devido à complexidade e forma de apresentação clínica da DAVD, este trabalho poderá representar uma centelha para o activar da realidade desta patologia. Mas é esta vontade que torna este projecto impulsionador, no sentido de estudar e aprofundar um tema pouco conhecido, talvez apenas por que tenda a passar despercebido por todos nós.

Fica a esperança de que os avanços na compreensão da base genética de DAVD irão ajudar a desvendar muitos dos mistérios remanescentes desta doença durante os próximos anos. Grandes e numerosos estudos prospectivos e/ou retrospectivos e multicêntricos são aconselháveis para melhorar o nosso conhecimento sobre esta fascinante doença.

## **Bibliografia**

Alexander, R.W., Schlant, R.C., Fuster, V., 1998, *Hurst's – The Heart*, vol. I e II, 9ª Edição, McGraw-Hill, International Edition.

Braunwald, E., 2000, *Tratado de Cardiologia*, vol. I e II, 5ª Edição, McGraw-Hill Interamericana.

Chimenti, C., Pieroni, M., Maseri, A., Frustaci, A. 2004, 'Histologic Findings in Patients With Clinical and Instrumental Diagnosis of Sporadic Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 12.

Corrado, D., Basso, C., Thiene, G. 2000, 'CARDIOMYOPATHY: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment', *Heart*, vol. 83, no 5, pp. 588-595.

Dalal, D., Nasir, K., Nomma, C., Prakasa, K., Tandri, H., Piccini, J., Rougin, A., Tichnell, C., James, C., Russel, S. D., Judge, D. P., Abraham, T., Spevak, P., J., Bluemke, D. A., Calkins, H. 2005, 'Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A United States Experience, *Circulation*, vol. 112, no. 25, pp. 3823-3832.

Dalal, D., Molin, H. L., Piccini, J., Tichnell, C., James, C., Bomma, C., Prakasa, K., Towbin, J. A., Marcus, F. I., Spevak, P. J., Bluemke, D. A., Abraham, T., Russel, S. D., Calkins, H., Judge, D. P. 2006, 'Clinical Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Associated With Mutations in Plakophilin-2', *Circulation*, vol. 113, no. 13, pp. 1641-1649.

[Online]: <http://circ.ahajournals.org/>

Haddad, F., Hunt, S. A., Rosenthal, D. N., Murphy, D. J. 2008, 'Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle', *Circulation*, vol. 117, no. 11, pp. 1436-1448.

[Online]: <http://circ.ahajournals.org/>

Haddad, F., Hunt, S. A., Rosenthal, D. N., Murphy, D. J. 2008, 'Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle', *Circulation*, vol. 117, no. 11, pp.1436-1448.

<http://www.acc.org> (consultado a 11/01/08)

<http://www.cardiologos.org> (consultado a 10/02/08)

<http://www.cardios.com.br/davd.htm> (consultado a 27/03/08)

<http://www.cardiosource.com> (consultado a 22/01/08)

<http://www.circ.ahajournals.org> (consultado a 03/04/08)

<http://www.content.onlinejacc.org> (consultado a 27/01/08)

<http://www.escardio.org> (consultado a 15/03/08)

<http://www.ecglibrary.com> (consultado a 15/03/08)

<http://www.heart.bmj.com> (consultado a 09/02/08)

<http://www.genetest.org> (consultado a 24/04/08)

<http://www.spc.pt> (consultado a 25/01/08)

<http://www.svncardio.org/svncardio/html> (consultado a 18/03/08)

Hulot, J. S., Jouven, X., Empana, J. P., Frank, R., Fontaine, G. 2004 Natural History and Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy, Circulation, vol. 110, no. 14, pp. 1879-1884.

Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L. 2006, *Harrison Medicina Interna*, vol. II, 16ª Edição, McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, Rio de Janeiro.

Lemola, K., Brunckhorst, C., Helfenstein, U., Oechslin, E., Jenni, R., Duru, F. 2005, 'Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre', *Heart*, vol. 91, no. 9, pp. 1167-1172.

