REBECCA BASTOS PESSOA

Mensuração do Tempo de Condução Atrial Total por meio da ecocardiografia tecidual em cães normais e em cães com Valvopatia Mitral Mixomatosa

São Paulo

2018

REBECCA BASTOS PESSOA

Mensuração do Tempo de Condução Atrial Total por meio da ecocardiografia tecidual em cães normais e em cães com Valvopatia Mitral Mixomatosa

VERSÃO CORRIGIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profª. Drª. Maria Helena Matiko Akao Larsson

De acordo: _____

Orientador

São Paulo
2018

Obs.: A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMVZ/USP.

Scanned by CamScanner

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3670
FMVZ

Pessoa, Rebecca Bastos
Mensuração do Tempo de Condução Atrial Total por meio da ecocardiografia tecidual em cães normais e em cães com Valvopatia Mitral Mixomatosa / Rebecca Bastos Pessoa. – 2018.
96 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2018.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson.

1. Condução inter-atrial. 2. Ecocardiografia. 3. Fibrilação Atrial. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Maria Aparecida Laet, CRB 5673-8, da FMVZ/USP.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Mensuração do Tempo de Condução Atrial Total por meio da ecocardiografia tecidual em cães normais e em cães com Valvopatia Mitral Mixomatosa", protocolada sob o CEUA nº 2819170417, sob a responsabilidade de **Maria Helena Matiko Akao Larsson** *e equipe; Rebecca Bastos Pessoa* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 01/06/2017.

We certify that the proposal "Total Atrial Conduction Time Evaluated with Tissue Doppler Imaging in Normal Dogs and in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease", utilizing 24 Dogs (males and females), protocol number CEUA 2819170417, under the responsibility of **Maria Helena Matiko Akao Larsson** *and team; Rebecca Bastos Pessoa* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 06/01/2017.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 06/2016 a 05/2018 Área: Cardiologia

Origem:	Animais de proprietários						
Espécie:	Cães	sexo:	Machos e Fêmeas	idade:	4 a 18 anos	N:	24
Linhagem:	Variados			Peso:	1 a 60 kg		

Resumo: O Total Atrial Conduction Time (TACT) é um parâmetro de avaliação da condução do estímulo elétrico através dos átrios. Em medicina humana uma série de estudos demonstraram que o TACT mensurado pela ecocardiografia tecidual através do intervalo PA-TDI é um preditor independente da ocorrência de fibrilação atrial. O objetivo desse estudo é estabelecer valores normais para o TACT em cães, averiguando possíveis fatores que interfiram nos valores obtidos, tais como porte, raça e sexo e definir se há correlação desse parâmetro com o desenvolvimento de fibrilação atrial nesses animais.

Local do experimento: Serviço de Cardiologia HOVET-USP

São Paulo, 15 de junho de 2018

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Roseli da Costa Gomes
Secretária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: PESSOA, Rebecca Bastos

Título: **Mensuração do Tempo de Condução Atrial Total por meio da ecocardiografia tecidual em cães normais e em cães com Valvopatia Mitral Mixomatosa**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

DEDICATÓRIA

À minha família de sangue, pelo apoio e paciência.

À minha família de coração, pelo estímulo para ser melhor.

AGRADECIMENTOS

À Profª Maria Helena Matiko Akao Larsson, pela orientação por tantos anos, por me apresentar a Cardiologia Veterinária e por me ajudar a ser uma profissional melhor.

À minha mãe Débie, pelos anos de dedicação e carinho. Espero que um dia eu possa retribuir todos os sacrifícios que foram feitos por mim e pela minha formação profissional.

À minha irmã Rafaella, pelo incentivo, pela sinceridade e pelo companheirismo durante todos esses anos.

Às minhas irmãs Maria Luísa e Maria Fernanda, e ao meu pai Sidney, pela compreensão e pelo carinho.

Ao meu namorado, Cayo, pelo carinho e companheirismo inestimáveis, sem os quais essa dissertação não teria sido concluída.

Aos meus sogros, Dirce e Alfredo, pelo incentivo e torcida constante durante todos estes anos.

À Profª Alice Maria Paiva Della Libera, por me apresentar o universo da pesquisa e ter a paciência de guiar meus primeiros passos neste caminho.

À minha colega de mestrado e de profissão Cristina Torres Amaral, pela ajuda no desenvolvimento deste projeto e por todos os conhecimentos repassados de maneira tão paciente e gentil.

Ao médico veterinário Guilherme Teixeira Goldfeder, pela ajuda no desenvolvimento deste projeto e pela orientação profissional inestimável.

Às minhas amigas e colegas de ofício, Suzana Neves Enumo e Ana Elisa Marques Gonçalves, pela amizade e companheirismo.

À médica veterinária Camila Marinelli Martins, pela ajuda com a estatística, e pelos domingos perdidos no meu banco de dados.

A todos os Médicos Veterinários que desenvolveram projetos de pesquisa anteriores ao meu no serviço de Cardiologia no HOVET-USP, cujas imagens eu pude utilizar nesta dissertação. Guilherme Gonçalves Pereira, Ronaldo Jun Yamato, Moacir Leomil Neto, Lílian Caram Petrus, Fabrício Lorenzini Aranha Machado, Ariane Marques Gonçalves, Caio Nogueira Duarte, Matheus Matioli Mantovani, André Gimenes, Orson Nomubitso Kamakura e Paula Hiromi Itikawa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento de bolsa de pesquisa que possibilitou a execução desse projeto.

À Paçoquinha, Xena, Shi-rá, Pitucha, Kitana e Lara por cada momento e lembrança feliz que deixaram comigo.

Ao Bandit, pelas lembranças eternas.

“Nanos gigantum humeris incidentes”

(Bernard de Chartres, século XII)

RESUMO

PESSOA, R. B. **Mensuração do Tempo de Condução Atrial Total por meio da ecocardiografia tecidual em cães normais e em cães com Valvopatia Mitral Mixomatosa.** [Total Atrial Conduction Time Evaluated with Tissue Doppler Imaging in Normal Dogs and in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease]. 2018. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O Tempo de Condução Total Atrial (TACT) reflete a condução dos estímulos elétricos no território atrial. Tal parâmetro pode ser mensurado por meio do estudo eletrofisiológico ou por métodos não invasivos, como a ecocardiografia tecidual. Em medicina sabe-se que a mensuração do tempo decorrido entre o início da onda P do eletrocardiograma ao pico da onda A do gráfico do Doppler tecidual (intervalo PA-TDI) é um preditor independente da ocorrência de fibrilação atrial secundária a diversas causas. Em medicina veterinária não existem estudos publicados sobre o assunto até o momento. Objetivou-se estabelecer valores normais de TACT para cães e investigar quais variáveis podem influenciar os resultados obtidos. Além disso, propôs-se a investigação do TACT como um preditor da ocorrência de fibrilação atrial em cães com valvopatia mitral mixomatosa. Realizou-se estudo retrospectivo utilizando um banco de imagens ecocardiográficas de cães que participaram de projetos de pesquisa no Serviço de Cardiologia do VCM/HOVET-USP. O TACT foi mensurado empregando o Doppler tecidual guiado por cores, sendo o intervalo PA-TDI medido com o cursor do Doppler tecidual posicionado na parede lateral do átrio esquerdo, logo acima do ânulo da valva mitral. Para análise estatística as variáveis foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk e estimou-se o coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman com o TACT. Para verificar as diferenças do TACT quanto às variáveis utilizaram-se o teste t de Student, a ANOVA para medidas não repetidas, o procedimento de Bon Ferroni quando necessário e a ANOVA 2-fatores. Todos os testes estatísticos foram considerados significativos quando $p<0,05$. No que concerne à investigação das variáveis associadas à fibrilação atrial, foi realizada uma regressão múltipla de Cox considerando o tempo para a ocorrência da fibrilação atrial. De 264 estudos

ecocardiográficos disponíveis, 144 foram selecionados. O intervalo PA-TDI médio dos cães livres de doenças cardiovasculares foi de 47 ± 9,09 ms. Observou-se que dentre os fatores estudados, o valor encontrado foi diferente entre animais de porte mini ou pequeno comparados aos animais de porte grande ou gigante (p=0,01) e que sexo, castração e obesidade não influenciaram nos valores de p, respectivamente, 0,50, 0,24 e 0,98. A duração do TACT apresentou correlação com a duração do intervalo PR, frequência cardíaca, peso e concentração de eosinófilos/mm^3 de sangue nos animais sem doenças cardiovasculares. Quanto aos animais doentes, o intervalo PA-TDI foi significativamente mais longo nos indivíduos com valvopatia mitral mixomatosa estágios B2 e C (respectivamente, 55,4 ± 7,7 e 55,7 ± 9,2 ms). Além disso, observou-se aumento de 13% de chance de desenvolver fibrilação atrial a cada unidade aumentada do intervalo PA-TDI (p<0,01). Com base nos resultados encontrados, aventa-se a hipótese de que tanto o aumento atrial isolado quanto o advento da ICC possam já acarretar atrasos de condução interatrial e que o TACT mensurado pelo intervalo PA-TDI pode prever a ocorrência de fibrilação atrial secundária à valvopatia mitral mixomatosa em cães, embora a baixa frequência dessa arritmia na população estudada possa ter mascarado resultados mais expressivos neste sentido.

Palavras-chave: Condução inter-atrial. Arritmias supraventriculares. Fibrilação Atrial.

ABSTRACT

PESSOA, R. B. **Total Atrial Conduction Time Evaluated with Tissue Doppler Imaging in Normal Dogs and in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease.** [Mensuração do Tempo de Condução Atrial Total por meio da ecocardiografia tecidual em cães normais e em cães com Valvopatia Mitral Mixomatosa]. 2018. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Total Atrial Conduction Time (TACT) reflects the conduction of the electrical stimuli in the atrial territory. It can be measured by electrophysiological study or by non-invasive methods, such as tissue Doppler echocardiography. In human medicine it is known that the time measured between the beginning of the electrocardiogram P-wave to the peak of A-wave tissue Doppler graph (PA-TDI interval) represents and independent predictor of the occurrence of atrial fibrillation secondary to several causes. In veterinary medicine there are no published studies on the subject so far. The objective was to establish normal TACT values for dogs and investigate which variables may influence the results obtained. In addition, TACT was proposed as a predictor of the occurrence of atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valvopathy. A retrospective study was carried out using a bank of echocardiographic images of dogs that were enroled in research projects at the Cardiology Service of HOVET/FMVZ-USP. TACT was measured using color-coded tissue Doppler, and PA-TDI interval was measured with tissue Doppler sample positioned on the lateral wall of the left atrium, just above the mitral valve annulus. For statistical analysis, variables were submitted to Shapiro-Wilk test and Pearson or Spearman correlation coefficient with TACT was estimated. Student's t-test, ANOVA for non-repeated measurements, Bon Ferroni procedure when necessary, and the 2-factor ANOVA were used to verify the TACT differences. All statistical tests were considered significant when $p < 0.05$. Regarding the investigation of the variables associated with atrial fibrillation, a multiple Cox regression was performed considering the time for the occurrence of atrial fibrillation. From 264 available echocardiographic studies, 144 were selected. The mean PA-TDI interval of dogs free from cardiovascular diseases was 47 ± 9.09 ms. It was observed that among the factors studied, the value found

was different between small dogs compared to large or giant animals ($p = 0.01$) and that gender, castration and obesity had no influence (p values were, respectively, 0.50, 0.24 and 0.98). TACT duration correlated with the duration of the PR interval, heart rate, weight, and blood eosinophil concentration/mm^3 in animals without cardiovascular disease. PA-TDI interval was significantly longer in patients with myxomatous mitral valvopathy stage B2 and C (55.4 ± 7.7 and 55.7 ± 9.2 ms, respectively). In addition, there was a 13% increase in the chance of developing atrial fibrillation at each increased unit of PA-TDI interval ($p < 0.01$). On the basis of the results found, it is hypothesized that both isolated atrial strech and the advent of CHF may already lead to atrial conduction delays and that the TACT measured by the PA-TDI interval may predict the occurrence of atrial fibrillation secondary to myxomatous mitral valve disease in dogs. The low frequency of atrial fibrillation in the studied population may have masked more expressive results.

Keywords: Interatrial conduction. Supraventricular arrhythmias. Atrial fibrillation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração do sistema de condução cardíaco do cão.....25

Figura 2 - Mecanismos da fibrilação atrial e sua perpetuação.....34

Figura 3 - Traçado de ativação mecânica da parede lateral do átrio esquerdo e mensuração do intervalo PA-TDI – São Paulo, 2018 45

Figura 4 - Detalhe da mensuração do intervalo PA-TDI, do início da onda P do eletrocardiograma ao pico da onda A'– São Paulo, 2018 46

Figura 5 - Curvas de sobrevivência dos modelos de regressão de Cox para as covariáveis significativas: TACT, AE/AO, VAE máximo, VAE mínimo e VAE pa – São Paulo, 2018 68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis qualitativas da população de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018 48

Tabela 2 - Variáveis eletrocardiográficas da população de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018 49

Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos da população de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018 50

Tabela 4 - Coeficiente de correlação entre o intervalo PA-TDI e parâmetros de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 201852

Tabela 5 -Média e desvio padrão do intervalo PA-TDI de cada grupo de estudo e nível de significância de sua diferença com o grupo livre de doenças cardiovasculares - São Paulo, 2018.....56

Tabela 6 - Dados da anamnese e exame físico da população total de cães incluídos no presente estudo e sua relação com o intervalo PA-TDI, levando em consideração a variável isolada ou o estágio da DVMM em conjunto- São Paulo, 2018 56

Tabela 7 -Histórico medicamentoso da população total de cães incluídos no presente estudo e sua relação com o intervalo PA-TDI levando em consideração a variável isolada ou o estágio da DVMM em conjunto – São Paulo, 2018.....58

Tabela 8 -Dados do exame físico da população total de cães incluídos no presente estudo e sua relação com o intervalo PA-TDI levando em consideração a variável isolada ou o estágio da DVMM em conjunto - São Paulo, 2018.....59

Tabela 9- Coeficientes de correlação (Coef) do intervalo PA-TDI médio com as variáveis ecocardiográficas quantitativas em todos os animais e segundo o diagnóstico – São Paulo, 2018.....61

Tabela 10. Coeficientes de correlação (Coef) do intervalo PA-TDI médio com variáveis ecocardiográficas quantitativas normalizadas pelo peso em todos os animais e segundo o diagnóstico - São Paulo, 2018.....64

Tabela 11 - Variáveis selecionadas na população que apresentou FA e população que não desenvolveu a arritmia - São Paulo, 2018.....66

Tabela 12- Análise bivariada de parâmetros ecocardiográficos em relação à ocorrência de fibrilação atrial e ao tempo decorrido – São Paulo, 2018 67

Tabela 13- Análise multivariada de parâmetros ecocardiográficos em relação à ocorrência de fibrilação atrial – São Paulo, 2018 69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico de dispersão do TACT mensurado pelo intervalo PA-TDI em relação ao peso e equação de regressão linear - São Paulo, 2018..... 54

Gráfico 2 - Histograma do TACT mensurado pelo intervalo PA-TDI de acordo com o grupo de diagnóstico dos cães incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018..... 55

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
AE máximo	Área atrial esquerda máxima
AE mínimo	Área atrial esquerda mínima
AE pa	Área atrial esquerda pré-p
AE/Ao	Relação átrio esquerdo/aorta
ALT	Alanino aminotransferase
Ao	Aorta
AST	Aspartato aminotransferase
bpm	Batimentos por minuto
CAS	Conexão interatrial anterossuperior
DIVEd	Diâmetro interno da cavidade do ventrículo esquerdo na diástole
DIVEs	Diâmetro interno da cavidade do ventrículo esquerdo na sístole
DVMM	Doença valvar mixomatosa de mitral
ECG-AR	Eletrocardiograma de alta resolução
FA	Fibrilação atrial
FAl	Fosfatase alcalina
FB	Feixe de Bachman
FE	Fração de ejeção
FEAE ativa	Fração de ejeção atrial ativa
FEAE passiva	Fração de ejeção atrial passiva
FEAE total	Fração de ejeção atrial total
FI	Fascículo inferior

FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
GGT	Gama glutamil transferase
HOVET	Hospital Veterinário
HRA-LA	*High Right Atrium- Left Atrium*
IM	Insuficiência Mitral
mrpm	Movimentos respiratórios por minuto
MSC	Musculatura do seio coronariano
PDGF	*Platelet-derived growth fator*
PLVEd	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole
PLVEs	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole
SIVd	Espessura do septo interventricular na diástole
SIVs	Espessura do septo interventricular na sístole
TACT	*Total Atrial Conduction Time*
USP	Universidade de São Paulo
TDI	Tissue Doppler Image
TGF	*Tumor growth factor*
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
$VAE_{máximo}$	Volume atrial máximo
$VAE_{mínimo}$	Volume atrial mínimo
VAE_{pa}	Volume atrial pré-p
VCM	Departamento de Clínica Médica
ΔD	Fração de encurtamento

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 21

2. REVISÃO DE LITERATURA 23

2.1 FISIOLOGIA DA CONDUÇÃO DO ESTÍMULO ELÉTRICO PELOS ÁTRIOS 23

2.2 O TEMPO DE CONDUÇÃO ATRIAL TOTAL 27

2.3 ECODOPPLERCARDIOGRAFIA TECIDUAL NA MENSURAÇÃO DO TACT 30

2.4 ETIOPATOGENIA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL 32

3. OBJETIVOS 38

4. MATERIAIS E MÉTODOS 39

4.1 ANÁLISE DO BANCO DE DADOS 39

4.1.1 Análise das imagens ecocardiográficas 40

4.1.2 Cálculo da função atrial 41

4.1.3 Dados gerais e do exame clínico 42

4.2 MENSURAÇÃO DO INTERVALO PA-TDI 44

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA 46

5. RESULTADOS 48

5.1 ANIMAIS LIVRES DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES 48

5.2 ANIMAIS EM DIFERENTES ESTÁGIOS DA VALVOPATIA MITRAL MIXOMATOSA 55

5.3 INVESTIGAÇÃO DO TACT COMO PREDITOR DA FIBRILAÇÃO ATRIAL 66

5.3.1 Modelos bivariados 67

5.3.2 Modelos multivariados 69

6. DISCUSSÃO 71

7. CONCLUSÕES 85

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 86

1. INTRODUÇÃO

O Tempo de Condução Atrial Total ou *Total Atrial Conduction Time* (TACT) é uma medida de tempo que reflete a condução de impulsos elétricos sinusais no território atrial. O TACT tem sido proposto como importante marcador de remodelamento atrial, por refletir não só o caráter estrutural dessas transformações, mas também seu componente elétrico (MAFFÈ et al., 2015). Sua mensuração pode ser feita por diversas técnicas, sendo o padrão-ouro o estudo eletrofisiológico (ERDEM et al., 2016).

Tendo em vista que a dilatação atrial e a depressão da condução interatrial determinam o tempo total requerido para a ativação elétrica dos átrios (MERCKX et al., 2005), o TACT poderia representar um importante preditor da ocorrência de arritmias supraventriculares, principalmente a fibrilação atrial (FA). No entanto, a aplicabilidade clínica da realização de um estudo eletrofisiológico em medicina veterinária é baixa, tendo em vista os custos proibitivos do procedimento em algumas situações. Assim, têm-se buscado métodos alternativos de mensuração desse parâmetro de maneira não-invasiva.

Foi proposto um método não-invasivo de mensuração do TACT, por meio da ecocardiografia tecidual, que vem mostrando resultados promissores na última década em humanos (MERCKX et al., 2005). A mensuração do TACT por este método baseia-se no intervalo de tempo transcorrido entre o início da onda P no eletrocardiograma simultâneo até o pico da onda Am no Doppler tecidual, denominado intervalo PA-TDI. Essa mensuração é feita com o volume de amostra logo abaixo do ânulo da valva mitral na parede lateral do átrio esquerdo, e pode ser feita utilizando a modalidade Doppler guiada por cores ou a modalidade pulsada, sendo ambas as técnicas descritas na literatura (DEN UIJL et al., 2011; MÜLLER et al., 2013).

Em humanos, esse método apresenta correspondência com a mensuração do TACT pelo estudo eletrofisiológico (FUENMAYOR; RAMÍREZ; FUENMAYOR, 2002; ERDEM et al., 2016). Além disso, o método de mensuração com a utilização do Doppler tecidual também apresenta correspondência com outro método não-

invasivo de mensuração do TACT, o eletrocardiograma de alta resolução (MERCKX et al., 2005).

Em medicina, o TACT mensurado por meio da ecocardiografia tecidual é apontado como um forte preditor da ocorrência de fibrilação atrial (FA). Sua aplicabilidade já foi comprovada para prever a ocorrência dessa arritmia em pacientes em ritmo sinusal, após cardioversão elétrica da arritmia, após infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização coronariana, após procedimento de ablação por radiofrequência, dentre outros (DE VOS et al., 2009; DEN UIJL et al., 2011; FUJIWARA et al., 2014; MAFFÈ et al., 2015).

Em medicina veterinária existe uma escassez de informações quanto à mensuração do TACT, por qualquer método que seja. A maioria dos estudos que abordam o estudo eletrofisiológico em cães é realizada dentro da medicina, enfocando a pesquisa em prol da saúde humana.

A mensuração do TACT por meio da ecocardiografia tecidual em cães é até o momento, inédita. Não existem informações publicadas na literatura no que diz respeito aos fatores biológicos que influenciem o TACT mensurado pelo método de Doppler tecidual em cães, nem tampouco sobre sua validade como preditor da ocorrência de fibrilação atrial.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA DA CONDUÇÃO DO ESTÍMULO ELÉTRICO PELOS ÁTRIOS

O sistema de geração e condução dos estímulos elétricos cardíacos é formado pelo tecido nodal, pelo tecido de condução e pelo miocárdio propriamente dito. No que concerne aos átrios, há especial destaque para o nodo sinoatrial, também chamado de nó sinusal, nódulo sinoauricular, nó sinoatrial ou nódulo de Keith e Flack (KEITH; FLACK, 1907).

Primeiramente descrito como o *primum movens* do sistema elétrico do coração, o nodo sinoatrial é formado por tecido de características histológicas e eletrofisiológicas diferentes dos demais tecidos cardíacos. É descrito como uma estrutura difusa, alongada e em formato de cigarro, localizada na junção da veia cava cranial com o átrio direito (AMBROSI et al., 2012). Em cães, encontra-se na porção superior do sulco terminal, com sua extremidade inferior posicionada na junção entre a crista terminal e a banda intercaval (SANTILLI; PERREGO, 2009).

Histologicamente, o nó sinoatrial é constituído por três tipos celulares distintos: as células P ou nodais, as células T ou de transição e as células do miocárdio atrial. As células P possuem atividade de marcapasso, ou seja, são aquelas que efetivamente geram os estímulos elétricos que dão início à despolarização do miocárdio, enquanto que as células T possuem características intermediárias entre estas e as células do miocárdio atrial.

Outros autores classificam as células do nodo sinoatrial por meio da expressão de diferentes proteínas do grupo das conexinas, responsáveis pelas chamadas junções do tipo GAP. Por meio deste critério foram identificados três tipos celulares, de distribuição anatômica similar àqueles descritos acima, sendo as células centrais ANP-negativas/neurofilamento-positivas/Cx43-negativas/Cx45-positivas, as células periféricas ANP-negativas/neurofilamento-positivas/Cx43-positivas/Cx45-positivas, e as células atriais ANP-positivas/neurofilamento-negativas/Cx43-positivas/Cx45-negativas (BOYETT et al., 2003).

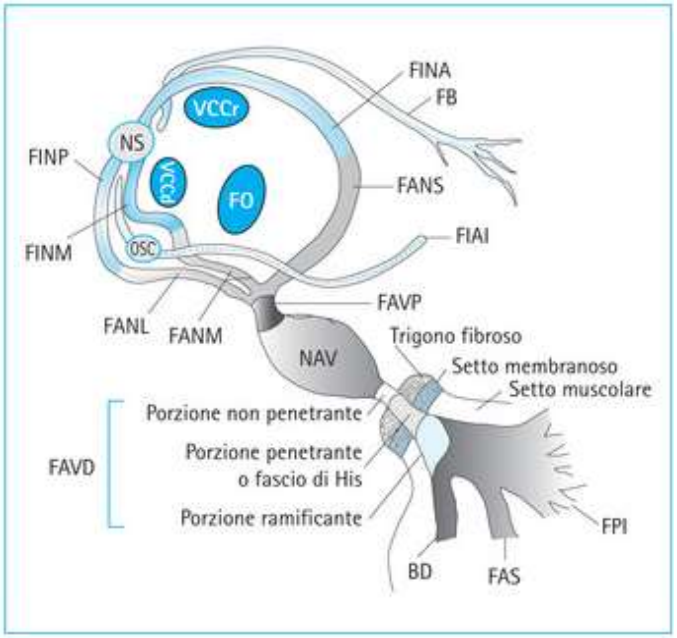
O último grupo de células citado acima, o das células do miocárdio atrial, tem sido alvo de muita controvérsia. Por muito tempo não houve consenso quanto ao tipo celular dos tecidos responsáveis pela condução do estímulo elétrico pelo território atrial. Alguns autores acreditavam que essas células apresentavam características histológicas e eletrofisiológicas diferentes das demais células do miocárdio atrial, e que por isso deveriam ser caracterizadas como um tecido de condução especializado, a exemplo das fibras de Purkinje nos ventrículos (JAMES; SHERF, 1971; JANSE; ANDERSON, 1974).

No entanto, a partir do final do século XX e início do século XXI, trabalhos surgiram explicitando a relação entre a disposição das fibras nas vias de condução internodais e interatriais e a condução preferencial dos estímulos através dos átrios (HO; ANDERSON; SÁNCHEZ-QUINTANA, 2002; HO; SÁNCHEZ-QUINTANA, 2009). Sabe-se que a condução de um estímulo elétrico através do comprimento de uma fibra muscular é mais rápida do que através do diâmetro da mesma, e que uma mudança brusca de orientação de tais fibras pode ocasionar um bloqueio funcional (HO; SÁNCHEZ-QUINTANA, 2009).

Desse modo, grande parte da comunidade científica atualmente acredita que os feixes de condução atrial existam não devido às características histológicas e eletrofisiológicas diferenciadas das células do miocárdio atrial envolvidas, mas sim pela disposição de suas fibras musculares num mesmo sentido, embora ainda haja controvérsia (ANDERSON et al., 2009). Alguns autores, por exemplo, afirmam que dentre as fibras miocárdicas atriais ordinárias há também fibras de Purkinje (SERRA; TORRES; FRAUSTRO, 2013).

No tocante à anatomia do sistema de condução atrial na espécie canina, são reconhecidos três feixes de condução internodal, os quais levam preferencialmente os estímulos elétricos do nó sinoatrial até o nó atrioventricular. Há também duas vias de condução interatrial, responsáveis por levar a frente de despolarização até o átrio esquerdo. Os feixes internodais são nomeados anterior, médio e posterior, e os feixes interatriais são denominados feixe de Bachmann e fascículo inferior. Tais estruturas estão ilustradas na Figura 1.

Figura 1 – Ilustração do sistema de condução cardíaco do cão.



Legenda: NS= nó sinoatrial; VCCr= óstio da veia cava cranial; VCCd= óstio da veia cava caudal; FO= forame oval; OSC= óstio do seio venoso coronariano; FB= feixe de Bachmann; FIAI= fascículo interatrial inferior; FINA= feixe inter-nodal anterior; FINM= feixe inter-nodal médio; FINP= feixe inter-nodal posterior; FANL= feixe átrio-nodal lateral; FANM= feixe átrio-nodal medial; FANS= feixe átrio-nodal superior; FAVP= feixe atrioventricular proximal; NAV= nó atrioventricular; FAVD= feixe atrioventricular distal; BD= ramo direito; FAS= fascículo ântero-superior; FPI= fascículo póstero-inferior.
Fonte: (SANTILLI E PERREGO, 2009).

Santilli e Perrego (2009) detalharam a anatomia do sistema de condução atrial em cães. O feixe internodal anterior emerge da região do nó sinoatrial, percorre a margem anterior da veia cava cranial interceptando o feixe de Bachmann, percorre anteriormente a região do septo interatrial e continua seu percurso até o feixe atrioventricular proximal sob o nome de feixe atrionodal superior.

O feixe internodal médio, por sua vez, percorre o território atrial paralelamente ao feixe internodal posterior, anteriormente à fossa oval, e assume a denominação de feixe átrio-nodal medial ao se aproximar do nó atrioventricular.

O feixe internodal posterior, por fim, percorre a região da crista terminal e desce ao longo do septo interatrial posterior até o óstio do seio venoso coronariano, a partir do qual se denomina feixe atrionodal lateral. Os três feixes atrionodais

encontram-se no feixe atrioventricular proximal, o qual se comunica diretamente com o nó atrioventricular.

No que diz respeito à condução dos estímulos elétricos entre os átrios, destaca-se o papel do feixe de Bachmann (FB). Essa estrutura emerge de um ponto próximo ao nó sinoatrial, atravessa a porção superior do septo interatrial e se estende até o apêndice atrial esquerdo. O FB tem sido foco de inúmeras pesquisas em medicina que destacam seu papel no contexto da gênese e terapia da fibrilação atrial, visto que se acredita que esta seja a via de condução preferencial entre os átrios quando a estimulação é oriunda da porção superior do átrio direito e/ou de qualquer região epicárdica (SAKAMOTO et al., 2005; VAN CAMPENHOUT et al., 2013).

O feixe de Bachmann foi primeiramente descrito em cães, em 1916 por pesquisador homônimo (BACHMANN, 1916), porém ainda há dúvidas sobre qual sua real extensão e ramificações. Sabe-se que o feixe se prolonga pela região subepicárdica através da invaginação existente entre os átrios, sendo envolvido por tecido adiposo e podendo ser dissecado e observado, macroscopicamente, em parte do seu trajeto (VAN CAMPENHOUT et al., 2013). Na literatura é descrita a existência de duas ramificações do FB, que se estendem até os apêndices atriais esquerdo e direito, porém alguns trabalhos questionam se essas estruturas são realmente relacionadas ao feixe ou se são oriundas da musculatura atrial adjacente (SAKAMOTO et al., 2005).

Assim como os feixes internodais, há certa controvérsia quanto à natureza e à classificação das células do FB como partes de um sistema de condução especializado. Enquanto alguns autores demonstraram a presença de tipos celulares distintos e de miócitos com uma disposição única de miofilamentos e de sistema tubular (JAMES; SHERF, 1971), outros não observaram diferenças histológicas significativas (DOLBER; SPACH, 1987).

Além do FB, descreve-se na literatura veterinária a presença de uma via de condução interatrial próxima à região do anel fibroso, denominado fascículo inferior (FIAI) (SANTILLI; PERREGO, 2009). Nos cães, o FIAI surge próximo ao nó sinoatrial e percorre a crista terminal pela região ínfero-lateral do átrio direito, atravessando o óstio do seio coronariano e chegando ao átrio esquerdo. Sua porção distal termina

na musculatura atrial esquerda, em uma estrutura denominada ligamento ou veia de Marshall (SANTILLI; PERREGO, 2009).

Um trabalho feito com moldes de silicone de corações de cães descreveu em detalhes outras duas vias de condução interatrial afora o FB e FI (SAKAMOTO et al., 2005). Estas são denominadas conexão interatrial ântero-superior (CAS) e musculatura do seio coronariano (MSC). Segundo Sakamoto e colaboradores (2005), as vias de condução trans-septais são as preferenciais apenas quando a estimulação vem do próprio septo, e a definição de qual via será a utilizada ocorre baseado na distância do ponto de estimulação e da arquitetura do miocárdio adjacente.

2.2 O TEMPO DE CONDUÇÃO ATRIAL TOTAL

O Tempo de Condução Atrial Total, referido na literatura como TACT, é a representação temporal da condução elétrica interatrial. Este parâmetro quantifica o tempo decorrido entre o início da despolarização atrial na região do nó sinusal até a última porção do território atrial a receber os estímulos elétricos, a parede lateral do átrio esquerdo, na região do anel valvar.

Deve-se atentar quanto à nomenclatura deste parâmetro, visto que a mensuração de condução atrial mais citada na literatura é o tempo de condução internodal. Desse modo, alguns autores utilizam o termo “tempo de condução atrial” como uma representação do tempo decorrido entre a despolarização do nó sinoatrial e do nó atrioventricular (ZIPES; JALIFE, 2014).

Alguns autores caracterizam o TACT como “tempo de condução interatrial”, termo mais ilustrativo do que a medida de fato representa. Quando mensurado por meio da ecocardiografia, o TACT é referido por alguns autores como “tempo de acoplamento eletromecânico atrial”, devido às particularidades do método, embora o tempo de condução interatrial e o tempo de acoplamento eletromecânico sejam conceitos teoricamente diferentes (PARK et al., 2010).

O padrão ouro de mensuração do TACT é o estudo eletrofisiológico (ERDEM et al., 2016). Neste procedimento o TACT é mensurado por meio do intervalo HRA-LA, o qual é definido pelo tempo decorrido entre o eletrograma atrial do eletrodo, posicionado na região do nó sinoatrial, e o eletrodo mais distal, posicionado no seio venoso coronariano (CEPIEL et al., 2017). Este método permanece como padrão ouro de mensuração do tempo de condução interatrial pois, juntamente com o eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR), baseia a quantificação de tempo apenas nos estímulos elétricos que percorrem o miocárdio. Os métodos que envolvem a ecocardiografia, por sua vez, englobam em diferentes medidas, o tempo relativo ao acoplamento eletromecânico, podendo resultar em tempos maiores, apesar de proporcionais aos do estudo eletrofisiológico (FUENMAYOR; RAMÍREZ; FUENMAYOR, 2002; ERDEM et al., 2016).

Atualmente, estudos eletrofisiológicos são conduzidos em cães com certa frequência em países como EUA e Itália. Apesar de tratar-se de um procedimento que já vem sendo realizado há décadas em prol da saúde humana, relatos de sua metodologia detalhada são relativamente escassos na literatura. Um estudo conduzido com enfoque veterinário refere que o tempo HRA-LA em cães hígidos da raça Beagle é de 39,5 ms em média (CEPIEL et al., 2017).

Outro método de mensuração do TACT considerado fidedigno em relação ao estudo eletrofisiológico é o eletrocardiograma de alta resolução (MERCKX et al., 2005). Essa técnica consiste na quantificação da duração da onda P num sistema de eletrocardiografia com análise computadorizada, após processos de filtragem do sinal e construção de modelos vetoriais (GUIDERA; STEINBERG, 1993). Sua aplicabilidade clínica é, no entanto, reduzida devido à sensibilidade do método aos artefatos de movimento, de modo que sua utilização em cães se torna inviável na dependência do temperamento e índole do animal.

Em 2002, Fuenmayor e colegas descreveram um método alternativo de mensuração do TACT, baseado na utilização da ecocardiografia. Três modalidades distintas do ecocardiograma podem ser utilizadas para esse fim, sendo estas o Doppler pulsado, o modo M e o Doppler tecidual. O primeiro foi utilizado por Fuenmayor e colegas em seres humanos e baseia-se no tempo decorrido entre o início da onda P do eletrocardiograma de superfície até o início da onda A do sinal

do Doppler do fluxo transmitral no corte apical 4-câmaras, determinando o intervalo P-A.

O modo M, por sua vez, foi utilizado em conjunto com a modalidade Doppler por Omi e colaboradores (2005), e consiste na disposição do cursor do aparelho logo acima do ânulo da valva mitral no corte apical 4 câmaras, ativando simultaneamente o modo M e o Doppler tecidual. Assim obtém-se a imagem da movimentação mais precoce dessa porção do território atrial e mensura-se o tempo decorrido entre o início da onda P e esse momento. Tal intervalo foi denominado pelos autores como “tempo de acoplamento eletromecânico”.

No contexto da insuficiência cardíaca congestiva de curso crônico, perfil no qual melhor se encaixam os cães apresentando Valvopatia Mitral Mixomatosa ou Doença Valvar Mixomatosa Mitral (DVMM) estágios B2 avançado, C ou D, estudos realizados em seres humanos demonstraram que um dos principais gatilhos para o desenvolvimento de arritmias supraventriculares são as áreas de condução mais lenta, representada principalmente por porções fibróticas e/ou necrosadas de tecido (SINNO et al., 2003; VERHEULE et al., 2003). Verheule e colaboradores (2003) observaram alterações sugestivas de atraso de condução pelo feixe de Bachman nesses pacientes, o que reforça a hipótese de que o TACT possa ser um parâmetro útil na predição da ocorrência de arritmias supraventriculares.

Diversos autores atribuem aumentos do TACT à menor velocidade de condução interatrial (VERHEULE et al., 2003; ABOU et al., 2017). A velocidade de condução do estímulo elétrico no miocárdio é dependente da intensidade da corrente elétrica gerada na fase zero do potencial de ação, da amplitude do potencial de ação, da densidade de junções comunicantes nos discos intercalares e do tipo de conexina presente no tecido (CURI; FILHO, 2017). Dessa forma, destaca-se a importância do conceito de remodelamento elétrico do miocárdio.

Sabe-se que existem dois tipos de remodelamento elétrico no coração, sendo eles o primário, sem doença estrutural concomitante, e o secundário, com componente estrutural presente (CUTLER; JEYARAJ; ROSENBAUM, 2011). Tal modificação da dinâmica dos tecidos está relacionada às alterações da expressão de canais iônicos que participam das diferentes fases do potencial de ação, à diminuição da expressão de conexina-43, essencial para a propagação dos

estímulos elétricos através das junções do tipo *gap*, à ativação neurohormonal induzida por estiramento, favorecendo o aparecimento de fibrose, dentre outros (VERHEULE et al., 2003; CUTLER; JEYARAJ; ROSENBAUM, 2011; PANDIT; WORKMAN, 2016). O remodelamento elétrico do coração é um processo muito complexo e cujas bases fisiológicas ainda são parcialmente desconhecidas (PANDIT; WORKMAN, 2016).

2.3 ECODOPPLERCARDIOGRAFIA TECIDUAL NA MENSURAÇÃO DO TACT

Os primeiros autores a proporem a mensuração do TACT por meio da ecocardiografia tecidual, em humanos, foram Merckx e colaboradores (2005). Fuenmayor e colegas (2002) já haviam proposto a mensuração do intervalo PA utilizando o método Doppler, porém utilizaram a modalidade pulsada no fluxo transmitral, método que não considera a ativação tardia da parede lateral do átrio esquerdo, e que por este motivo subestima o TACT.

Esta modalidade ecocardiográfica baseia-se no efeito Doppler, descoberto por pesquisador homônimo em 1842. Tal efeito tem como princípio a observação de que alvos que se aproximam de um observador refletem propagações ondulatórias com frequência mais alta, enquanto que aqueles que se afastam deste mesmo observador, o fazem com frequência mais baixa (ANAVEKAR; OH, 2009).

Desta forma, ondas de ultrassom oriundas da probe do equipamento de ecocardiografia são refletidas com maior ou menor frequência de volta para a probe, na dependência da direção do objeto de interesse, definido pelo posicionamento do cursor ou volume de amostra no aparelho. A modalidade Doppler pulsado é utilizada tendo como alvos as hemácias circulantes dentro das câmaras cardíacas, de modo a gerar um gráfico de velocidades e direcionamento desses fluxos. Tais fluxos apresentam, tipicamente, alta frequência e baixa amplitude, motivo pelo qual os aparelhos de ecocardiografia possuem filtros que excluem sinais de baixa frequência e alta amplitude (NIKITIN; WITTE, 2004).

Enquanto a modalidade Doppler colorido apenas atribui um código de cores às velocidades adquiridas por meio do Doppler pulsado, a modalidade tecidual requer uma modificação da forma de aquisição das imagens pelo aparelho. Isto se dá pois os folhetos valvares, os músculos papilares e as paredes atriais e ventriculares também se movem, porém tipicamente apresentam pulsos de reflexão de baixa frequência e alta amplitude, os quais são excluídos da análise no Doppler pulsado (VAN DE VEIRE et al., 2008).

Dessa forma, a inversão desses filtros possibilitou o advento de um meio de estudar a movimentação miocárdica independentemente, em teoria, dos fluxos intracardíacos (NIKITIN e WITTE, 2004). Assim, a modalidade tecidual pode ser utilizada em diversas situações, tais como a avaliação da função sistólica longitudinal do ventrículo esquerdo, diagnóstico de áreas de isquemia, identificação de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, diagnóstico de dissincronia intra e interventricular, dentre outras (NIKITIN e WITTE, 2004).

Existem dois tipos de análise com Doppler tecidual, sendo estes o TDI pulsado e o TDI guiado por cores. O segundo baseia-se na atribuição de uma cor para cada pixel da imagem, de acordo com a velocidade e direção dessa porção do tecido (VAN DE VEIRE et al., 2008). Para este tipo de análise, ao contrário do TDI pulsado, é necessário pós-processamento na própria máquina ou em software adequado. Uma das limitações desta técnica em aparelhos mais antigos é a baixa resolução temporal, que foi resolvida nos aparelhos mais modernos, capazes de capturar imagens com *frame rates* de até 100 Hz. A vantagem dessa modalidade em relação ao TDI pulsado é a possibilidade de avaliar diversos segmentos miocárdicos simultaneamente (HO; SOLOMON, 2006).

Apesar de equivalentes, as velocidades adquiridas por meio do TDI pulsado e do TDI guiado por cores não são iguais. Tipicamente, a modalidade pulsada capta velocidades máximas enquanto a guiada por cores capta velocidades médias (NIKITIN e WITTE, 2004; VAN DE VEIRE et al., 2008).

No que concerne à mensuração do TACT, existem trabalhos que utilizaram a modalidade TDI pulsado (MERCKX et al., 2005; MÜLLER et al., 2014; TAKAHASHI et al., 2014) e outros que utilizaram a modalidade TDI guiado por cores (BERTINI et al., 2010; MAFFÈ et al., 2015; MÜLLER et al., 2017), tendo todos chegado a

resultados positivos no que diz respeito ao valor do intervalo PA-TDI como preditor da ocorrência de FA em seres humanos.