McKenna, W. J., Thiene, G., Nava, A., Fontaliran, F., Blomstrom-Lundqvist, C., Fontaine, G., Camerini, F. 1994, 'Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology', *Heart*, vol. 71; no. 3, pp. 215-218.

[Online]: <http://heart.bmj.com>

Marcus, F., Towbin, A. A., Zareba, W., Moss, A., Calkins, H., Brown, M., Gear, K. 2003, 'Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy (ARVD/C): A Multidisciplinary Study: Design and Protocol', *Circulation*, vol. 107, no. 23, pp. 2975-2978.

Marcus, F., Towbin, J. A. 2006, 'The Mystery of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: From Observation to Mechanistic Explanation', *Circulation*, vol. 114, no. 17, pp. 1794-1795.

Nasir, K., Bomma, C., Tandri, H., Roguin, A., Dalal, D., Prakasa, K., Tichnell, C., James, C., Jspekav, P., Marcus, F., Calkins, H. 2004, 'Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy According to Disease Severity: A Need to Broaden Diagnostic Criteria', *Circulation*, vol. 110, no. 12, pp. 1527-1534.

[Online]: <http://circ.ahajournals.org/>

O'Donnell, D., Cox, D., Bourke, J., Mitchell, L., Furniss, S. 2003, 'Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia', *European Heart Journal*, vol. 24, no. 9, pp. 801-810

O'Rourke, R.A., Fuster, V., Alexander, R.W., 2002, *O Coração, Hurst's, Manual de Cardiologia*, 10ª Edição, McGraw-Hill de Portugal Lda.

Pinamonti, B., Sinagra, G., Camerini, F. 2000, 'Clinical relevance of right ventricular dysplasia/cardiomyopathy', *Heart*, vol. 83, no. 1, pp. 9-11.

Roguin, A., Bomma, C. S., Nasir, K., Tandri, H., Tichnell, C., James, C., Rutberg, J., Crosson, J., Spevak, P. J., Berger, R. D., Halperin, H. R., Calkins, H. 2004, 'Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 10

Scheinman, M. M., Crawford, M. H. 2005, 'Echocardiographic Findings and the Search for a Gold Standard in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 45, no. 45.

Schlant, R.C., Alexander, R.W., Lipton, M.J., 1996, *Diagnostic Atlas of the Heart*, McGraw-Hill Companies, Inc.

Sen-Chowdhry, S., Syrris, P., Ward, D., Asimaki, A., Sevdalis, E., McKenna, W. J. 2007, 'Clinical and Genetic Characterization of Families With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Provides Novel Insights Into Patterns of Disease Expression', *Circulation*, vol. 115, no. 13, pp. 1710-1720.

Tandri, H., Castillo, E., Ferrari, V. A., Nasir, K., Dalal, D., Bomma, C., Calkins, H., Bluemke, D. A. 2006, 'Magnetic Resonance Imaging of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: Sensitivity, Specificity, and Observer Variability of Fat Detection Versus Functional Analysis of the Right Ventricle', *J. Am. Coll. Cardiol*, vol. 48, no. 11, pp. 2277-2284.

Tomé, M. T., Garcia-Pinilla, J. M., McKenna, W. J. 2004, 'Actualización en Miocardiopatía Arritmogénica del Ventrículo Derecho: Genética, Diagnóstico, Manifestaciones Clínicas y Estratificación de Riesgo', *Rev Esp Cardiol*, vol. 57, no. 8, pp. 757-67.

Mestrado Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito  
Sara Tavares Estrela

Volta, S.D., de Luna, A.B., Brochier, M., Dienstl, F., Jezek, V., Mortensen, S.A.,  
Poole-Wilson, P.A., 1999, *Cardiology*, McGraw-Hill International (UK) Ltd.

Yoerger, D. M., Marcus, F., Sherrill, D., Calkins, H., Towbin, J. A., Wojciech  
Zareba, Picard, M. H. 2005 'Echocardiographic Findings in Patients  
Meeting Task Force Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular  
Dysplasia New Insights From the Multidisciplinary Study of Right  
Ventricular Dysplasia', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 45, no. 6.