A grande maioria dos trabalhos disponíveis na literatura correlacionando TACT e FA foram realizados de maneira prospectiva, visto que a fibrilação atrial por variadas causas é de ocorrência relativamente frequente em seres humanos. Foi determinado que o intervalo PA-TDI, numa análise multivariada é o único preditor independente da ocorrência de FA por qualquer causa, sendo cada aumento de 10 ms correspondente a um aumento de 37-52% na chance de desenvolver FA em dois anos (DE VOS et al., 2009). Em medicina veterinária, não existem trabalhos publicados sobre a correlação entre o TACT e o desenvolvimento de FA.

Uma limitação da mensuração do TACT por meio da ecocardiografia tecidual baseia-se no fato que o Doppler tecidual é influenciado por movimentos intratorácicos que não os da área de interesse, tais como a translação do coração e os movimentos respiratórios, o que pode prejudicar a qualidade dos dados obtidos.

Além disso, outra limitação da aferição do TACT por meio de outras técnicas que não o estudo eletrofisiológico, inclusive o intervalo PA-TDI, é a indefinição da fonte do atraso de condução, podendo este estar relacionado ao próprio sistema de condução interatrial e/ou à propagação dos estímulos através do miocárdio atrial ordinário.

2.4 ETIOPATOGENIA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais frequente em humanos e sua ocorrência está relacionada à maior mortalidade e pior qualidade de vida (ABHAYARATNA et al., 2006). Em cães sua ocorrência é relativamente baixa, porém representativa de mau prognóstico (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010)

Os mecanismos desencadeadores da FA vêm sendo estudados desde o início do século XIX, porém por serem extremamente complexos, até hoje ainda não são completamente conhecidos (NATTEL et al., 2005). Define-se a FA como uma atividade elétrica atrial rápida e irregular, em consequência da qual os átrios não

contraem efetivamente. Tal arritmia representa uma condição na qual o nodo sinoatrial perde o controle sobre o ritmo cardíaco, resultando em atividade elétrica desordenada em diferentes áreas dos átrios (NATTEL, 2002).

No início de século XX acreditava-se que os mecanismos de hiperautomatismo, atividade deflagrada e reentrada estavam envolvidos na gênese da FA. Trabalhos das décadas de 60 e 70 (ALLESSIE; BONKE; SCHOPMAN, 1977; MOE; RHEINBOLDT; ABILDSKOV, 1964) reforçaram a hipótese de que essa arritmia seria causada sobretudo por circuitos múltiplos de reentrada, de modo que as demais teorias caíram temporariamente em descrédito.

O mecanismo de reentrada baseia-se no conceito de um mesmo estímulo elétrico circulando por duas vias de condução com velocidades de condução e períodos refratários diferentes, ao redor de um substrato anatômico ou funcional, associado à presença de um bloqueio unidirecional. Alessi e colegas (1977) introduziram o conceito de “comprimento de onda”, que consiste no produto da velocidade de condução e do período refratário, de modo que se o comprimento de onda for menor do que o comprimento anatômico do circuito, o estímulo elétrico se perpetua (ALLESSIE; AUSMA; SCHOTTEN, 2002). Tal teoria é denominada *leading circle*, e permite a compreensão do surgimento de FA em tecidos sem obstáculos anatômicos.

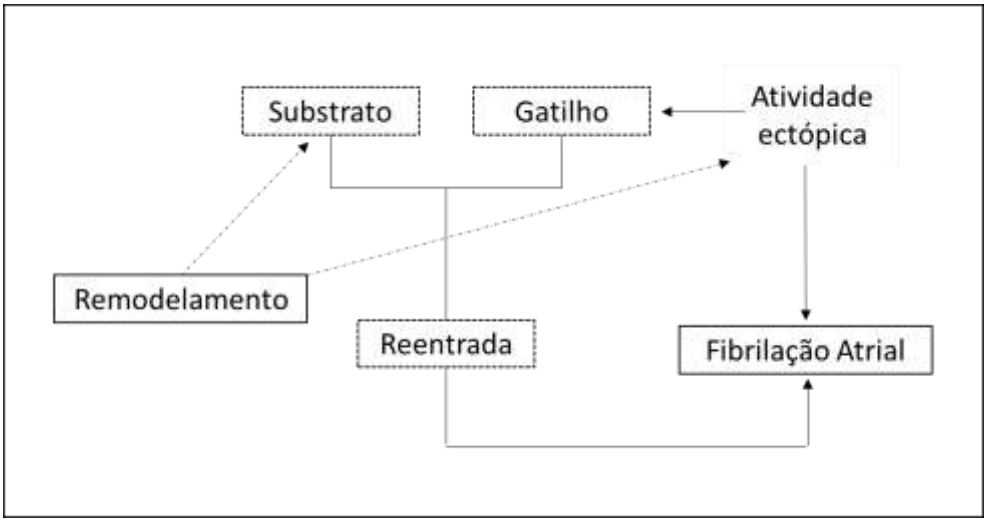
Uma teoria alternativa a do *leading circle* é aquela denominada *spiral core*, a qual se baseia no conceito de rotores. Rotores são áreas de singularidade fásica, ou seja, de curvatura extrema da onda de despolarização, nas quais a velocidade de condução se aproxima de zero, e que representam o centro da reentrada a partir do qual um circuito em espiral se espalha pelo miocárdio (KRUMMEN; SWARUP; NARAYAN, 2015). Atualmente, a comunidade científica divide-se quanto à aceitação da teoria do *leading circle* e do *spiral core* (COMTOIS; KNELLER; NATTEL, 2005).

Além dessas teorias sobre reentrada, no início do século XX diversos pesquisadores encontraram evidências eletrofisiológicas da participação de porções de tecido, sobretudo no átrio esquerdo, como os óstios das veias pulmonares, na gênese da fibrilação atrial, envolvendo o mecanismo de automatismo, questionando a teoria dos circuitos múltiplos de reentrada (HAISSAGUERRE et al., 1998; EUGENE et al., 2007).

Atualmente, embora não exista consenso, acredita-se que todos os mecanismos supracitados de gênese de arritmias sejam válidos, visto que a FA é uma entidade com etiologia múltipla e diversa. Assim, sugere-se que o hiperautomatismo de focos no óstio da veias pulmonares esteja relacionado à ocorrência de FA paroxística e em pacientes com a Síndrome do QT longo; que a atividade deflagrada e os pós potenciais tardios estejam associados à FA em pacientes com ICC ou com mutações nos receptores de rianodina, e que a reentrada esteja ligada ao advento e perpetuação dessa arritmia na presença de obstáculos estruturais e aumento atrial (IWASAKI et al., 2011).

Outro ponto chave para a compreensão da complexa fisiopatogenia da FA é o remodelamento elétrico e estrutural do coração na presença de uma arritmia, inclusive da própria FA. Sabe-se que a máxima "*AF beggets AF*", cunhada por Wijffels e colaboradores (1995) é válida, visto que a própria arritmia é capaz de promover um substrato e gatilhos para sua perpetuação, conforme ilustra a Figura 2.

Figura 2- Mecanismos da fibrilação atrial e sua perpetuação.



Fonte: modificado de NATTEL et al., 2002.

Conforme discutido em seções anteriores, o remodelamento elétrico consiste na alteração da dinâmica do fluxo de íons nos miócitos. Tal processo inicia-se com o excesso de entrada de Ca^{2+} nas células excitadas em frequências altas, posto que a cada potencial de ação, há um influxo dessas moléculas. Assim, ativa-se um

mecanismo protetor dessas células, por meio do qual há inibição da expressão de canais de Ca^{2+} do tipo lento e aumento da intensidade da corrente de K^{+} retificadora, terminando por diminuir a duração do próprio potencial de ação.

Sabe-se que o encurtamento do potencial de ação favorece a manutenção e a vulnerabilidade do miocárdio aos circuitos de reentrada, favorecendo a perpetuação da FA. Além disso, o menor influxo de Ca^{2+} intracelular promove a liberação desse íon durante a diástole e o aparecimento de pós-potenciais tardios (IWASAKI et al., 2011).

No que concerne ao remodelamento estrutural do coração, sabe-se que no advento de uma taquiarritmia ocorre a liberação de diversos fatores pró-fibróticos, tais como TGF-β1, angiotensina II e PDGF (NATTEL; BURSTEIN; DOBREV, 2008). A fibrose, além de desorganizar o arranjo dos miócitos, atrapalha a condução do estímulo elétrico no coração, promovendo a diminuição da velocidade de condução e favorecendo o mecanismo de reentrada, além de favorecer a proliferação de fibroblastos, os quais podem se acoplar eletricamente aos miócitos e promover hiperautomatismo ou reentrada (IWASAKI et al., 2011). Sabe-se também que a velocidade de condução é diminuída pela *downregulation* de conexinas nas junções do tipo *Gap* entre os miócitos (ALLESSIE; AUSMA; SCHOTTEN, 2002).

As causas da fibrilação atrial em seres humanos são diversas e incluem doença arterial coronariana, pericardite, doença valvar mitral, afecções cardíacas congênitas, ICC, doença cardíaca tireotóxica e hipertensão (NATTEL, 2002). Em geral, associa-se o advento da FA às doenças que cursam com aumento da pressão atrial ou dilatação desta câmara, além da chamada FA de origem idiopática, conhecida como *lone atrial fibrillation*.

Apesar de apresentar etiologia diferente daquela da espécie humana, a FA também ocorre em cães e representa uma entidade mórbida importante e debilitante nesses animais. As causas mais comuns relacionadas a esse tipo de arritmia nos cães são a idiopática, que pode ocorrer sobretudo em cães de grande porte, a cardiomiopatia dilatada e a insuficiência valvar crônica de mitral. De maneira menos costumaz, pode-se observar o advento de tal arritmia de forma secundária à endocardite, às doenças cardíacas congênitas não-tratadas, à dirofilariose com

comprometimento pulmonar, ao uso de fármacos arritmogênicos, à neoplasia e ao trauma (TILLEY, 1992).

Existem poucos trabalhos em medicina veterinária que abordam o tema da FA dentro do contexto da DVMM. Borgarelli e colaboradores (2004) compararam a evolução natural da DVMM e do prolapso de mitral em cães de grande e de pequeno porte, chegando à conclusão de que a ocorrência de FA é mais frequente em cães da raça Pastor Alemão do que em raças de menor tamanho.

Sabe-se que tal correlação advém do fato de que a ocorrência da FA requer uma certa dimensão de superfície atrial com propriedades elétricas alteradas para sua perpetuação, o que geralmente não ocorre em cães pequenos devido ao tamanho dos átrios nesses indivíduos (GUGLIELMINI et al., 2000). Em geral, quanto maior a superfície atrial, maior o espaço físico disponível para a acomodação de circuitos de reentrada (IWASAKI et al., 2011).

Gugliemini et al (2000) comprovaram que o tamanho do átrio esquerdo (AE) e o peso de cães acometidos por diversas cardiopatias são fatores determinantes para o desenvolvimento da FA. No entanto, observaram que cães de pequeno porte, comumente afetados por DVMM, podem não desenvolver tal arritmia, independentemente de apresentarem valores de relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao) muito aumentados, devido à ausência de massa atrial suficiente para tal.

A maior parte dos trabalhos que envolvem cães acometidos por FA são estudos conduzidos por médicos, utilizando os animais como modelo experimental, nos quais a insuficiência mitral (IM) é induzida cirurgicamente. Em um desses trabalhos, Verheule et al. (2003) estudaram as propriedades eletrofisiológicas e estruturais de átrios cronicamente dilatados de cães com IM induzida. Os autores comprovaram que nesses indivíduos a FA é mais facilmente induzida e que o período refratário do tecido atrial se encontra aumentado em comparação ao de cães normais.

Outro trabalho realizado com cães (LI et al., 1999) nos quais a ICC foi induzida por cinco semanas de estimulação atrial rápida não encontrou evidências de remodelamento elétrico no coração desses animais, apenas de diminuição da velocidade de condução e remodelamento estrutural por meio de áreas de fibrose, o

que indica que este componente pode ser mais relevante em casos de FA de curso crônico.

Sabe-se que, em humanos, a frequência de batimento atrial em indivíduos acometidos pela FA pode chegar a 400 a 600 batimentos por minuto (bpm). Caso todas as ondas de ativação fossem conduzidas aos ventrículos, a contração cardíaca seria inefetiva e levaria à morte rapidamente (NATTEL, 2002). Isso não ocorre devido à capacidade do nodo atrioventricular de filtrar os estímulos advindos dos átrios, no entanto, a frequência cardíaca final ainda é maior do que aquela que seria regida pelo nodo sinoatrial.

Em medicina humana, sabe-se que as manifestações clínicas relacionadas à FA, como dor de cabeça, tontura e palpitação somam-se àquelas decorrentes do processo de ICC, como fraqueza e dispneia, e que o processo de tratamento da afecção, incluindo efeitos colaterais, hospitalização e intervenções, contribuem para a piora significativa da qualidade de vida dos pacientes afetados (ALIOT et al., 2014). A aferição da qualidade de vida em pacientes humanos acometidos por FA vem ganhando cada vez mais importância nos últimos anos, e vem sendo considerada parte da avaliação de sucesso terapêutico, tal a sua relevância.

Em medicina veterinária, acredita-se que a diminuição da qualidade de vida secundária à FA também ocorra, e que a mesma se estenda aos tutores dos animais envolvidos, tanto em decorrência do desgaste emocional frente ao sofrimento do animal, quanto aos custos inerentes às diversas intervenções e hospitalizações que se fazem necessárias.

A ocorrência da FA, além de piorar a qualidade de vida do animal acometido, representa um marcador de mau prognóstico em cães valvopatas (BORGARELLI et al., 2012). A arritmia reflete a presença de alterações cardíacas estruturais importantes, além de comprometer o esvaziamento do átrio esquerdo devido a sua alta frequência cardíaca e, consequentemente, ao aumento da pressão intra-atrial esquerda, agravando o quadro de congestão. Ademais, a alta frequência cardíaca por períodos prolongados pode induzir uma disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, gerando um quadro denominado taquicardiomiopatia (SHINBANE et al., 1997).

3. OBJETIVOS

O objetivo primário consiste na investigação do TACT mensurado por meio do intervalo PA-TDI em cães livres de doenças cardiovasculares e em cães com DVMM em diferentes estágios. De maneira secundária, buscou-se identificar dados da anamnese, exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma que pudessem influenciar as mensurações obtidas e determinar se o intervalo PA-TDI é um fator preditor da ocorrência de fibrilação atrial em cães com DVMM.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo com o banco de imagens ecocardiográficas do Serviço de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VCM-HOVET/FMVZ-USP). A partir da seleção de estudos ecocardiográficos que atendessem aos critérios de inclusão, procedeu-se à reinterpretação destes por um único observador e posterior busca de informações diversas no prontuário dos animais, arquivados e mantidos no HOVET/FMVZ-USP.

4.1 ANÁLISE DO BANCO DE DADOS

Os critérios de inclusão dos estudos ecocardiográficos foram exames realizados em cães de qualquer idade, nos aparelhos da marca GE® modelo *Vivid* 7 *Expert* (*General Electric Co*.- GE) ou *Vivid* I (*General Electric Co*.- GE) com recursos para estudos em modos B, M e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual), com eletrocardiografia concomitante (em derivação bipolar DII), com boa visibilização da onda P no referido eletrocardiograma, boa qualidade do Doppler tecidual guiado por cores e, no mínimo, 5 ciclos cardíacos consecutivos gravados com o uso do Doppler guiado por cores.

Os critérios de exclusão dos exames foram aqueles realizados em outras espécies que não a canina, exames sem a utilização de Doppler tecidual guiado por cores, exames sem eletrocardiografia concomitante, aqueles cuja gravação de ciclos cardíacos foi inferior a cinco ciclos, além daqueles de pacientes que não estavam em ritmo sinusal.

4.1.1 Análise das imagens ecocardiográficas

Após a realização da mensuração do intervalo PA-TDI de todos os exames selecionados, procedeu-se à reinterpretação da totalidade dos exames ecocardiográficos por um único examinador, seguindo as recomendações da Echocardiography Comitte of the Speciality of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine e American Society of Echocardiography (ASE), com adaptações sugeridas por Boon (2011).

Para a realização de todas as mensurações utilizou-se o software de bancada *EchoPac* (General Electric Co.-GE). Foram avaliados, por meio do modo M, a frequência cardíaca (FC), a espessura do septo interventricular no final da diástole (SIVd), a espessura da parede livre do ventrículo esquerdo no final da diástole (PLVEd), o diâmetro diastólico final da cavidade do ventrículo esquerdo (DIVEd), o diâmetro sistólico final da cavidade do ventrículo esquerdo (DIVEs), a espessura do septo interventricular no final da sístole (SIVs), a espessura da parede livre do ventrículo esquerdo no final da sístole (PLVEs), a fração de encurtamento (ΔD) e a fração de ejeção (método de Teichholz) (FE).

No corte transverso da janela paraesternal direita foram avaliados o diâmetro da aorta (Ao) e o tamanho do átrio esquerdo (AE), além da relação AE/Ao. As imagens gravadas para a determinação da relação AE/Ao foram adquiridas em diferentes momentos do ciclo cardíaco, de modo que os valores de corte aplicáveis a cada método foram utilizados para determinar o parâmetro denominado “aumento do átrio esquerdo”. Para as imagens adquiridas com o cursor do eletrocardiograma simultâneo, localizado no final da onda T, foi utilizado o método sueco (HANSSON et al., 2002). Para aquelas com o cursor imediatamente antes da onda P foi utilizado o método de Rischniw e colaboradores (2000).

Pelo modo Doppler pulsado, foram avaliadas a velocidade e o gradiente dos fluxos das artérias pulmonar e aorta, do fluxo transmitral, dos fluxos de insuficiência das valvas mitral e tricúspide, quando presentes, além do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). A modalidade Doppler tecidual foi utilizada para averiguar a velocidade de movimentação do ânulo da valva mitral, com o volume de amostra posicionado na parede lateral esquerda da região.

A velocidade máxima do fluxo da artéria pulmonar foi obtida na janela paraesternal esquerda na via de saída de ventrículo direito, com o volume de amostra acima dos folhetos da valva pulmonar. No corte apical quatro câmaras, foi feito o registro do fluxo transmitral, conforme descrições anteriores (BOON, 2011). Foram mensuradas as velocidades das ondas E (enchimento rápido) e A (contração atrial) transmitral, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E.

No corte apical cinco câmaras, na janela paraesternal esquerda, foi obtida a velocidade máxima do fluxo da artéria aorta, com o volume de amostra posicionado logo abaixo dos folhetos da valva aórtica. Obteve-se, também, o valor do TRIV, posicionando-se o volume de amostra do Doppler de fluxo pulsado entre a via de entrada e via de saída do ventrículo e calculou-se a relação E/TRIV, conforme Schober e colaboradores (2010).

Com base no espectro da regurgitação da valva mitral, de acordo com Yi e colaboradores (2014), foi calculado o dP/dT reverso ou negativo, o qual quantifica o tempo e a diminuição de pressão necessários para a velocidade do fluxo diminuir de 3 m/s para 1 m/s. Não foi calculado o índice quando o espectro não foi formado de maneira clara, ou quando o jato de regurgitação era excêntrico e circundava a parede do átrio esquerdo (efeito coanda).

4.1.2 Cálculo da função atrial

Para a análise da função atrial esquerda, foram utilizados os vídeos gravados do corte apical quatro câmaras com, no mínimo, três ciclos cardíacos registrados. Não foram utilizadas imagens do corte apical duas câmaras, pois estes eram escassos nos registros e, teoricamente, os valores em ambos os cortes são similares no cão (WESSELOWSKI et al., 2015). As mensurações foram feitas conforme Höllmer e colaboradores (2017). Utilizou-se o método de área-superfície, sendo calculada a área biplanar do átrio esquerdo em mm^2 e o comprimento do assoalho do átrio esquerdo até o ânulo da valva mitral (eixo perpendicular) em mm. Tais medidas foram aplicadas na fórmula abaixo:

Volume atrial (mm^3) = 0,85 x área biplanar^2 (mm^2)/ eixo perpendicular (mm)

Não foram utilizadas as medidas calculadas pelo software por limitações inerentes ao mesmo, visto que os volumes em questão estão abaixo do limite mínimo de detecção do mesmo.

Os volumes atriais foram obtidos em três momentos distintos do ciclo cardíaco, sendo estes o volume atrial máximo (VAE $_{máximo}$), calculado no final da sístole ventricular, imediatamente antes da abertura da valva mitral; o volume atrial mínimo (VAE $_{mínimo}$), no final da diástole ventricular, no frame de fechamento da valva mitral; e o volume atrial pré-p (VAE $_{pa}$), no início da onda P do eletrocardiograma simultâneo.

A partir desses volumes foram calculadas as frações de ejeção atrial esquerda total, ativa e passiva, seguindo as fórmulas abaixo:

$$FEAE\ total = (VAE_{máximo} - VAE_{mínimo}) / VAE_{máximo}$$

$$FEAE\ passiva = (VAE_{máximo} - VAE_{pa}) / VAE_{máximo}$$

$$FEAE\ ativa = (VAE_{pa} - VAE_{mínimo}) / VAE_{pa}$$

4.1.3 Dados gerais e do exame clínico

Posteriormente, foi feita busca retrospectiva nos prontuários dos animais cujos ecocardiogramas foram revisados, no intuito de coletar dados de exame físico, anamnese, pressão arterial, traçados de eletrocardiograma e exames laboratoriais. A metodologia dos trabalhos de pesquisa cujos animais foram originalmente incluídos foi revisada, para detalhamento das técnicas utilizadas.

Todos os exames eletrocardiográficos foram realizados em aparelhos da marca ECAFIX® modelo 6. Todos os animais foram colocados em decúbito lateral direito e tiveram seus traçados obtidos de acordo com Tilley (1992). Foram avaliados frequência e ritmo cardíacos, duração e amplitude da onda P e do complexo QRS, duração dos intervalos PR e QT, análise do segmento ST (quanto à morfologia e nivelamento), polaridade da onda T, eixo elétrico aproximado do complexo QRS no plano frontal na derivação DII, com velocidade de registro igual a 50 mm/s, com aparelho calibrado para 1 milivolt (mV) igual a 1 centímetro (cm).

No tocante aos exames de sangue realizados, todos foram feitos e analisados no Laboratório Clínico do VCM do HOVET/FMVZ-USP. Os hemogramas foram realizados em contador hematológico automático, para uso veterinário, da marca ABC VET – Horiba ABX® ou SERONO® modelo 9020 AX determinando-se as contagens totais de hemácias, leucócitos, hemoglobina, volume globular e plaquetas.

A contagem diferencial de leucócitos foi realizada por microscopia óptica do esfregaço sanguíneo com sangue *in natura*, confeccionado no momento da coleta das amostras, e corados pela técnica de Rosenfeld.

O perfil bioquímico foi feito com analisador bioquímico automático da marca LABTEST®, modelo LABMAX 240. Foram tabulados os resultados das dosagens séricas de fosfatase alcalina (FAl), aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), proteína total, albumina, ureia e creatinina.

Para a determinação das proteínas totais foi utilizado o método colorimétrico de biureto (GORNALL; BARDAWILL; DAVID, 1949), e para a dosagem de albumina, o método colorimétrico do verde de bromocresol (CORCORAN; DURHAM, 1977). A atividade enzimática da alanina aminotransferase (ALT) foi definida pelo método cinético em ultravioleta, segundo Schumann et al., (2002), a da fosfatase alcalina (FAl) pelo método colorimétrico segundo Cerotti et al. (2002), ou segundo protocolo do fabricante Biosystems AS (Barcelona, Spain) do analisador bioquímico automático da marca LABTEST®, modelo LABMAX 240.

Para a avaliação do perfil renal, a ureia e a creatinina foram mensuradas de acordo com as recomendações dos fabricantes DIASYS® (Holzheim, Germany) e LABTEST® (Lagoa Santa, Minas Gerais), respectivamente, ou de acordo com Talke e Schubert (1965) e Lutsgarten e Wenk (1972).

Os dados recuperados foram tabulados e os animais foram separados em cinco grupos de estudo, a saber: animais livres de doenças cardiovasculares, denominados grupo DVMM A, animais com diagnóstico de DVMM estágio B1, estágio B2, estágio C e estágio D segundo a classificação do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) 2009. O intervalo PA-TDI de cada grupo foi mensurado e a influência das variáveis da anamnese, exame físico,

eletrocardiografia e ecocardiografia foram estudadas de maneira independente, conjunta ou em associação com o estadiamento da doença em cada animal.

Foi investigada também a possibilidade de desenvolvimento de FA em até dois anos após a data do exame ecocardiográfico analisado, sendo o período de corte escolhido baseado no trabalho de De Vos e colaboradores (2009). Foram considerados animais que apresentaram FA aqueles que possuíam traçados da arritmia documentados em prontuário dentro desta janela de tempo.

Independentemente do desfecho apresentado, os animais cujo último registro em prontuário foi inferior a dois anos após a data do ecocardiograma analisado, foram incluídos no presente estudo e o tempo decorrido entre o exame analisado e o último retorno foi levado em consideração na regressão de Cox realizada.

4.2 MENSURAÇÃO DO INTERVALO PA-TDI

A mensuração do intervalo PA-TDI foi realizada com base na metodologia descrita por Maffé e colaboradores (2015). Utilizou-se o programa *Q analysis-EchoResearch,* no software de bancada *EchoPac* (General Electric Co.-GE). Foram realizadas no mínimo cinco medidas do intervalo PA-TDI, sendo calculada sua média. Assim, objetivou-se minimizar as interferências causadas pela respiração, pela movimentação do coração dentro do tórax e pelas mudanças no enchimento cardíaco (BOON, 2011).

O volume de amostra foi posicionado na parede lateral do átrio esquerdo, logo acima do ânulo da valva mitral. Dessa forma, adquiriu-se o traçado da ativação mecânica da região de interesse. O intervalo PA-TDI foi definido pelo tempo decorrido entre o início da onda P do eletrocardiograma simultâneo (derivação DII) até o pico da onda A do referido traçado, conforme ilustram as Figuras 3 e 4.

Figura 3- Traçado de ativação mecânica da parede lateral do átrio esquerdo e mensuração do intervalo PA-TDI – São Paulo, 2018

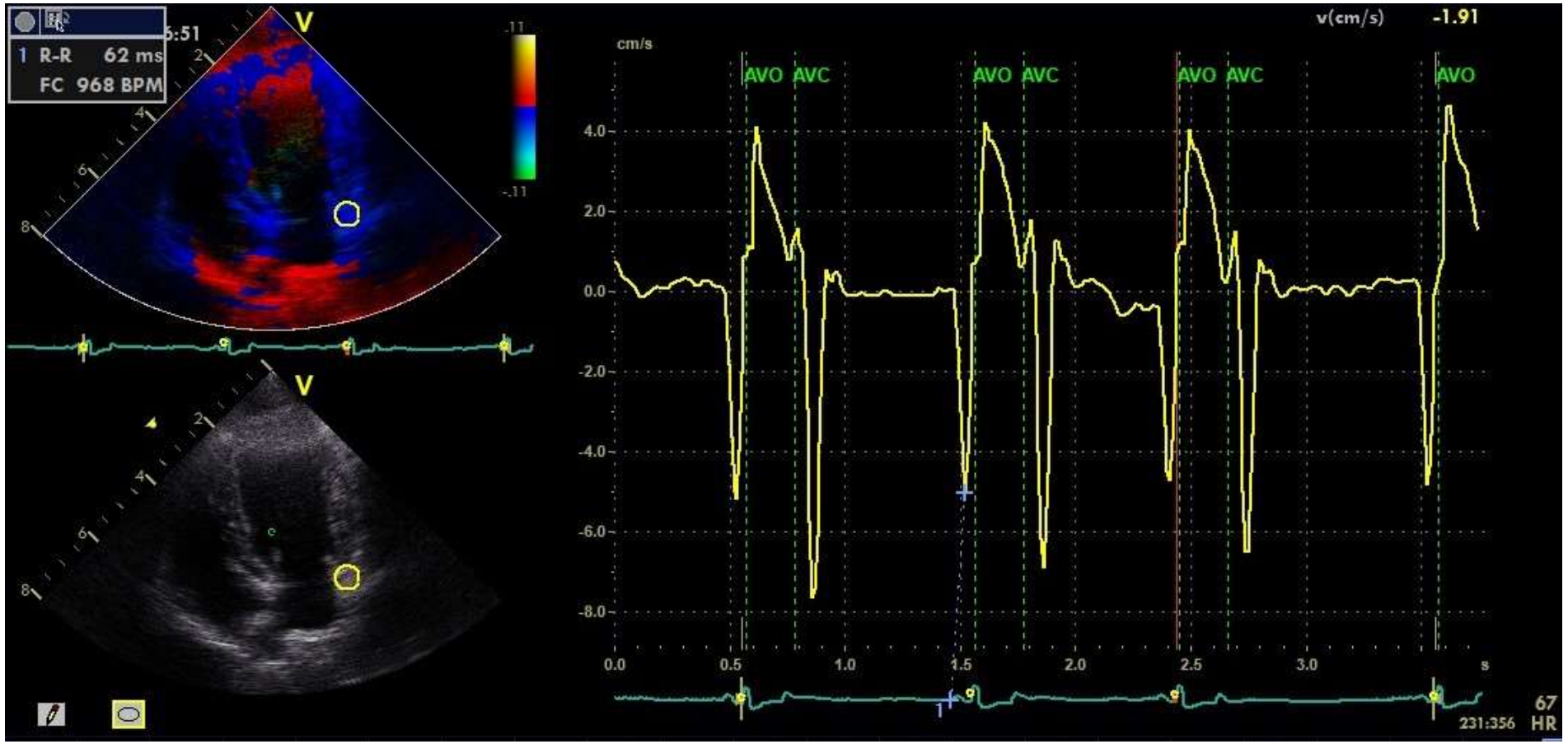


Figura 4- Detalhe da mensuração do intervalo PA-TDI, do início da onda P do eletrocardiograma ao pico da onda A'– São Paulo, 2018

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram feitas utilizando software Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 16.0 (SPSS®, Inc.,Chicago, Illinois). Foi feita a estatística descritiva geral e segundo diagnóstico de todas as variáveis da anamnese, exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma de cada um dos grupos de estudo. Para as variáveis quantitativas, foram estimados média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências gerais, segundo o diagnóstico. As variáveis da anamnese, exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma foram avaliadas também quanto às diferenças do intervalo PA-TDI médio.

As variáveis quantitativas foram testadas quanto à aderência à distribuição normal com o teste Shapiro-Wilk para a tomada de decisão quanto à utilização de abordagem paramétrica ou não paramétrica para os dados. O intervalo PA-TDI médio (variável quantitativa principal de interesse) teve distribuição normal. Foi utilizado um modelo de regressão linear para estimar a variação do TACT em função da variação do peso. Para verificar a correlação entre as variáveis e o TACT, foi

estimado o coeficiente de correlação de Pearson ou o coeficiente de correlação de Spearman, quando a variável correlacionada não teve distribuição normal.

Para verificar as diferenças do intervalo PA-TDI médio quanto às variáveis qualitativas com duas categorias utilizou-se o teste t de Student para variáveis independentes. Para verificar as diferenças do intervalo PA-TDI médio quanto às variáveis qualitativas com mais de duas categorias, utilizou-se a ANOVA para medidas não repetidas e o procedimento de Bon Ferroni como *post-hoc*, quando necessário.

Para verificar a influência das variáveis qualitativas estudadas em conjunto com o grupo de estudo foi utilizada a ANOVA 2-fatores. Todos os testes estatísticos foram considerados significativos quando $p<0,05$.

No concernente à investigação das variáveis associadas à fibrilação atrial, foi realizada uma análise de regressão múltipla com o modelo de Cox (COX, 1992) considerando o tempo (em dias) para a ocorrência da fibrilação atrial. As co-variáveis utilizadas foram: $VAE_{máximo}$, $VAE_{mínimo}$, VAE_{pa}, AE/AO, TACT, dP/dT negativo e $FEAE_{total}$, $FEAE_{ativa}$ e $FEAE_{passiva}$.

Inicialmente, foram construídos modelos simples com estimativa dos parâmetros para entrada das variáveis nos modelos múltiplos, tendo como ponto de corte $p\leq0,10$. Em seguida, estimaram-se as equações dos modelos múltiplos tendo como ponto de corte para permanência no modelo $p\leq0,25$. No final, o modelo mais ajustado foi determinado pela análise das curvas de sobrevivência e dos resíduos de cada co-variável. Esta metodologia de entrada e saída de variáveis foi baseada nos modelos propostos por Collet (1994).

5. RESULTADOS

A fase de coleta retrospectiva do banco de estudos ecocardiográficos resultou na seleção de um total de 264 animais, dos quais 120 foram descartados devido à falta de imagens ecocardiográficas específicas para as mensurações propostas, impossibilidade de visibilização da onda P no eletrocardiograma simultâneo, presença de outras cardiopatias que não a DVMM ou presença de registros hospitalares incompletos e/ou dúbios. Para a análise dos resultados restaram, portanto, 144 estudos ecocardiográficos.

5.1 ANIMAIS LIVRES DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

No que diz respeito ao grupo DVMM A, composto por cães livres de doenças cardiovasculares, os valores encontrados para o intervalo PA-TDI foram de 47± 9,09 (média e desvio-padrão) e 45,8 e 9 (mediana e intervalo interquartil). A idade dos animais foi em média 6,64 ± 2,45 anos e o peso foi 10 ± 9 kg. A caracterização das variáveis qualitativas dessa população está exposta na Tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis qualitativas da população de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018

(Continua)

Características dos cães do grupo DVMM A		**No. (%)**
Sexo		
	Machos	39,6
	Fêmeas	60,4
Porte		
	Mini e pequeno	83,0
	Médio	13,2

(Conclusão)

Características dos cães do grupo DVMM A		No. (%)
	Grande e gigante	3,8
Castração		
	Castrado	72
	Não castrado	28
Escore de Condição Corporal (1-9)		
	1	0
	2	0
	3	4,4
	4	13,3
	5	42,2
	6	17,8
	7	13,3
	8	4,4
	9	4,4

Legenda: DP= desvio padrão; No= número.

As variáveis eletrocardiográficas dos pacientes incluídos no grupo DVMM A estão apresentadas na Tabela 2, enquanto os parâmetros ecocardiográficos dessa população estão ilustrados na Tabela 3.

Tabela 2 - Variáveis eletrocardiográficas da população de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018

(Continua)

Variáveis eletrocardiográficas dos cães do grupo VVM A	Valores Média ± DP
Duração da Onda P (s)	0,04 ± 0,01

(Conclusão)

Variáveis eletrocardiográficas dos cães do grupo VVM A	Valores Média ± DP
Amplitude da Onda P (mV)	0,3 ± 0,1
Duração segmento PR (s)	0,0870 ± 0,19
Duração do complexo QRS (s)	0,04 ± 0,01
Amplitude do Complexo QRS (mV)	1,5570 ± 0,60
Duração do Intervalo QT (s)	0,1808 ± 0,02
Ritmo	**No (%)**
Ritmo Sinusal	54
Arritmia Sinusal	22
Arritmia Sinusal Com MPM	6
Taquicardia Sinusal	54

Legenda: DP= desvio padrão; No= número absoluto;

MPM= marcapasso migratório

Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos da população de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018

(Continua)

Variáveis ecocardiográficas dos cães do grupo DVMM A	Média ± DP
SIVd (cm)	0,04 ± 0,01
PLVEd (cm)	0,3 ± 0,1
DIVEd (cm)	0,09 ± 0,19
DIVEs (cm)	0,04 ± 0,01
FE (%)	0,77 ± 0,08
ΔD (%)	0,44 ± 0,08
Diâmetro da Ao (cm)	1,54 ± 0,43

(Conclusão)

Variáveis ecocardiográficas dos cães do grupo DVMM A	Média ± DP
Tamanho do AE (cm)	2,15 ± 0,58
Relação AE/Ao	1,43 ± 0,20
Velocidade da onda E (m/s)	0,65 ± 0,12
Velocidade da onda A (m/s)	0,57 ± 0,15
TDE (ms)	90 ±19
TRIV (ms)	66 ± 13
Relação E/TRIV	1,04 ± 0,36
Relação E/A	1,22 ± 0,38
Velocidade da onda E' (m/s)	0,09 ± 0,02
Velocidade da onda A' (m/s)	0,08 ± 0,02
Velocidade do fluxo da Artéria Pulmonar (m/s)	0,87 ± 0,14
Velocidade do fluxo da Artéria Aorta (m/s)	1,21 ± 0,19
VAE máximo (mm^3)	8409,57 ± 8491,32
VAE pa (mm^3)	5608,21 ± 5849,75
VAE mínimo (mm^3)	3153,75 ± 3594,64
FEAE total (%)	64 ± 8
FEAE passiva (%)	32 ± 13
FEAE ativa (%)	44 ± 11
AAE máxima (mm^2)	410,3 ± 242,82
AAE mínima (mm^2)	211,65 ± 141,9
AAE pa (mm^2)	307,70 ± 190,77

No que diz respeito às comorbidades dos cães incluídos no presente estudo, apenas um animal apresentou hipotireoismo e outro teste rápido ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) positivo para Ehrlichia sp. Não houve diferença no

intervalo PA-TDI do cão hipotireoideo, bem como daquele positivo para Ehrlichia sp, e os demais animais do grupo DVMM A (p= 0,191 e p= 0,58, respectivamente).

Quanto à investigação dos fatores correlacionados ao intervalo PA-TDI em cães, os resultados encontrados na população estudada referentes à anamnese e exame clínico estão ilustrados na Tabela 4. Os parâmetros ecocardiográficos estão descritos na Tabela 9. O gráfico de regressão linear referente à variável peso está ilustrado no Gráfico 1.

Tabela 4 - Coeficiente de correlação entre o intervalo PA-TDI e parâmetros de cães livres de doenças cardiovasculares incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018

(Continua)

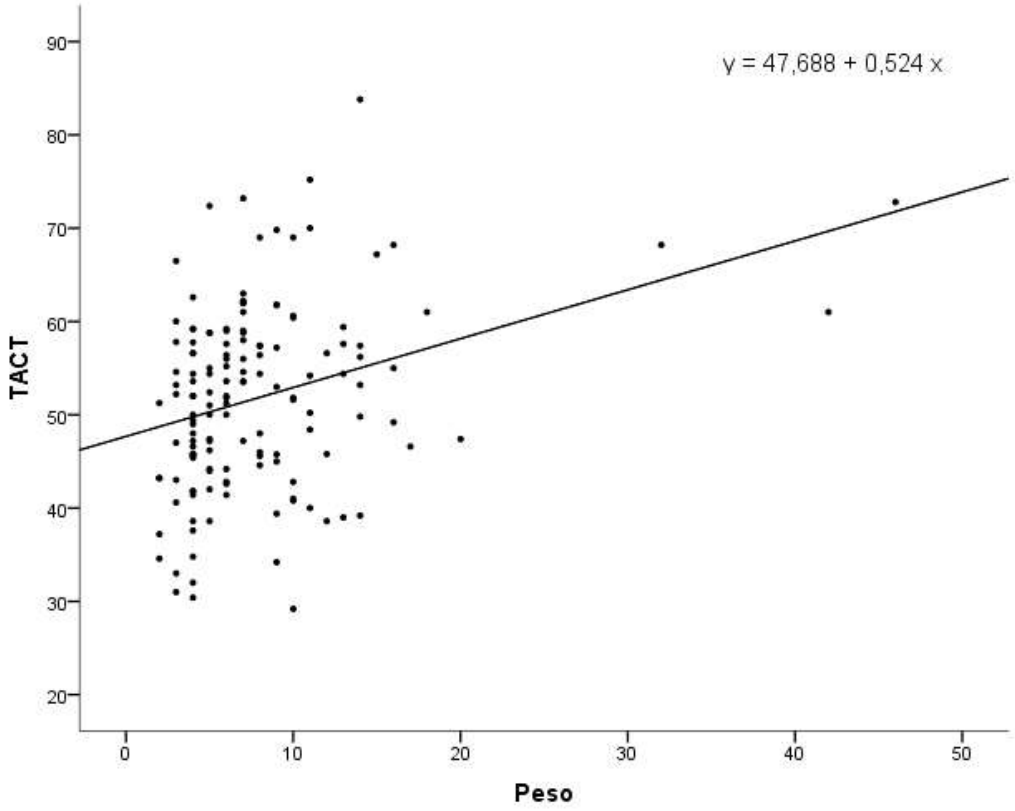
Parâmetro	**Coeficiente de Correlação com o PA-TDI**	**p**
Peso (Kg)	0,62	<0,01*
FC ao exame físico (bpm)	-0,31	0,03*
Idade (anos)	0,03	0,79
Escore de Condição Corporal (1-9)	-0,04	0,77
Frequência Respiratória (mrpm)	0,11	0,47
PAS (mmHg)	0,05	0,73
Duração segmento PR (s)	0,34	0,02*
Duração da Onda P (s)	0,14	0,35
Amplitude da Onda P (mV)	-0,26	0,07
Duração do complexo QRS (s)	-0,08	0,56
Amplitude do Complexo QRS (mV)	-0,23	0,11
Duração do Intervalo QT (s)	0,09	0,54
Uréia (mg/dL)	-0,23	0,11
Creatinina (mg/dL)	0,22	0,13
Proteína Total (g/dL)	0,15	0,29
Albumina (g/dL)	-0,25	0,08
Fosfatase Alcalina (U/L)	0,09	0,53
Sódio (mmol/L)	0,18	0,35

(Conclusão)

Parâmetro	**Coeficiente de Correlação com o PA-TDI**	**p**
Potássio (mmol/L)	-0,16	0,41
Cálcio (mg/dL)	-0,13	0,52
Fósforo (mg/dL)	-0,30	0,14
Hemácias (10^6/µL)	0,05	0,73
Hemoglobina (g/dL)	0,08	0,55
Hematócrito (%)	0,08	0,59
VCM (fL)	-0,05	0,70
HCM (pg)	0,12	0,39
CHCM (%)	0,12	0,39
Leucócitos/mm³	-0,06	0,67
Neutrófilos/mm³	-0,12	0,38
Segmentados/mm³	-0,10	0,47
Linfócitos típicos/mm³	0,15	0,30
Linfócitos atípicos/mm³	-0,30	0,21
Monócitos/mm³	-0,19	0,18
Basófilos/mm³	0,07	0,62
Eosinófilos/mm³	0,34	0,01*

Legenda: FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistêmica.

Gráfico 1 - Gráfico de dispersão do TACT mensurado pelo intervalo PA-TDI em relação ao peso e equação de regressão linear - São Paulo, 2018



No que tange às variáveis qualitativas, observou-se que dentre os fatores estudados, o valor do intervalo PA-TDI foi diferente apenas entre animais de porte mini ou pequeno comparados ao dos animais de porte grande ou gigante (p=0,01). Sexo, castração e obesidade não influenciaram no valor do intervalo PA-TDI (valores de p respectivamente 0,50, 0,24 e 0,98).

5.2 ANIMAIS EM DIFERENTES ESTÁGIOS DA VALVOPATIA MITRAL MIXOMATOSA

Quanto aos animais com DVMM, compararam-se os valores do intervalo PA-TDI encontrados nos grupos DVMM B1, DVMM B2, DVMM C e DVMM D com o valor do intervalo PA-TDI do grupo DVMM A, livre de doenças cardiovasculares. Os resultados encontrados estão ilustrados no Gráfico 2 e na Tabela 5.

Gráfico 2 - Histograma do TACT mensurado pelo intervalo PA-TDI de acordo com o grupo de diagnóstico dos cães incluídos no presente estudo - São Paulo, 2018

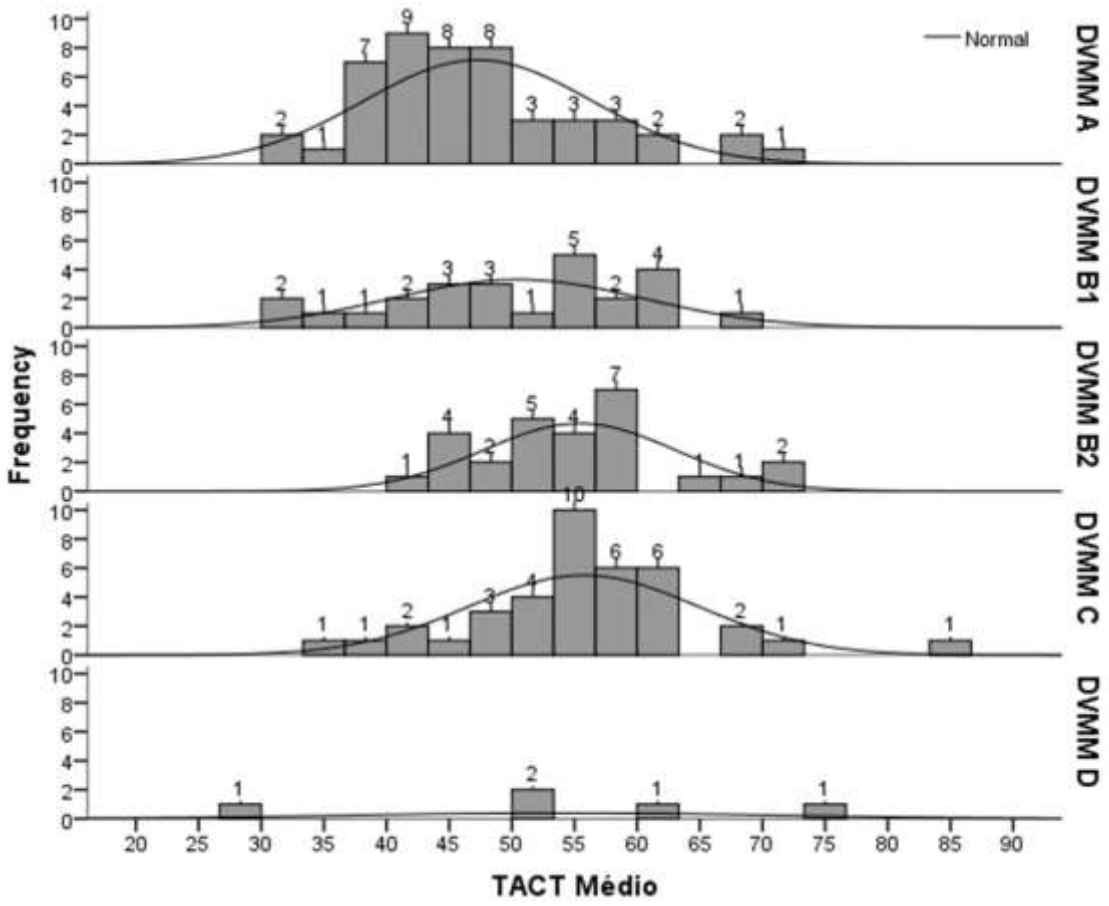


Tabela 5 - Média e desvio padrão do intervalo PA-TDI de cada grupo de estudo e nível de significância de sua diferença com o grupo livre de doenças cardiovasculares - São Paulo, 2018

Grupo de estudo	Intervalo PA-TDI	
	Média ± DP	Valor de p
DVMM A	47,3 ± 9,1	-
DVMM B1	50,4 ± 10	1,00
DVMM B2	55,4 ± 7,7 *	<0,01
DVMM C	55,7 ± 9,2 *	<0,01
DVMM D	54,3 ± 16,9	1,00

Legenda: DP=desvio padrão.

* Diferença estatística significante entre o valor apresentado e o valor do intervalo PA-TDI no grupo dos cães hígidos.

Além da comparação do intervalo PA-TDI entre os grupos de animais acometidos por DVMM, propôs-se também a avaliação de outras variáveis da anamnese, exame clínico e ecocardiograma sobre a condução atrial. Assim, o efeito de tais variáveis sobre o intervalo PA-TDI foi estudado, isolado ou em conjunto com o estágio da DVMM. Tais resultados estão expressos nas Tabelas 6, 7 e 8.

Tabela 6 - Dados da anamnese e do exame físico da população total de cães incluídos no presente estudo e sua relação com o intervalo PA-TDI, levando em consideração a variável isolada ou o estágio da DVMM em conjunto- São Paulo, 2018

(Continua)

Variável		Intervalo PA-TDI		
		Média ± DP	p variável	p variável + estágio DVMM
Tosse	Ausente	49,7 ± 9,7	<0,01*	0,34
	Presente	54,5 ± 9,7		
Cansaço fácil	Ausente	51,0 ± 10,1		
	Presente	53,9 ± 9,3	0,10	0,33

(Conclusão)

Variável		Intervalo PA-TDI		
		Média ± DP	**p variável**	**p variável + estágio DVMM**
Dispneia	Ausente	51,2 ± 10,4		
	Presente	55,3 ± 6,6	0,01*	0,78
Histórico de convulsão	Ausente	51,9 ± 10	0,96	0,49
	Presente	52,1 ± 5,9		
Cianose	Ausente	51,7 ± 10,1		
	Presente	54,2 ± 8,4	0,42	0,07
Síncope ou pré-síncope	Ausente	51,8 ± 10,2		
	Presente	53,4 ± 7,4	0,55	0,99
Ascite	Ausente	51,8 ± 9,8		
	Presente	75,2	0,01*	-
Queixas do sistema digestório	Ausente	52,1 ± 10		
	Presente	50,1 ± 9,6	0,53	0,45
Queixas do sistema gênito-urinário	Ausente	50,8 ± 9,4	<0,01*	0,48
	Presente	57,0 ± 10,9		

Legenda: DP= desvio padrão.
* Diferença estatística significante entre os valores apresentados.

Tabela 7 - Histórico medicamentoso da população total de cães incluídos no presente estudo e sua relação com o intervalo PA-TDI levando em consideração a variável isolada ou o estágio da DVMM em conjunto – São Paulo, 2018

Medicamento em uso		Intervalo PA-TDI		
		Média ± DP	p variável	p variável + estágio da DVMM
IECA	Não	51,1 ± 9,5	0,01*	0,76
	Sim	56,5 ± 11,4		
Furosemida	Não	50,9 ± 10	0,01*	0,01[a]
	Sim	56,3 ± 8,4		
Espironolactona	Não	51,1 ± 9,7	<0,01*	0,11
	Sim	59,1 ± 9,4		
Anlodipino	Não	51,7 ± 9,8	0,11	0,71
	Sim	60,9 ± 12,7		
Pimobendana	Não	51,9 ± 10	0,90	0,85
	Sim	52,6 ± 1,4		
Digoxina	Não	51,6 ± 9,8	0,051	0,52
	Sim	59,6 ± 11,9		
Hidroclortiazida	Não	51,8 ± 9,8*	0,01*	-
	Sim	75,2		
Dropropizina	Não	51,6 ± 9,7*	0,02*	0,10
	Sim	61,4 ± 12,4		
Aminofilina	Não	51,8 ± 9,8*	0,01*	-
	Sim	75,2		

Legenda: DP= desvio padrão.

* Diferença estatística significante entre os valores apresentados.

[a] Diferença estatisticamente significante entre os animais do grupo DVMM A que não utilizam Furosemida e aqueles do grupo DVMM C que usam Furosemida.

Tabela 8 - Dados do exame físico da população total de cães incluídos no presente estudo e sua relação com o intervalo PA-TDI levando em consideração a variável isolada ou o estágio da DVMM em conjunto - São Paulo, 2018

Parâmetro		Intervalo PA-TDI		
		Média ± DP	p variável	p variável + estágio da DVMM
Hidratação	Hidratado	50,4 ±09,9	0,96	0,49
	Desidratado	47,6 ± 12,7		
Mucosas	Róseas	50,07 ± 9,7	0,89	0,33
	Hipocoradas	52,6 ± 11,4		
Linfonodos	Sem alterações	50,5 ± 10,6	0,25	0,41
	Aumentados	46,5 ± 1,27		
Padrão respiratório	Eupneico	50,5 ± 9,2	0,45	0,60
	Dispneico	49,9 ± 11,7		
Ritmo cardíaco	Regular	50,41 ± 10,27	0,38	0,63
	Irregular	50,56 ± 5,11		
Palpação abdominal	Sem sensilidade dolorosa	50,50 ± 10,11	0,25	
	Com sensibilidade dolorosa	52,30 ± 9,48		
Campos pulmonares	Sem alteração	50,22 ± 9,70	0,03*	0,01[a]
	Crepitação	56,80 ± 18,30		

Legenda: DP= desvio padrão.

* Diferença estatística significante entre os valores apresentados.

Quanto ao ecocardiograma, as variáveis qualitativas que apresentaram relação com o intervalo PA-TDI na população geral foram a presença de insuficiência mitral importante em relação à ausência de insuficiência mitral (p=0,001) e presença de aumento importante do átrio esquerdo em relação à ausência de remodelamento desta câmara (p<0,01). Além disso, a média do

intervalo PA-TDI dos grupos DVMMB2, DVMMC e DVMMD com hipertensão pulmonar discreta foi maior do que aquela dos animais livres de cardiopatia e de hipertensão pulmonar ($p=0,01$, $p<0,01$ e $p=0,02$ respectivamente).

As variáveis quantitativas do ecocardiograma e sua correlação com o intervalo PA-TDI na população geral do estudo e em cada grupo diagnóstico estão dispostas na Tabela 9.

Tabela 9- Coeficientes de correlação do intervalo PA-TDI média com as variáveis ecocardiográficas quantitativas em todos os animais e segundo o diagnóstico – São Paulo, 2018

(Continua)

Variável	Todos os animais		DVMM A		DVMM B1		DVMM B2		DVMM C		DVMM D	
	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p
SIVd (cm)	0,28	<0,01	0,55	<0,01	0,61	<0,01	0,40	0,03	0,40	0,03	0,28	<0,01
PLVEd (cm)	0,18	0,02	0,47	<0,01	0,67	<0,01	0,31	0,11	0,31	0,11	0,18	0,02
DIVEd (cm)	0,56	<0,01	0,55	<0,01	0,52	<0,01	0,43	0,02	0,43	0,22	0,56	<0,01
DIVEs (cm)	0,45	<0,01	0,40	<0,01	0,51	<0,01	0,52	<0,01	0,52	<0,01	0,45	<0,01
FE (%)	-0,01	0,84	-0,13	0,37	-0,32	0,11	-0,45	0,01	-0,45	0,01	-0,01	0,84
ΔD (%)	0,02	0,74	-0,04	0,73	-0,26	0,19	-0,43	0,02	-0,43	0,02	0,02	0,73
Diâmetro Ao (cm)	0,3	<0,01	0,54	<0,01	0,22	0,27	0,24	0,21	0,24	0,21	0,3	<0,01
Tamanho do AE (cm)	0,48	<0,01	0,57	<0,01	0,45	0,02	0,32	0,10	0,32	0,10	0,48	<0,01
Relação AE/Ao	0,29	<0,01	-0,01	0,94	0,38	0,06	<0,01	0,97	<0,01	0,97	0,29	<0,01
Velocidade da onda E (m/s)	0,24	<0,01	-0,10	0,46	0,08	0,68	-0,05	0,78	-0,05	0,78	0,24	<0,01

(Continuação)

Variável	Todos os animais		DVMM A		DVMM B1		DVMM B2		DVMM C		DVMM D	
	Coef	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**
Velocidade da onda A (m/s)	0,27	<0,01	0,03	0,80	-0,07	0,71	0,05	0,79	0,05	0,79	0,27	<0,01
TRIV (ms)	-0,1	0,91	0,29	0,03*	-0,05	0,77	0,38	0,04*	0,38	0,04*	-0,01	0,91
Relação E/TRIV	0,19	0,01*	-0,24	0,09	0,09	0,66	-0,02	0,91	-0,02	0,91	0,19	0,01*
Relação E/A	-0,01	0,86	-0,04	0,77	0,27	0,18	-0,19	0,33	-0,19	0,31	-0,01	0,86
Velocidade da onda E' (m/s)	0,01	0,84	-0,15	0,28	0,17	0,40	0,22	0,26	0,22	0,29	0,01	0,84
Velocidade da onda A' (m/s)	0,20	0,01*	0,03	0,79	-0,03	0,85	-0,07	0,71	-0,07	0,71	0,2	0,01*
Velocidade do fluxo da AP (m/s)	-0,24	<0,01*	-0,30	0,03*	-0,02	0,92	-0,41	0,03*	-0,41	0,03*	-0,24	<0,01*
Velocidade do fluxo da AO (m/s)	0,02	0,98	0,10	0,45	0,22	0,27	-0,14	0,49	-0,14	0,49	0,02	0,98
VAE $_{máximo}$ (mm^3)	0,59	<0,01*	0,59	<0,01*	0,61	<0,01*	0,45	0,02*	0,28	0,08	0,04	0,91
VAE $_{pa}$ (mm^3)	0,61	<0,01*	0,54	<0,01*	0,75	<0,01*	0,54	<0,01*	0,5	0,03*	0,16	0,69

(Conclusão)

Variável	Todos os animais		DVMM A		DVMM B1		DVMM B2		DVMM C		DVMM D	
	Coef	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**	**Coef**	**p**
VAE $_{mínimo}$ (mm^3)	0,59	<0,01*	0,61	<0,01*	0,59	<0,01*	0,56	<0,01*	0,27	0,10	-0,23	0,57
FEAE total (%)	-0,31	<0,01*	-0,28	0,05	-0,39	0,05	-0,41	0,03*	-0,09	0,58	0,57	0,13
FEAE passiva (%)	-0,17	0,04*	0,12	0,93	-0,28	0,17	-0,18	0,37	-0,39	0,01*	0,03	0,94
FEAE ativa (%)	-0,23	<0,01*	-0,32	0,03*	-0,20	0,33	-.0,35	0,07	0,11	0,49	0,69	0,05
AAE $_{máxima\ (}$$mm^2$)	0,60	<0,01*	0,63	<0,01*	0,63	<0,01*	0,48	0,01*	0,28	0,08	0,16	0,69
AAE $_{mínima\ (}$$mm^2$)	0,60	<0,01*	0,65	<0,01*	0,67	<0,01*	0,55	<0,01*	0,28	0,08	-0,21	0,61
AAE $_{pa\ (}$$mm^2$)	0,62	<0,01*	0,60	<0,01*	0,74	<0,01*	0,52	<0,01*	0,37	0,02*	0,16	0,69
dP/dT negativo	-0,22	0,08	-	-	-0,53	0,21	-0,32	0,14	-0,32	0,14	-0,22	0,08

Legenda: Coef= coeficiente de correlação

*valores estatisticamente significantes.

Frente à influência do tamanho dos animais em algumas das variáveis ecocardiográficas acima avaliadas, optou-se por realizar nova análise de algumas das variáveis normalizadas pelo peso dos animais selecionados, conforme ilustra a Tabela 10.

Tabela 10. Coeficientes de correlação (Coef) do intervalo PA-TDI médio com variáveis ecocardiográficas quantitativas normalizadas pelo peso em todos os animais e segundo o diagnóstico – São Paulo, 2018.

(Continua)

Variável/peso	Todos os animais		DVMM A		DVMM B1		DVMM B2		DVMM C		DVMM D	
	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p
DIVEd (cm)/ (kg)	-0,05	0,47	-0,58	<0,01*	-0,42	0,03*	-0,06	0,74	-0,13	0,42	0,11	0,07
Tamanho do AE (cm)/ (kg)	-0,09	0,27	-0,56	<0,01*	-0,50	0,10	-0,18	0,35	-0,31	0,05	0,31	0,45
VAE $_{máximo}$ (mm^3) / (kg)	0,42	<0,01*	0,07	0,62	0,41	0,04*	0,17	0,38	0,05	0,74	0,31	0,45
VAE $_{pa}$ (mm^3) / (kg)	0,47	<0,01*	0,11	0,44	0,50	0,01*	0,22	0,28	0,17	0,31	0,23	0,57
VAE $_{mínimo}$ (mm^3) / (kg)	0,48	<0,01*	0,26	0,07	0,52	<0,01*	0,33	0,09	0,07	0,65	-0,04	0,91
AAE $_{máxima\ (}$ mm^2) / (kg)	0,28	<0,01*	-0,32	0,03*	-0,24	0,91	0,09	0,96	-0,07	0,67	0,42	0,26

(Conclusão)

Variável/peso	Todos os animais		DVMM A		DVMM B1		DVMM B2		DVMM C		DVMM D	
	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p	Coef	p
AAE $_{mínima\ (}$mm^2) / (kg)	0,33	<0,01*	-0,21	0,16	0,16	0,45	0,13	0,51	<0,01	0,96	0,02	0,95
AAE $_{pa\ (}$mm^2) / (kg)	0,31	<0,01*	-0,31	0,03*	0,01	0,92	0,02	0,89	0,02	0,86	0,33	0,42

Legenda: Coef= coeficiente de correlação

*valores estatisticamente significantes.

5.3 INVESTIGAÇÃO DO TACT COMO PREDITOR DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

No que diz respeito à investigação do poder preditivo do TACT mensurado por meio do intervalo PA-TDI para a ocorrência de fibrilação atrial nos animais com DVMM, optou-se por proceder à investigação com modelos bivariados e modelos multivariados. Dos animais cujos exames foram reavaliados, apenas seis apresentaram o desfecho de fibrilação atrial, ou seja, 4,1 %, sendo que um destes apresentou essa arritmia após 1038 dias a partir da realização do exame ecocardiográfico, não sendo incluído na análise.

Os parâmetros da população que apresentou FA em até dois anos em comparação com aquela que não apresentou está ilustrada na Tabela 11.

Tabela 11 - Variáveis selecionadas na população que apresentou FA e população que não desenvolveu a arritmia - São Paulo, 2018

Parâmetro	**FA em até 2 anos (n=6)**	**Sem FA em até 2 anos (n=135)**
Peso (Kg, média± DP)	7,84 ± 6,11	8,13 ± 3,1
Fêmeas (%)	20	47
Porte pequeno (%)	100	54
FC ao exame físico (bpm, média± DP)	128 ± 22	131 ± 23
Idade (anos, média± DP)	9,4 ± 3	9,3 ± 3
Animais obesos (%)	0	3
Frequência Respiratória (mrpm, média± DP)	42 ± 32	43 ± 31
PAS (mmHg, média± DP)	132 ± 14	134 ± 24
Duração da onda P (ms, média± DP)	0,04 ± 0,04	0,04 ± 0,03
Intervalo PR (ms, média± DP)	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,01
Duração do intervalo PA-TDI (ms, média± DP)	64,22 ± 16,99	51,9 ± 9,8
Relação AE/Ao (média± DP)	1,75 ± 0,48	1,76 ± 0,49
Grupo DVMM A (%)	0	32
Grupo DVMM B1 (%)	0	16
Grupo DVMM B2 (%)	0	18
Grupo DVMM C (%)	80	25
Grupo DVMM D (%)	20	6

Legenda: FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica.

5.3.1 Modelos bivariados

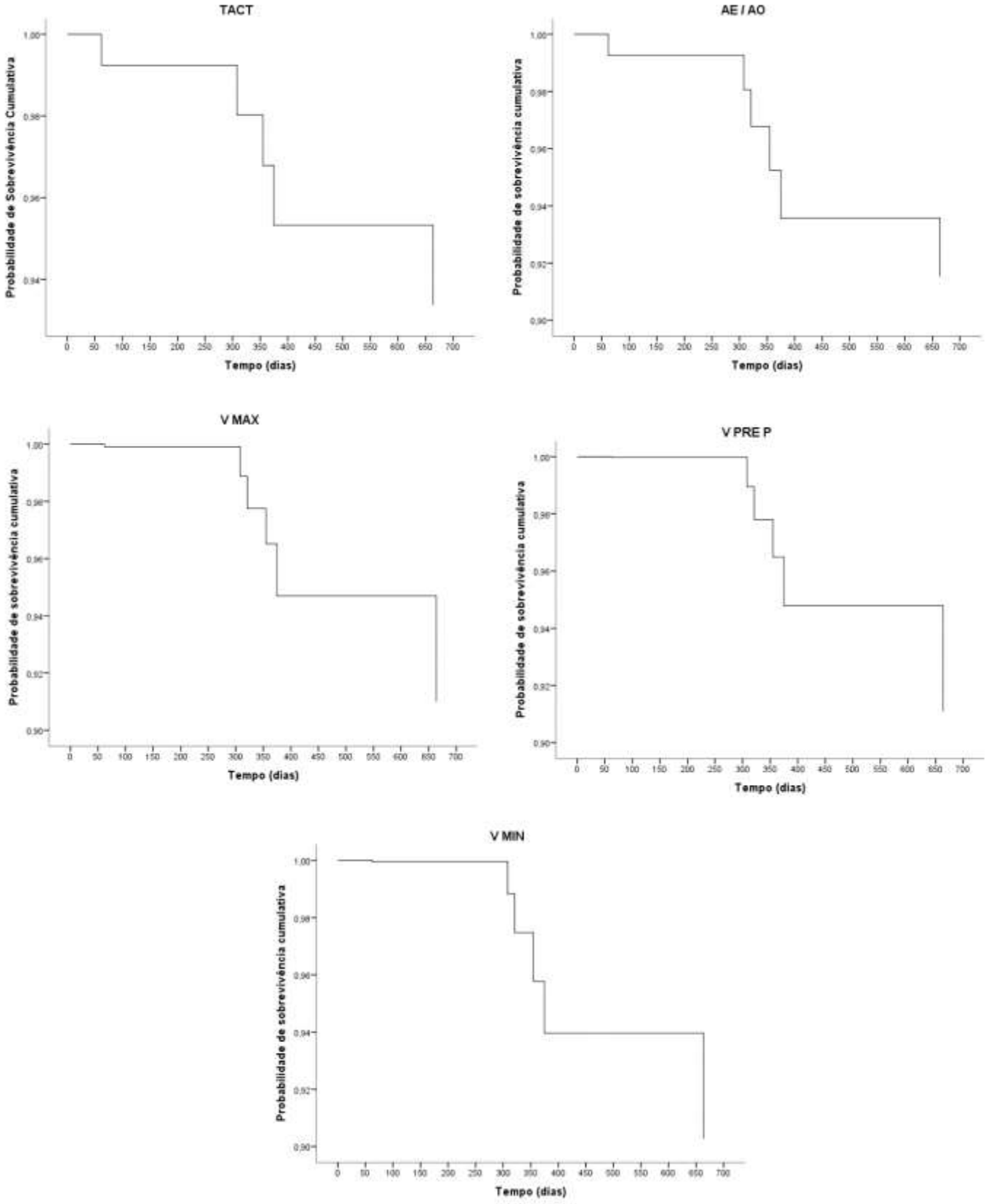
Os resultados da análise bivariada estão descritos na Tabela 12. A variável dependente é a fibrilação atrial (0- não; 1- sim), e a variável tempo foi considerada em dias decorridos desde o exame ecocardiográfico até o diagnóstico da fibrilação atrial ou até o último retorno do paciente. As curvas de sobrevivência baseadas nos resultados dessa análise estão ilustradas na Figura 5.

Tabela 12- Análise bivariada de parâmetros ecocardiográficos em relação à ocorrência de fibrilação atrial e ao tempo decorrido – São Paulo, 2018

Modelo	Co-variável	Valor de p	Coeficiente	IC
1	TACT	0,006*	1,131	1,035 – 1,235
2	AE / AO	0,003*	6,536	1,903 – 22,444
3	dP/dT negativo	0,498	0,999	0,995 – 1,002
4	$VAE_{máximo}$ (mm3)	0,000*	1,000	1,000 – 1,000
5	VAE_{pa} (mm3)	0,001*	1,000	1,000 – 1,000
6	$VAE_{mínimo}$ (mm3)	0,001*	1,000	1,000 – 1,000
7	FEAE total (%)	0,048	0,007	0,000 – 0,952
8	FEAE passiva (%)	0,478	0,112	0,000 – 47,431
9	FEAE ativa (%)	0,902	0,972	0,624 – 1,517

Legenda: * Modelos com p<=0,10 escolhidos para a etapa seguinte.

Figura 5- Curvas de sobrevivência dos modelos de regressão de Cox para as covariáveis significativas: TACT, AE/AO, VAE $_{máximo}$, VAE $_{mínimo}$ e VAE $_{pa}$ – São Paulo, 2018



Até 300 dias de acompanhamento, a probabilidade de sobrevivência (não desenvolver FA) dos animais avaliados ficou em torno de 99-100%, entre 300 e 400 dias, ela cai para 95-96% (TACT), 93-94% (AE/AO), 94% ($VAE_{máximo}$), 95% ($VAE_{mínimo}$ e VAE_{pa}).

Não foi possível encontrar uma curva ROC estatisticamente significante para o modelo do TACT PA-TDI, sendo a mais ajustada uma que teve área abaixo da curva de 0,75 com p=0,06.

5.3.2. Modelos multivariados

Foram avaliados 42 modelos múltiplos com as variáveis $VAE_{máximo}$, VA_{pa}, $VAE_{mínimo}$, AE/AO, TACT E $FEAE_{total}$, definidas por meio da análise bivariada. O critério para permanência no modelo múltiplo foi p<=0,25. O modelo mais ajustado foi o modelo 3, porém não houve modelo significativo. A Tabela 13 ilustra os modelos com variáveis significativas encontrados, seus respectivos coeficientes, valores de p e intervalos de confiança.

Tabela 13- Análise multivariada de parâmetros ecocardiográficos em relação à ocorrência de fibrilação atrial – São Paulo, 2018

(Continua)

Modelo	Co-variável	Valor de p	Coeficiente	IC
2	**$VAE_{MÁXIMO}$ + $VAE_{MÍNIMO}$**			
	$VAE_{MÁXIMO}$	0,044*	1,000	1,000 – 1,000
	$VAE_{MÍNIMO}$	0,207	1,000	1,000 – 1,000
3	**$VAE_{MÁXIMO}$ + $VAE_{MÍNIMO}$ + VAE_{PA}**			
	$VAE_{MÁXIMO}$	0,092	1,000	1,000 – 1,000
	$VAE_{MÍNIMO}$	0,083	1,000	1,000 – 1,000
	VAE_{PA}	0,160	1,000	0,999 – 1,000
12	**$VAE_{MÁXIMO}$ + FEAE TOTAL**			
	$VAE_{MÁXIMO}$	0,001*	1,000	1,000 – 1,000
	FEAE TOTAL	0,249	0,068	0,001 – 6,588
22	**$VAE_{MÍNIMO}$ + TACT**			
	$VAE_{MÍNIMO}$	0,007*	1,000	1,000 – 1,000
	TACT	0,215	1,055	0,969 – 1,150

(Conclusão)

Modelo	Co-variável	Valor de p	Coeficiente	IC
27	**$VAE_{MÍNIMO}$ + FEAE TOTAL**			
	$VAE_{MÍNIMO}$	0,002*	1,000	1,000 – 1,000
	FEAE TOTAL	0,078	527,303	0,498 – 558551,723
32	**AE/AO + TACT**			
	AE/AO	0,109	3,662	0,750 – 17,885
	TACT	0,019*	1,114	1,018 – 1,218
38	**TACT + FEAE TOTAL**			
	TACT	0,011*	1,126	1,027 – 1,234
	FEAE TOTAL	0,149	0,005	0,000 – 6,840

Legenda: IC= intervalo de confiança

*valores estatisticamente significantes.

6. DISCUSSÃO

O estudo da condução elétrica interatrial é assunto que gera controvérsias desde o século XIX até os dias atuais, apesar do desenvolvimento de tecnologias cada vez mais avançadas para sua investigação. Em medicina veterinária, a condução elétrica interatrial é, ainda, tema pouco explorado, porém em expansão com o crescente interesse na realização de estudos eletrofisiológicos.

O primeiro ponto estudado no presente trabalho foi o valor normal de TACT para animais livres de doenças cardiovasculares, identificados como grupo DVMM A. O valor médio de 47± 9,09 ms é maior do que o valor médio de 39,5 ms descrito por Cepiel e colaboradores (2017), por meio de estudo eletrofisiológico de cães hígidos da raça Beagle.

Tal diferença é esperada devido à inclusão em certa extensão do tempo de acoplamento eletromecânico na mensuração do TACT por meio da ecocardiografia. Além disso, os animais utilizados no presente estudo eram de portes variados, de modo que a comparação a um grupo composto apenas por Beagles não é inteiramente válida. Não existem, até o momento, trabalhos publicados em medicina veterinária abordando a duração do intervalo PA-TDI em cães.

Em seres humanos a duração do intervalo PA-TDI demonstrou estar correlacionada à duração do intervalo HRA-LA mensurado pelo estudo eletrofisiológico, com um eletrodo posicionado na região superior do átrio direito e o outro na porção mais distal do seio venoso coronariano, ao redor do ânulo da valva mitral (ERDEM et al., 2016). Em medicina veterinária ainda não foi realizada tal comparação, frente à relativa indisponibilidade do estudo eletrofisiológico na prática cotidiana ou experimental.

No grupo de animais livres de doenças cardiovasculares do presente estudo, foram incluídos animais de diversas definições raciais, portes, idades e de ambos os sexos. Não foram excluídos animais com comorbidades, pois o objetivo do trabalho foi ilustrar o comportamento do intervalo PA-TDI numa população de cães que reflita a realidade da população canina regional, em uma abordagem pragmática.

A investigação da influência das variáveis da anamnese, do exame

físico, da ecocardiografia e da eletrocardiografia sob a duração do intervalo PA-TDI demonstrou correlação positiva e moderada com o peso do animal e demonstrou que o TACT mensurado por este método é menor em animais de porte mini/pequeno em relação aqueles de porte grande/gigante. Tais resultados são esperados à medida que a área atrial a ser despolarizada por um mesmo estímulo elétrico sinusal é significativamente maior em animais de grande porte, o que demanda mais tempo, devido uma velocidade de condução teoricamente similar em tecido hígido.

Tal achado pode ajudar a explicar a maior predisposição de cães de raças gigantes ao desenvolvimento da chamada FA idiopática, ou seja, sem causa aparente. Segundo a teoria do *leading circle*, a presença de um comprimento de onda menor do que o circuito anatômico ao redor de um obstáculo funcional determina a presença de reentrada. Além disso, uma área atrial maior acomoda mais circuitos de reentrada, o que perpetua a FA (NATTEL, 2002). Tais fatores estão presentes, mesmo na ausência de alterações estruturais do miocárdio em animais de porte grande.

Foi observada também correlação fraca e positiva do TACT com a duração do intervalo PR no eletrocardiograma. Deve-se lembrar que tal intervalo inclui o tempo decorrido na condução interatrial e internodal além do tempo de passagem do estímulo elétrico pelo nó atrioventricular, pelos fascículos direto e esquerdo e pela rede de Purkinje (SANTILLI e PERREGO, 2009). Assim, pode-se aventar a possibilidade de que intervalos PR maiores possam estar relacionados a um aumento do tempo de condução interatrial, no entanto, dada a presença de diversos outros pontos cujo retardo de condução atrial possa prolongar o PR, tal afirmação não tem grande aplicabilidade clínica.

Outra correlação observada foi uma associação fraca e negativa do intervalo PA-TDI com a frequência cardíaca do animal ao exame físico. Da interpretação de tal achado, constata-se que quanto maior a FC, menor o TACT, possivelmente devido à diminuição do tempo de diástole cardíaca inerente ao estado taquicárdico.

Outro achado do presente estudo foi a aparente correlação positiva e fraca do intervalo PA-TDI com a concentração de eosinófilos no sangue dos animais estudados. Tal observação pode ser decorrente do acaso, ou da presença de potenciais *outliers* que apresentaram eosinofilia, mas cuja causa não foi

esclarecida nos prontuários médicos.

Uma observação importante do presente estudo foi a de que as variáveis sexo e castração não apresentaram correlação/associação com a duração do intervalo PA-TDI. Em seres humanos, há apenas um estudo comparando valores desse intervalo entre os gêneros, no qual também não foram observadas diferenças significativas (ERDEM, 2016). No entanto, sabe-se que os hormônios sexuais apresentam efeitos bem definidos sobre a condução dos estímulos elétricos no tecido cardíaco, seja por meio da ação em receptores de hormônios sexuais presentes no miocárdio, seja pela modulação da expressão de genes, receptores e canais iônicos (JONSSON et al., 2010). Aventa-se a possibilidade de que o grande percentual de animais castrados no presente estudo possa ter mascarado a influência do sexo sobre o TACT e que o número reduzido de animais inteiros avaliados possa ter subestimado tais diferenças no que concerne à variável castração.

Um resultado não esperado foi obtido no presente estudo no que tange à ausência de correlação do intervalo PA-TDI com a idade nos animais hígidos e naqueles doentes, incluídos no presente estudo. Em estudo humano, Erdem e colaboradores (2016) observaram que indivíduos saudáveis na faixa etária entre 30 e 40 anos apresentam valores maiores, ainda que no limite da significância estatística, do que aqueles entre 20 e 30 anos.

É ideia bem difundida no meio médico que a velocidade de condução diminui em pessoas mais idosas, porém nos últimos anos esse dogma vem sendo contestado. Estudos falharam em evidenciar áreas de fibrose nos tecidos de condução de pessoas idosas livres de doenças cardiovasculares, embora existam resultados conflitantes na literatura (BABAEV et al., 2000; PLATONOV et al., 2011). Interroga-se se a fibrose seria relacionada apenas à idade ou se seria consequência de potenciais comorbidades, frente à alta incidência de doenças do sistema cardiovascular em seres humanos (PLATONOV et al., 2011).

A ausência de correlação entre idade e TACT nos animais dos grupos DVMM A e B1 no presente estudo pode ser atribuída ao fato de que a população livre de doenças cardiovasculares selecionada foi composta por animais relativamente jovens, com idade média de 6,64 ± 2,45, talvez insuficiente para demonstrar

quantidade significativa de deposição fibrótica, com reflexos na condução atrial. Já a ausência de correlação entre intervalo PA-TDI e idade nos cães dos grupos DVMM B2 e C pode ser explicada pela presença de fatores de confusão como a própria doença valvar, incorrendo em alterações eletrofisiológicas secundárias a este fator, mascarando uma possível influência do envelhecimento.

Outro achado do presente estudo foi a ausência de correlação entre obesidade e ECC com o valor do TACT. Sabe-se que a obesidade em pessoas pode causar aumento dos valores de dispersão da onda P, parâmetro que reflete a ativação e condução atrial (GOUDIS et al., 2015).

Aumentos no TACT mensurado pelo intervalo PA-TDI também foram correlacionados a maiores índices de massa corporal (IMC) em humanos. Acredita-se que a deposição de gordura no pericárdio seja parcialmente responsável pelos atrasos de condução atrial em pessoas obesas, juntamente com alterações eletrofisiológicas decorrentes da síndrome metabólica (WEIJS et al., 2011). Em cães também foi demonstrado aumento da dispersão da onda P em cães obesos, independentemente da presença de remodelamento cardíaco ou doença concomitante (DITTRICH, 2016).

Dessa forma, esperava-se encontrar valores aumentados para os animais obesos, o que pode não ter ocorrido pela baixa representatividade desse grupo na população de estudo ou pelo fato de a obesidade em cães não apresentar a mesma fisiopatogenia que em humanos, possivelmente atingindo o sistema cardiovascular de maneira diversa (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012). Sabe-se que a ocorrência de disfunção cardíaca relacionada à obesidade (ORCD) na espécie canina é uma realidade, porém alguns dos fatores presentes na doença humana, como a aterosclerose, não fazem parte da síndrome na espécie (TROPF et al., 2017).

No que diz respeito à avaliação da população global de cães incluídos na análise final, observou-se que os animais dos grupos DVMM B2 e DVMM C apresentaram intervalo PA-TDI mais longo do que aqueles do grupo DVMM A, e que alguns dados do exame físico e da anamnese estão correlacionadas ao intervalo PA-TDI. Animais que apresentaram tosse, dispneia e ascite no dia da realização do ecocardiograma apresentaram valores estatisticamente mais altos de TACT do que do que os animais saudáveis. Além disso, aqueles que estavam fazendo

uso de inibidores da ECA, espironolactona, furosemida, hidroclortiazida, dropropizina, aminofilina e furosemida também apresentaram valores mais altos.

Tais achados denotam que animais que apresentavam quadro clínico mais avançado no que concerne à DVMM apresentam intervalos PA-TDI mais longos. O uso de espironolactona, furosemida e hidroclortiazida é recomendado apenas para animais que apresentam ICC, de acordo com os *guidelines* do ACVIM 2009 (ATKINS et al., 2009). O uso de dropropizina e aminofilina, por sua vez, é indicado para animais com bronquite, mas tais fármacos são frequentemente utilizados em cardiopatas para amenizar a tosse decorrente da compressão do brônquio principal esquerdo.

Observou-se também que o uso de furosemida estava relacionado a maiores valores de TACT apenas quando se comparou o grupo DVMM A (o qual não utilizava o fármaco) com o grupo DVMM C, de modo que se intui que os cães com TACT aumentado eram animais com episódio presente ou passado de ICC.

Dessa forma, tais achados, juntamente com a presença de tosse, dispneia e crepitação de campos pulmonares ao exame físico sugerem que a presença de ICC prolonga o intervalo PA-TDI, ou seja, que a insuficiência cardíaca pode retardar a condução interatrial. Outra hipótese é a de que alguns medicamentos possam alterar as propriedades eletrofisiológicas do coração, porém o desenho do presente estudo não pode fornecer tal resposta.

Os efeitos da ICC nas propriedades eletrofisiológicas atriais foram estudados mais detalhadamente no contexto da manutenção e perpetuação da FA em pacientes que já apresentam a arritmia, e nos quais a FA gera mais FA. No entanto, os fatores responsáveis pelo surgimento dessa arritmia no contexto da ICC são relativamente pouco explorados na literatura, bem como os efeitos da congestão sob as propriedades elétricas do miocárdio ainda sem arritmias.

Estudo realizado em cães demonstrou que a ICC crônica por si só não altera o período refratário atrial e a heterogeneidade da refratariedade miocárdica, porém causa heterogeneidade da condução elétrica ao nível local, devido ao aparecimento de pequenas áreas de condução lenta formadas por deposição de tecido fibrótico (LI et al., 1999).

Estudo com objetivos similares foi realizado em humanos, corroborando com a hipótese de que no advento de ICC não há diminuição do período refratário atrial, mas, sim, áreas regionais de menor velocidade de condução, em áreas de tecido cicatricial (SANDERS et al., 2003). Dessa forma, considera-se que a fibrose seja um dos principais fatores envolvidos na gênese de arritmias atriais no contexto de quadros de ICC crônica.

É importante colocar que em pacientes com ICC crônica, como no trabalho conduzido por Sanders e colegas (2003), observou-se diminuição da velocidade de condução, mas sem alteração do período refratário efetivo. Ao contrário destes modelos de ICC crônica, modelos caninos de ICC causada por estimulação ventricular rápida, em geral induzida por marcapasso, evidenciam alteração do período refratário efetivo (PANDIT; WORKMAN, 2016). O presente estudo, por abordar animais com DVMM de ocorrência natural, aproxima mais da hipótese de que a diminuição da velocidade de condução na presença de IC se deva às áreas de fibrose, as quais, de acordo com Sanders et al. (2003), podem localizar-se no feixe de Bachmann e na *crista terminalis*, explicando possíveis atrasos de condução interatrial.

Uma observação importante a ser feita é a de que não houve diferença no TACT dos animais do grupo DVMM D em relação àqueles animais livres de doenças cardiovasculares. Tal dado foi inesperado frente ao contexto de ICC refratária em que esses animais se encontravam e pode ser devido à presença de um *outlier* ou devido ao baixo número de animais nesse estágio incluídos no estudo.

Observou-se, também, no presente estudo que os animais do grupo DVMM B2 também apresentaram TACT aumentado em relação ao grupo DVMM A. Sabe-se que o estiramento atrial crônico, mesmo na ausência de ICC, ativa canais iônicos específicos, provocando alterações na expressão de genes, induzindo hipertrofia celular e alteração de fluxos iônicos transmembrana, o que pode resultar em alterações no PA e estímulos para a síntese de angiotensina II, poderoso agente pró-fibrótico (SANDERS et al., 2003).

Massie et al. (1993) encontraram evidências eletrofisiológicas de distúrbios de condução intra-atriais em cabras com dilatação atrial induzida experimentalmente por quatro semanas, demonstrando correlação da heterogeneidade de

condução com o tamanho dos miócitos atriais, atribuindo à hipertrofia celular papel importante no detrimento da condução, além da deposição fibrótica em si.

Ueda e colegas (2014) observaram diminuição da velocidade de condução e do período refratário efetivo em um modelo de corações isolados de coelhos, nos quais dilatação atrial aguda foi induzida. Estudos da condução elétrica atrial em cães com estiramento atrial crônico, porém sem ICC, a exemplo de cães com DVMM estágio B2, ainda não estão disponíveis na literatura.

Uma observação interessante a ser feita no que concerne ao uso de enalapril é que o valor do intervalo PA-TDI dos animais que utilizavam a medicação é maior do que os demais, independentemente do diagnóstico do animal, ou seja, o resultado é válido também para animais no estágio B2. Dessa forma, pode-se hipotetizar que o enalapril retarde o tempo de condução interatrial ou que os pacientes que apresentavam apenas aumento atrial esquerdo significante, medicados com enalapril, mesmo sem ICC, já apresentam TACT aumentado.

Quanto aos efeitos dos medicamentos na condução atrial, há de colocar-se que o estudo em corações saudáveis muitas vezes não pode ser transposto para aqueles em ICC ou com doenças específicas. De qualquer modo, sabe-se que o enalapril aumenta a velocidade de condução e prolonga o PA em ratos com ICC, o que corrobora com a hipótese de que o SRAA possa contribuir no remodelamento elétrico atrial (DE MELLO; CHERRY; MANIVANNAN, 1997).

Outro medicamento com efeitos bem definidos sobre a condução cardíaca é a espironolactona, que num estudo realizado com cães com ICC demonstrou aumentar a velocidade de condução atrial, diminuir os tempos de condução intra e interatriais e diminuir a dispersão do período refratário efetivo (YANG et al., 2008).

Sabe-se que a aminofilina é capaz de promover importante efeitos no sistema de condução atrial e ventricular no cão, de modo a aumentar a velocidade de condução atrial e diminuir o período refratário efetivo atrial (KOMADINA et al., 1992). Quanto aos tiazídicos, à furosemida e à dropropizina não há informações específicas na literatura no que diz respeito aos seus efeitos no sistema de condução atrial.

Dessa forma, frente aos resultados do presente estudo que demonstram que os pacientes dos grupos DVMM B2 e DVMM C apresentam valores de

TACT aumentados em relação ao grupo dos animais livres de doenças cardiovasculares, hipotetiza-se que tanto o estiramento atrial isolado quanto a presença de ICC promovam aumento do intervalo PA-TDI, ou seja, diminuição da velocidade de condução no tecido atrial, por mecanismos diversos e complexos, possivelmente baseados em deposição de tecido fibrótico.

No presente estudo também foi avaliada a relação de diversos parâmetros ecocardiográficos com o intervalo PA-TDI, incluindo os dados do exame convencional e a função atrial esquerda. Sabe-se que estes últimos vêm sendo tomados como parâmetros fidedignos para graduar da gravidade da DVMM em cães, em conjunto com a relação AE/Ao (NAKAMURA et al., 2014).

No grupo DVMM A, observou-se correlação positiva e moderada das áreas e volumes máximo, pré-p e mínimo do átrio esquerdo com o TACT, além de correlação fraca e negativa da FEAE ativa, o que denota que quanto maiores as dimensões atriais, maior tende a ser o TACT, e menor tende a ser o esvaziamento ativo, o que num grupo de animais hígidos, provavelmente se relaciona ao tamanho absoluto das câmaras cardíacas de cães de maior porte, e não à disfunção atrial propriamente dita.

Da mesma forma, no grupo DVMM B1 observou-se que as áreas e volumes máximos, mínimos e pré-p estavam todos positivamente correlacionados ao TACT, possivelmente pelos mesmos motivos expostos acima para os achados do grupo DVMM A, pois não há aumento atrial esquerdo detectável naqueles animais.

De maneira interessante, achados similares no que concerne à função atrial foram feitos nos animais do grupo B2, os quais também poderiam ser explicados pelo porte dos mesmos. No entanto, neste último grupo a FEAE total apresentou correlação positiva e fraca com o TACT. Visto que a lei de Frankling-Starling também se aplica à hemodinâmica do átrio esquerdo (NAKAMURA et al., 2014), isto poderia ser explicado pela sobrecarga de volume já existente nesses animais, levando ao estiramento atrial esquerdo, com início de remodelamento elétrico do tecido, mas ainda sem perda de função mecânica, a qual aumenta proporcionalmente à referida sobrecarga.

Já no grupo DVMM C, no que concerne à função atrial, observou-se

que os volumes e áreas atriais pré-p apresentaram correlação positiva com o intervalo PA-TDI, e a FEAE passiva apresentou correlação negativa e fraca, de modo que se intui que a função de conduite do átrio esquerdo desses pacientes possa estar prejudicada, possivelmente devido a maiores pressões ventriculares de enchimento associadas à gravidade da DVMM. Os cães do estágio D não apresentaram correlações significativas com variáveis de função atrial, possivelmente devido ao diminuto tamanho amostral.

Na análise das demais variáveis ecocardiográficas, observou-se que as medidas do estudo do ventrículo esquerdo, ou seja, a espessura de parede e septo e tamanho das cavidades demonstraram coeficientes de correlação positivos em todos os grupos estudados, o que pode ser explicado pelas diferenças de porte dos animais incluídos no presente estudo, que acarretam, conforme já discutidos, intervalos PA-TDI maiores.

Os grupos DVMM B2 e C apresentaram também correlação fraca e negativa das frações de ejeção e encurtamento do ventrículo esquerdo com o intervalo PA-TDI. Aventa-se a possibilidade de que isso se deva ao mecanismo de Frankling-Starling, secundário à possível sobrecarga volumétrica nesses pacientes, associada a maiores dimensões atriais, já que denotam DVMM de caráter mais avançado. Pode-se interrogar também se tais achados têm correlação com o estado de agitação dos pacientes durante o exame, já que esta variável não estava disponível para análise nos prontuários dos animais.

Também nos grupos DVMM B2 e C observou-se correlação negativa e fraca do TACT com a velocidade do fluxo da artéria pulmonar e positiva e fraca do TACT com o TRIV. Estes achados podem estar relacionados à agitação dos animais durante o estudo ecocardiográfico, visto que cães taquicárdicos apresentam menor tempo de diástole, intervalo PA-TDI curto e velocidades de fluxo mais altas. O fato da correlação entre TRIV e intervalo PA-TDI ser positiva, e não negativa, permite a inferência de que os cães do grupo DVMM B2, mesmo na presença de estiramento atrial, ainda não estivessem apresentando níveis avançados de disfunção diastólica ou sobrecarga de pressões de enchimento ventricular.

Interessantemente, não foi observada qualquer correlação do TACT com a relação AE/Ao. Sendo esta relação, a mais utilizada para classificar a

doença valvar em cães e gatos, esperava-se que houvesse correlação forte e positiva das duas variáveis.

A ausência de tal achado pode, no entanto, ter sido produto de uma limitação do presente estudo. Como foi utilizado um banco de dados para análise das imagens, o *frame* utilizado para mensurar a relação AE/Ao foi adquirido em momentos diferentes do ciclo cardíaco em alguns animais.

Em alguns cães foi utilizada a imagem com o marcador imediatamente antes da onda P, outras após o final da onda T e outros entre a onda P e o começo do QRS, de modo que variações de pontos de corte e mensurações podem ter ocorrido. Sabe-se que mesmo quando realizada por um mesmo operador, tais mensurações podem não ser plenamente fidedignas devido às diferenças fenotípicas de cada raça, dificuldade de obtenção das imagens em animais taquipneicos e devido aos casos de aumentos assimétricos do átrio esquerdo (WESSELOWSKI et al., 2015).

Ao realizar a avaliação do aumento atrial esquerdo de maneira qualitativa, observou-se que o TACT de cães com aumento atrial esquerdo foi estatisticamente maior do que aquele dos animais sem aumento, o que condiz com a hipótese do estudo. O mesmo foi observado para animais com insuficiência mitral de grau importante em relação àqueles sem insuficiência.

Outro achado interessante relacionado ao ecocardiograma foi o fato de que animais com HAP discreta, diagnosticada por meio da regurgitação da valva tricúspide, apresentaram intervalos PA-TDI maiores do que os animais sem HAP. Acredita-se que este achado esteja correlacionado também à gravidade da valvopatia nesses cães ou mesmo ao estado de agitação desses pacientes durante a realização do ecocardiograma.

Conforme já discutido, sabe-se que a agitação acarreta aumento na frequência cardíaca, com proporcional diminuição do tempo de diástole e encurtamento do intervalo PA-TDI. Sabe-se que a velocidade da regurgitação da valva tricúspide pode aumentar em animais agitados, gerando diagnósticos de HAP discreta que talvez não reflitam o gradiente real de pressão entre artéria pulmonar/ventrículo direito e átrio direito.

No que diz respeito à investigação dos fatores preditivos da

ocorrência de FA em cães com DVMM, os resultados do presente estudo ilustraram que tanto a relação AE/Ao quanto o TACT, estimado por meio do intervalo PA-TDI, se mostraram parâmetros úteis. Na regressão de Cox com análise bivariada, observou-se que a relação AE/Ao é um parâmetro comparativamente mais robusto do que o intervalo PA-TDI, pelo fato de que o aumento de uma unidade dessa relação incorre em seis vezes mais chances de o animal desenvolver FA, enquanto que para o intervalo PA-TDI, cada aumento de unidade implica em 13% de incremento na chance do animal apresentar tal arritmia em até dois anos.

O papel da relação AE/Ao na predição da FA é discutido na medicina veterinária por outro estudo retrospectivo realizado em cães. Guglielmini e colaboradores (2000) revisaram os prontuários de 205 cães com diversas doenças cardíacas que cursaram com aumento atrial esquerdo. Destes, 24% apresentaram FA, de modo que uma equação de regressão linear capaz de prever o desfecho “desenvolveu FA” versus “não-desenvolveu FA” foi obtida utilizando os parâmetros de peso corporal e tamanho do AE.

Os pesquisadores concluíram na ocasião que as dimensões absolutas do AE mostraram-se superiores àquelas relativas ao diâmetro aórtico para tal propósito. Colocaram, no entanto, a importância da escolha do método de mensuração do AE para a extrapolação dos resultados como uma limitação de seus resultados, visto que este foi feito conforme Rischniw e Erb (2000).

No presente estudo, no entanto, foram incluídos apenas cães com DVMM, de modo que a porcentagem de animais que de fato apresentaram FA foi bem mais baixa do que a do estudo de Guglielmini e colegas (2000). Além disso, poucos animais de porte grande ou gigante participaram do presente trabalho, em contraste com o trabalho mencionado. Assim, apesar da limitação da técnica de mensuração da relação AE/Ao citada pelos autores ser válida, é possível que para cães de porte predominantemente pequeno, a relação AE/Ao seja mais relevante no contexto da FA, bem como as dimensões absolutas do AE.

Há, no entanto, uma observação importante a ser feita no que concerne à relação AE/Ao. Quando da busca de modelo múltiplo capaz de prever melhor a FA, tal relação, quando avaliada em conjunto com o TACT, perdeu relevância estatística, enquanto o intervalo PA-TDI manteve-se significante. Portanto, aventa-se a

possibilidade de que, dentro de um contexto mais amplo de variáveis, tal relação possa não desempenhar papel de preditor de FA de maneira tão robusta. Tal avaliação beneficiar-se-ia de estudos com uma amostra maior de pacientes que de fato desenvolveram a arritmia.

No que diz respeito ao intervalo PA-TDI relacionado à FA, este é o primeiro trabalho que aborda o assunto em cães com valvopatia mitral mixomatosa de evolução natural. Em medicina humana, sabe-se que este parâmetro é o melhor disponível de maneira não invasiva para a predição do advento desta arritmia após diversos tipos de eventos cardiovasculares, conforme já exemplificado.

Os valores de sensibilidade e especificidade do intervalo PA-TDI como preditor da FA variam em trabalhos prospectivos que abordaram o tema em medicina humana, de acordo com a causa de base da arritmia. Özlü e colaboradores (2013) encontraram um *hazard ratio* (HR) de 1,04 e sensibilidade de 87,2% e especificidade de 92,1% quando avaliaram o poder preditivo do intervalo PA-TDI em pessoas submetidas à cirurgia de ponte de safena, enquanto Takahashi e colegas (2014) encontraram, para pessoas após valvoplastia mitral secundária à IM, OR de 1,04 e sensibilidade de 55,8% e especificidade de 84,6%. Assim, os resultados obtidos no presente estudo não devem ser extrapolados para cães com FA por outras causas, pois em medicina humana já foi comprovado que os valores de corte variam de acordo com a causa de base (ÖZLÜ et al., 2013).

Uma observação importante a se fazer é que foi estabelecido que só seriam incluídos na análise estatística do presente estudo os animais que desenvolvessem FA em no máximo dois anos após a realização do ecocardiograma, baseado no trabalho realizado por De Vos e colaboradores (2009). Na ausência de uma referência veterinária sobre o assunto, optou-se por estabelecer tal valor de corte pois o referido trabalho investigou o desenvolvimento de FA por qualquer causa, ao contrário de outros dados disponíveis na literatura, mais específicos no que concerne a etiologia da FA. Além disso, considerando-se o tempo de vida de um ser humano e de um cão, visto que o valor de corte de dois anos foi considerado representativo no trabalho de De Vos et al. (2009), intui-se que este deva também ser considerável para a espécie canina.

Optou-se pela inclusão de parâmetros da função atrial nos modelos

de predição da FA no presente estudo, pois há evidência em humanos de que tais parâmetros possam cumprir este papel, ainda que mensurados pelo método de *strain* (SARVARI et al., 2016). No entanto, não foi constatada esta aplicação na população de cães estudada, possivelmente pelo fato de que na espécie canina a função atrial se altera, principalmente, nos animais já em ICC, ao ponto que, conforme se evidenciou no presente estudo, o intervalo PA-TDI se altera já nos pacientes com remodelamento cardíaco, porém sem ICC.

Além disso, em seres humanos casos de disfunção diastólica frequentemente têm origem no miocárdio ventricular, de modo que o estudo da função atrial reflete a sobrecarga de pressão atrial secundária à alteração de relaxamento ventricular (TENEKECIOGLU et al., 2014). A avaliação da disfunção diastólica no contexto da valvopatia mitral em cães é complexa e discutível, pois reflete uma combinação das condições de relaxamento do miocárdio, a distensibilidade da câmara ventricular, o volume regurgitante, a função atrial e a pressão nas veias pulmonares (BORGARELLI et al., 2004).

Outra variável incluída no modelo de predição da FA foi o dP/dt negativo. Yi e colegas (2014) concluíram que, em pessoas com IM moderada a importante com FE preservada, este parâmetro foi um forte preditor independente da ocorrência de FA ou AVC isquêmico. No presente estudo tal achado não foi constatado, o que suscita a hipótese de que a fisiopatogenia da disfunção diastólica em seres humanos é diferente daquela na espécie canina, conforme discutido anteriormente. Além disso, o uso de um desfecho composto e o tamanho amostral reduzido do presente estudo podem ter sido responsáveis pela ausência de evidenciação de papel preditivo do dP/dt negativo no contexto da FA.

O presente estudo apresenta diversas limitações. A primeira é o número diminuto de animais que efetivamente apresentaram FA. A frequência reportada na literatura em cães com DVMM é de aproximadamente 7% (BORGARELLI et al., 2004), e no presente estudo foi de 4%. Tal ocorrência pode estar subestimada por falhas de seguimento ou de anotação em prontuário, visto que apenas casos de FA confirmadas por traçado eletrocardiográfico foram incluídos.

Outra limitação é o fato dos exames ecocardiográficos analisados terem sido realizados por diversos operadores diferentes, embora estes tenham

recebido a mesma base teórica de treinamento. A qualidade das imagens adquiridas também variou com base no estado de agitação e padrão respiratório dos animais, tendo sido observado que em animais taquipneicos a obtenção de gráficos claros do TDI guiado por cores fica prejudicada.

Além disso, conforme já citado, o estudo em questão foi realizado de forma retrospectiva. Embora saiba-se que o nível de evidência científico deste tipo de ensaio seja mais baixo, a dificuldade de realização de estudos prospectivos nos casos de afecções infrequentes, como a FA no contexto da DVMM, justifica sua utilização.

Outra colocação válida a respeito da utilização do intervalo PA-TDI como parâmetro fidedigno do TACT é que este ainda não foi validado na espécie canina por meio de estudo eletrofisiológico ou eletrocardiograma de alta resolução. Destaque-se que embora tal validação não esteja disponível na literatura, os resultados encontrados são coerentes com a hipótese de que tal metodologia seja válida e cumpra seu propósito de predição da ocorrência de FA.

7. CONCLUSÕES

É possível concluir que o TACT, mensurado pelo intervalo PA-TDI por meio da ecocardiografia tecidual em cães sofre influência principalmente do porte e peso do animal, da frequência cardíaca e, possivelmente, do estado de agitação do mesmo. Em cães com DVMM, observa-se prolongamento do intervalo PA-TDI nos estágios B2 e C, aventando a hipótese de que tanto o aumento atrial isolado quanto o advento da ICC possam já acarretar atrasos de condução interatrial. No que concerne à predição da ocorrência de FA em cães com DVMM, a análise bivariada demonstrou que cada ms aumentado do intervalo PA-TDI incorre em aumento de 13% de chance de desenvolvimento desta arritmia. A baixa frequência de FA na população estudada pode ter mascarado resultados mais expressivos no que diz respeito ao uso do intervalo PA-TDI como preditor da FA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABHAYARATNA, W. P.; SEWARD, J. B.; APPLETON, C. P.; DOUGLAS, P. S.; OH, J. K.; TAJIK, A. J.; TSANG, T. S. M. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 12, p. 2357–2363, 2006.

ABOU, R.; LEUNG, M.; TONSBEEK, A. M. A. M. A. M.; PODLESNIKAR, T.; MAAN, A. C. A. C.; SCHALIJ, M. J. M. J.; AJMONE MARSAN, N.; DELGADO, V.; BAX, J. J. J. Effect of Aging on Left Atrial Compliance and Electromechanical Properties in Subjects Without Structural Heart Disease. **American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 1, p. 140–147, 2017.

ALIOT, E.; BOTTO, G. L.; CRIJNS, H. J.; KIRCHHOF, P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: How to assess it and how to improve it. **Europace**, v. 16, n. 6, p. 787–796, 2014.

ALLESSIE, M. A.; BONKE, F. I.; SCHOPMAN, F. J. Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle as a Mechanism of Tachycardia. III. The “Leading Circle” Concept: A New Model of Circus Movement in Cardiac Tissue without the Involvement of an Anatomical Obstacle. **Circulation Research**, v. 41, n. 1, p. 9–18, jul. 1977.

ALLESSIE, M.; AUSMA, J.; SCHOTTEN, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. **Cardiovascular Research**, v. 54, n. 2, p. 230–246, 2002.

AMBROSI, C. M.; FEDOROV, V. V.; SCHUESSLER, R. B.; ROLLINS, A. M.; EFIMOV, I. R. Quantification of fiber orientation in the canine atrial pacemaker complex using optical coherence tomography. **Journal of Biomedical Optics**, v. 17, n. 7, p. 309, 2012.

ANAVEKAR, N. S.; OH, J. K. Doppler echocardiography: A contemporary review. **Journal of Cardiology**, v. 54, n. 3, p. 347–358, 2009.

ANDERSON, R. H.; YANNI, J.; BOYETT, M. R.; CHANDLER, N. J.; DOBRZYNSKI, H. The Anatomy of the Cardiac Conduction System. **Clinical anatomy (New York)**, v. 22, n. 1, p. 99–113, 2009.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.;

HÄGGSTRÖM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142–1150, 2009.

BABAEV, A. A.; VLOKA, M. E.; SADURSKI, R.; STEINBERG, J. S. Influence of age on atrial activation as measured by the P-wave signal-averaged electrocardiogram. **The American Journal of Cardiology**, v. 86, n. 6, p. 692–695, 2000.

BACHMANN, G. The inter-auricular time interval. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v.41, p. 309–320, 1916.

BERTINI, M.; BORLEFFS, C. J. W.; DELGADO, V.; NG, A. C. T.; PIERS, S. R. D.; SHANKS, M.; ANTONI, M. L.; BIFFI, M.; BORIANI, G.; SCHALIJ, M. J.; BAX, J. J.; VAN DE VEIRE, N. R. L. Prediction of atrial fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 12, n. 10, p. 1101–1110, 2010.

BOON, J. A. **Veterinary echocardiography**. 2nd ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 632 p., 2011.

BORGARELLI, M.; CROSARA, S.; LAMB, K.; SAVARINO, P.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; HÄGGSTRÖM, J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 1, p. 69–75, 2012.

BORGARELLI, M.; ZINI, E.; D'AGNOLO, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; TURSI, M.; PRUNOTTO, M.; HÄGGSTRÖM, J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 6, n. 2, p. 27–34, 2004.

BORGARELLI , M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 40, n. 4, p. 651–663, 2010.

BOYETT, M. R.; DOBRZYNSKI, H.; LANCASTER, M. K.; JONES, S. A.; HONJO, H.; KODAMA, I. Sophisticated Architecture is Required for the Sinoatrial Node to Perform Its Normal Pacemaker Function. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 14, n. 1, p. 104–106, 2003.

CEPIEL, A.; NOSZCZYK-NOWAK, A.; PASŁAWSKI, R.; JANISZEWSKI, A.;

PASŁAWSKA, U. Intracardiac electrophysiological conduction parameters in adult dogs. **Veterinary Quarterly**, v. 37, n. 1, p. 91–97, 2017.

CEROTTI, F.; BONORA, R.; GUERRA, E.; FERRERO, C. A.; C., S.; CARABENE, A.; PANTEGUINI, M. Amino-methyl-propanol (AMP) and N-methyl-glucamine (MEG) buffers for alkaline phosphatase (ALP) measurement: effects on human samples and control materials. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 40, 2002.

COLLET, D. **Modeling survival data in medical research**. 1 st ed. ed. London: Chapman & Hall, 1994.

COMTOIS, P.; KNELLER, J.; NATTEL, S. Of Circles and Spirals: Bridging the Gap between the Leading Circle and Spiral Wave Concepts of Cardiac Reentry. **Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology.** v. 7, v. 2, p. 10–20, 2005.

CORCORAN, R. M.; DURHAM, S. M. Albumin determination by a modified bromcresol green method. **Clinical Chemistry**, v. 23, n. 4, p. 765–766, 1977.

COX, D. R. Regression Models and life-tables. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 34, n. 2, p. 187–220, 1992.

CURI, R.; FILHO, J. P. de A. **Fisiologia Básica**. 2ª ed ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

CUTLER, M. J.; JEYARAJ, D.; ROSENBAUM, D. S. Cardiac electrical remodeling in health and disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 3, p. 174–180, 2011.

DE MELLO, W. C.; CHERRY, R. C.; MANIVANNAN, S. Electrophysiologic and morphologic abnormalities in the failing heart: Effect of enalapril on the electrical properties. **Journal of Cardiac Failure**, v. 3, n. 1, p. 53–61, 1997.

DE VOS, C. B.; WEIJS, B.; CRIJNS, H. J. G. M.; CHERIEX, E. C.; PALMANS, A.; HABETS, J.; PRINS, M. H.; PISTERS, R.; NIEUWLAAT, R.; TIELEMAN, R. G. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. **Heart**, v. 95, n. 10, p. 835–840, 2009.

DEN UIJL, D. W.; GAWRYSIAK, M.; TOPS, L. F.; TRINES, S. A.; ZEPPENFELD, K.; SCHALIJ, M. J.; BAX, J. J.; DELGADO, V. Prognostic value of total atrial

conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. **Europace**, v. 13, n. 11, p. 1533–1540, 2011.

DITTRICH, G. **Avaliação Dos Níveis Séricos De Leptina Canina E Seus Efeitos Sobre O Sistema Cardiovascular E A Determinação Da Dispersão Da Onda P Em Cães Obesos**. 30 de março de 2016. 55 f. Dissertação – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

DOLBER, P. C.; SPACH, M. S. Thin collagenous septa in cardiac muscle. **The Anatomical record**, v. 218, n. 1, p. 45—55, 1987.

ERDEM, F. H.; ERDEM, A.; OZLU, F.; OZTURK, S.; AYHAN, S. S.; CAGLAR, S. O.; YAZICI, M. Electrophysiological validation of total atrial conduction time measurement by tissue doppler echocardiography according to age and sex in healthy adults. **Journal of arrhythmia**, v. 32, n. 2, p. 127–132, 2016.

EUGENE, P.; M., J. W.; J., B. K.; RALPH, L.; DEBORAH, L.; J., S. B.; RICHARD, W. U.; SUNNY, P. O. Spontaneous Pulmonary Vein Firing in Man: Relationship to Tachycardia-Pause Early Afterdepolarizations and Triggered Arrhythmia in Canine Pulmonary Veins In Vitro. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 18, n. 10, p. 1067–1075, 2007.

FUENMAYOR, A. J.; RAMÍREZ, L.; FUENMAYOR, A. M. Validation of inter-atrial conduction time measurement by means of echo-Doppler. **Archivos de Cardiologia de México**, v. 72, p. 125- 122, 2002.

FUJIWARA, M.; NAKANO, Y.; HIDAKA, T.; ODA, N.; UCHIMURA, Y.; SAIRAKU, A.; KAJIHARA, K.; TOKUYAMA, T.; MOTODA, C.; WATANABE, Y.; IKENAGA, H.; IMAI, K.; SUEDA, T.; KIHARA, Y. Prediction of Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Using Preoperative Total Atrial Conduction Time Determined on Tissue Doppler Imaging. **Circulation Journal**, v. 78, n. 2, p. 345–352, 2014.

GORNALL, A. G.; BARDAWILL, C. J.; DAVID, M. M. Determination of serum proteins by means of biuret reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 177, n. 2, p. 751–766, 1949.

GOUDIS, C. A.; KORANTZOPOULOS, P.; NTALAS, I. V; KALLERGIS, E. M.; KETIKOGLOU, D. G. Obesity and Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review of the Pathophysiological Mechanisms and Links. **Journal of cardiology**, v. 66, n. 5, p. 361–369, 2015.

GUGLIELMINI, C.; CHETBOUL, V.; PIETRA, M.; POUCHELON, J. L.; CAPUCCI, A.; CIPONE, M. Influence of Left Atrial Enlargement and Body Weight on the Development of Atrial Fibrillation: Retrospective Study on 205 Dogs. **Veterinary Journal**, v. 160, n. 3, p. 235–241, 2000.

GUIDERA, S. A.; STEINBERG, J. S. The Signal-Averaged P Wave Duration: A Rapid and Noninvasive Marker of Risk of Atrial Fibrillation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 21, n. 7, p. 1645–1651, 1993.

HAISSAGUERRE, M.; JAIS, P.; SHAH, D. C.; TAKAHASHI, A.; HOCINI, M.; QUINIOU, G.; GARRIGUE, S.; LE MOUROUX, A.; LE METAYER, P.; CLEMENTY, J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 10, p. 659–666, 1998.

HANSSON, K.; HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; LORD, P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. **Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association**, v. 43, n. 6, p. 568–75, 2002.

HO, C. Y.; SOLOMON, S. D. A clinician's guide to tissue doppler imaging. **Circulation**, v. 113, n. 10, p. 396–399, 2006.

HO, S. Y.; ANDERSON, R. H.; SÁNCHEZ-QUINTANA, D. Atrial structure and fibres: Morphologic bases of atrial conduction. **Cardiovascular Research**, v. 54, n. 2, p. 325–336, 2002.

HO, S. Y.; SÁNCHEZ-QUINTANA, D. The importance of atrial structure and fibers. **Clinical Anatomy**, v. 22, n. 1, p. 52–63, 2009.

HÖLLMER, M.; WILLESEN, J. L.; TOLVER, A.; KOCH, J. Left atrial volume and function in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 19, n. 1, p. 24–34, 2017.

IWASAKI, Y. K.; NISHIDA, K.; KATO, T.; NATTEL, S. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. **Circulation**, v. 124, n. 20, p. 2264–2274, 2011.

JAMES, T. N.; SHERF, L. Specialized Tissues and Preferential Conduction in the Atria of the Heart. **The American journal of cardiology**, v. 28, n. 4, p. 414–427, 1971.

JANSE, M. J.; ANDERSON, R. H. Specialized internodal atrial pathways: fact or fiction? **European Journal of Cardiology**, v. 2, p. 117–136, 1974.

JONSSON, M. K. B.; VOS, M. A.; DUKER, G.; DEMOLOMBE, S.; VAN VEEN, T. A. B. Gender disparity in cardiac electrophysiology: implications for cardiac safety pharmacology. **Pharmacology & therapeutics**, v. 127, n. 1, p. 9—18, 2010.

KEITH A.; FLACK M. The form and nature of muscular connections between the primary of the vertebrate heart. **Journal of Anatomy**, v. 41, p. 172-189, 1907.

KOMADINA, K. H.; CARLSON, T. A.; STROLLO, P. J.; NAVRATIL, D. L. Electrophysiologic Study of the Effects of Aminophylline and Metaproterenol on Canine Myocardium. **Chest**, v. 101, n. 1, p. 232–238, 1992.

KRUMMEN, D. E.; SWARUP, V.; NARAYAN, S. M. The role of rotors in atrial fibrillation. **Journal of Thoracic Disease**, v. 7, n. 2, p. 142–151, 1 fev. 2015.

LI, D.; FAREH, S.; LEUNG, T. K.; NATTEL, S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 87–95, 1999.

LUTSGARTEN, J. A.; WENK, R. E. Simple, Rapid, Kinetic Method for Serum Creatinine Measurement. **Clinical chemistry**, v. 18, n. 11, p. 1419–1422, 1972.

MAFFÈ, S.; PAFFONI, P.; DELLAVESA, P.; CUCCHI, L.; ZENONE, F.; BERGAMASCO, L.; PAINO, A. M.; FRANCHETTI PARDO, N. N. N. N. N.; SIGNOROTTI, F.; BADUENA, L.; PARRAVICINI, U.; MAFFÈ, S.; PAFFONI, P.; DELLAVESA, P.; CUCCHI, L.; ZENONE, F.; BERGAMASCO, L.; PAINO, A. M.; FRANCHETTI PARDO, N. N. N. N. N.; SIGNOROTTI, F.; BADUENA, L.; PARRAVICINI, U.; MAFFÈ, S.; PAFFONI, P.; DELLAVESA, P.; CUCCHI, L.; ZENONE, F.; BERGAMASCO, L.; PAINO, A. M.; FRANCHETTI PARDO, N. N. N. N. N.; SIGNOROTTI, F.; BADUENA, L.; PARRAVICINI, U. Prognostic value of total atrial conduction time measured with tissue doppler imaging to predict the maintenance of sinus rhythm after external electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. **Echocardiography**, v. 32, n. 3, p. 420–427, 2015.

MASSIE, B. M.; BERK, M. R.; BROZENA, S. C.; ELKAYAM, U.; PLEHN, J.

F.; KUKIN, M. L.; PACKER, M.; MURPHY, B. E.; NEUBERG, G. W.; STEINGART, R. M. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin, and an angiotensin converting enzyme inhibitor? Results of the flosequinan-ACE inhibitor trial (FACET). **Circulation**, v. 88, n. 2, p. 492–501, 1993.

MERCKX, K. L.; DE VOS, C. B.; PALMANS, A.; HABETS, J.; CHERIEX, E. C.; CRIJNS, H. J. G. M.; TIELEMAN, R. G. Atrial activation time determined by transthoracic doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 9, p. 940–944, 2005.

MOE, G. K.; RHEINBOLDT, W. C.; ABILDSKOV, J. . A Computer Model of Atrial Fibrillation. **American Heart Journal**, v. 67, n. 2, p. 200–220,1964.

MÜLLER, P.; HARS, C.; SCHIEDAT, F.; BÖSCHE, L. I.; GOTZMANN, M.; STRAUCH, J.; DIETRICH, J. W.; VOGT, M.; TANNAPFEL, A.; DENEKE, T.; MÜGGE, A.; EWERS, A. Correlation between total atrial conduction time estimated via tissue doppler imaging (PA-TDI Interval), structural atrial remodeling and new-onset of atrial fibrillation after cardiac surgery. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 24, n. 6, p. 626–631, 2013.

MÜLLER, P.; IVANOV, V.; KARA, K.; KLEIN-WIELE, O.; FORKMANN, M.; PIORKOWSKI, C.; BLOCKHAUS, C.; DIMITROULIS, D.; AFZAL, S.; SHIN, D.-I. I.; KELM, M.; MAKIMOTO, H.; MÜGGE, A. Total atrial conduction time to predict occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. **Clinical Research in Cardiology**, v. 106, n. 2, p. 113–119, 2017.

MÜLLER, P.; SCHIEDAT, F.; BIALEK, A.; BÖSCHE, L.; EWERS, A.; KARA, K.; DIETRICH, J. W.; MÜGGE, A.; DENEKE, T. Total atrial conduction time assessed by tissue doppler imaging (PA-TDI interval) to predict early recurrence of persistent atrial fibrillation after successful electrical cardioversion. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 25, n. 2, p. 161–167, 2014.

NAKAMURA, K.; OSUGA, T.; MORISHITA, K.; SUZUKI, S.; MORITA, T.; YOKOYAMA, N.; OHTA, H.; YAMASAKI, M.; TAKIGUCHI, M. Prognostic Value of Left Atrial Function in Dogs with Chronic Mitral Valvular Heart Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1746–1752, 2014.

NATTEL, S. New Ideas about Atrial Fibrillation 50 Years On. **Nature**, v. 415, n. 6868, p. 219–226, 2002.

NATTEL, S.; BURSTEIN, B.; DOBREV, D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. **Circulation. Arrhythmia and electrophysiology**, v. 1, n. 1, p. 62–73, 2008.

NATTEL, S.; SHIROSHITA-TAKESHITA, A.; BRUNDEL, B. J. J. M.; RIVARD, L. Mechanisms of atrial fibrillation: Lessons from animal models. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 48, n. 1, p. 9–28, 2005.

NIKITIN, N. P.; WITTE, K. K. a. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. **Cardiology**, v. 101, n. 4, p. 170–84, 2004.

OMI, W.; NAGAI, H.; TAKAMURA, M.; OKURA, S.; OKAJIMA, M.; FURUSHO, H.; MARUYAMA, M.; SAKAGAMI, S.; TAKATA, S.; KANEKO, S. Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 1, p. 39–44, 2005.

ÖZLÜ, M. F.; ERDEM, K.; KIRIŞ, G.; PARLAR, A. İ.; DEMIRHAN, A.; AYHAN, S. S.; ERDEM, A.; ÖZTÜRK, S.; TEKELIOĞLU, Ü. Y.; YAZICI, M. Predictive value of total atrial conduction time measured with tissue Doppler imaging for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 37, n. 1, p. 27–33, 2013.

PANDIT, S. V.; WORKMAN, A. J. Atrial Electrophysiological Remodeling and Fibrillation in Heart Failure. **Clinical Medicine Insights: Cardiology**, v. 10s1, p. 41–46, 2016.

PARK, S. M.; KIM, Y. H.; CHOI, J. Il; PAK, H. N.; KIM, Y. H.; SHIM, W. J. Left Atrial Electromechanical Conduction Time Can Predict Six-Month Maintenance of Sinus Rhythm After Electrical Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation by Doppler Tissue Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 23, n. 3, p. 309–314, 2010.

PLATONOV, P. G.; MITROFANOVA, L. B.; ORSHANSKAYA, V.; HO, S. Y. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 21, p. 2225–2232, 2011.

RISHNIW, M.; ERB, H. N. Evaluation of Four 2-Dimensional Echocardiographic Method of Assessing Left Atrial Size in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 4, p. 429–435, 2000.

SAKAMOTO, S. I.; NITTA, T.; ISHII, Y.; MIYAGI, Y.; OHMORI, H.; SHIMIZU, K. Interatrial electrical connections: The precise location and preferential conduction. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 16, n. 10, p. 1077–1086, 2005.

SANDERS, P.; MORTON, J. B.; DAVIDSON, N. C.; SPENCE, S. J.; VOHRA, J. K.; SPARKS, P. B.; KALMAN, J. M. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. **Circulation**, v. 108, n. 12, p. 1461–8, 2003.

SANTILLI, R.; PERREGO, M. **Elettrocardiografia del cane e del gatto**. 1ª ed ed. Milão: Elsevier Ltd, 2009.

SARVARI, S. I.; HAUGAA, K. H.; STOKKE, T. M.; ANSARI, H. Z.; LEREN, I. S.; HEGBOM, F.; SMISETH, O. A.; EDVARDSEN, T. Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, p. 660–667, 2016.

SCHOBER, K. E.; HART, T. M.; STERN, J. A.; LI, X.; SAMII, V. F.; ZEKAS, L. J.; SCANSEN, B. A.; BONAGURA, J. D. Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography: Congestive Heart Failure in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1358–1368, 2010.

SCHUMANN, G.; BONORA, R.; CERIOTTI, F.; FERARD, G.; FERRERO, C. A.; FRANCK, P. F. H.; GELLA, F. J.; HOELZEL, W.; JORGENSEN, P. J.; KANNO, T.; KESSNER, A.; KLAUKE, R.; KRISTIANSEN, N.; LESSINGER, J.-M.; LINSINGER, T. P. J.; MISAKI, H.; PANTEGHINI, M.; PAUWELS, J.; SCHIELE, F.; SCHIMMEL, H. G.; WEIDEMANN, G.; SIEKMANN, L. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 Degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Alanine Aminotransferase. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 40, n. 7, p. 718–724, 2002.

SERRA, A. de M.; TORRES, P. I.; FRAUSTRO, A. A. About the specialized myocardial conducting tissue. **Archivos de Cardiología de México**, v. 83, n. 4, p. 278–281, 2013.

SHINBANE, J. S.; WOOD, M. A.; JENSEN, D. N.; ELLENBOGEN, K. A.; FITZPATRICK, A. P.; SCHEINMAN, M. M. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 29, n. 4, p. 709–715, 1997.

SINNO, H.; DERAKHCHAN, K.; LIBERSAN, D.; MERHI, Y.; LEUNG, T. K.; NATTEL, S. Atrial Ischemia Promotes Atrial Fibrillation in Dogs. **Circulation**, v. 107, n. 14, p. 1930–1936, 2003.

TAKAHASHI, S.; FUJIWARA, M.; WATADANI, K.; TAGUCHI, T.; KATAYAMA, K.; TAKASAKI, T.; KUROSAKI, T.; IMAI, K.; SUEDA, T. Preoperative Tissue Doppler Imaging-Derived Atrial Conduction Time Can Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Stenosis. **Circulation Journal**, v. 78, n. 9, p. 2173–2181, 2014.

TALKE, H.; SCHUBERT, G. E. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum in optishem Test nach Warburb. **Klin Wochenschr**, v. 43, n. 174, p. 174–175, 1965.

TENEKECIOGLU, E.; AGCA, F. V.; OZLUK, O. A.; KARAAGAC, K.; DEMIR, S.; PEKER, T.; KUZEYTEMIZ, M.; SENTURK, M.; YILMAZ, M. Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 102, n. 3, p. 253–62, 2014.

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

TROPF, M.; NELSON, O. L.; LEE, P. M.; WENG, H. Y. Cardiac and Metabolic Variables in Obese Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1000–1007, 2017.

TVARIJONAVICIUTE, A.; CERON, J. J.; HOLDEN, S. L.; CUTHBERTSON, D. J.; BIOURGE, V.; MORRIS, P. J.; GERMAN, A. J. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 147, 2012.

UEDA, N.; YAMAMOTO, M.; HONJO, H.; KODAMA, I.; KAMIYA, K. The role of gap junctions in stretch-induced atrial fibrillation. **Cardiovascular Research**, v. 104, n. 2, p. 364–370, 2014.

VAN CAMPENHOUT, M. J. H.; YAKSH, A.; KIK, C.; DE JAEGERE, P. P.; HO, S. Y.; ALLESSIE, M. A.; DE GROOT, N. M. S. Bachmann's bundle a key player in the development of atrial fibrillation? **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 6, n. 5, p. 1041–1046, 2013.

VAN DE VEIRE, N. R.; DE SUTTER, J.; BAX, J. J.; ROELANDT, J. R. T. C. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. **Heart**, v. 94, n. 8, p. 1065–1074, 2008.

VERHEULE, S.; WILSON, E.; EVERETT, T.; SHANBHAG, S.; GOLDEN, C.; OLGIN, J. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. **Circulation**, v. 107, p. 2615–2622, 2003.

WEIJS, B.; DE VOS, C. B.; TIELEMAN, R. G.; PISTERS, R.; CHERIEX, E. C.; PRINS, M. H.; CRIJNS, H. J. G. M. Clinical and echocardiographic correlates of intra-atrial conduction delay. **Europace**, v. 13, n. 12, p. 1681–1687, 2011.

WESSELOWSKI, S.; BORGARELLI, M.; MENCIOTTI, G.; ABBOTT, J. Echocardiographic anatomy of the mitral valve in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 2, p. 97–106, 2015.

WIJFFELS, M. C.; KIRCHHOF, C. J.; DORLAND, R.; ALLESSIE, M. A. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. **Circulation**, v. 92, n. 7, p. 1954–1968, 1995.

YANG, S.; HAN, W.; ZHOU, H.; DONG, G.; WANG, B.; HUO, H.; WEI, N.; CAO, Y.; ZHOU, G.; XIU, C.; LI, W. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. **Chinese medical journal**, v. 121, n. 1, p. 38–42, 2008.

YI, J.-E.; LEE, D.-H.; CHO, E. J.; JEON, H.-K.; JUNG, H.-O.; YOUN, H.-J. Doppler-Derived Left Ventricular Negative dP/dt as a Predictor of Atrial Fibrillation or Ischemic Stroke in Patients with Degenerative Mitral Regurgitation and Normal Ejection Fraction. **Echocardiography**, v. 31, n. 3, p. 285–292, 2014.

ZIPES, D. P.; JALIFE, J. (ed.). **Cardiac electrophysiology: from cell to bedside**. Sixth edit ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014.