

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRO-REITORIA DE ENSINO E PESQUISA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS APLICADAS A
ANIMAIS DE INTERESSE REGIONAL**

JOSÉ LUÍS DE SOUSA SANTANA

**AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DA SOBRECARGA ATRIAL
ESQUERDA EM CÃES: CORRELAÇÃO COM O ESTADIAMENTO ACVIM E
PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS**

**TERESINA-PI
2026**

JOSÉ LUÍS DE SOUSA SANTANA

**AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DA SOBRECARGA ATRIAL
ESQUERDA EM CÃES: CORRELAÇÃO COM O ESTADIAMENTO ACVIM E
PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de Interesse Regional, da Universidade Federal do Piauí, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Linha de pesquisa: Diagnóstico e terapêutica em medicina veterinária

Orientador: Flavio Ribeiro Alves

Coorientador: Laecio Da Silva Moura

TERESINA- PI, 2026

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial CCA
Serviço de Representação Temática da Informação

- S232a Santana, José Luís de Sousa.
Avaliação eletrocardiográfica da sobrecarga atrial esquerda em
cães: correlação com o estadiamento acvím e parâmetros
ecocardiográficos. / José Luís de Sousa Santana. -- 20226.
83 f.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Centro
de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Tecnologias
Aplicadas a Animais de Interesse Regional, 2026
“Orientador: Prof. Dr. Flavio Ribeiro Alves.”
1. Eletrocardiograma. 2. Duração da onda P. 3. Cardiologia
canina, 4. Estratificação de risco. 5. Remodelamento atrial. I. Alves,
Flavio Ribeiro. II. Título.

CDD 636.089612

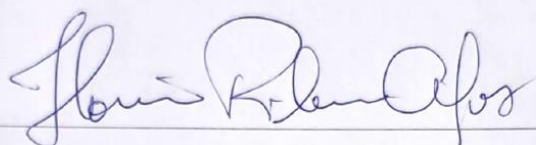
Bibliotecário: Rafael Gomes de Sousa - CRB3/1163

Dissertação aprovada em: 05 / 02 / 2026

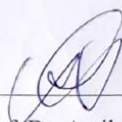
**AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DA SOBRECARGA ATRIAL
ESQUERDA EM CÃES COM DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA
MITRAL: DERIVAÇÃO E VALIDAÇÃO INTERNA DE UM ALGORITMO DE
TRIAGEM MULTIFATORIAL CALIBRADO PARA ALTA SENSIBILIDADE**

José Luís de Sousa Santana

Banca examinadora:



Prof. Dr. Flávio Ribeiro Alves
(Presidente / Orientador) / DCCV / CCA / UFPI



Prof. Dr. Amilton Paulo Raposo Costa
(Examinador interno) / DCCV / CCA / UFPI

Documento assinado digitalmente
gov.br RENAN PARAGUASSU DE SA RODRIGUES
Data: 06/02/2026 12:00:18-0300
verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Renan Paraguassú de Sá Rodrigues
(Examinadora interno) UFCA

Documento assinado digitalmente
gov.br FELIPE DE JESUS MORAES JUNIOR
Data: 06/02/2026 11:21:14-0300
verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Felipe de Jesus Moraes Júnior
(Examinador externo) UEMA

DEDICATÓRIA

Dedico à Dedico à minha Mãe Inete e meu pai Lázaro,
que lutaram para que eu tivesse a oportunidade que eles não tiveram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar a vida e as ferramentas necessárias para seguir o caminho que eu escolhi.

Gratidão a minha família, meu pai, minha mãe, meus avôs e avós, tios e tias que me ensinaram dos primeiros passos até os dias de hoje como trilhar o caminho da vida e ao meu irmão que sou responsável por repassar esses ensinamentos;

A todos meus amigos, que me ofereceram o companheirismo e o acolhimento. a Sayonara Maria, minha companheira de amparo, cuidado, carinho e uma inspiração como pessoa e pesquisadora;

Gratidão aos meus preceptores e mentores nessa arte da Medicina Veterinária; Em especial agradeço ao meu orientador, Prof. Flavio, que me orientou de maneira incrível.

Agradeço ainda a todos meus companheiros do NUDIVE, que sempre me auxiliaram no desenvolvimento dessa pesquisa, que além de companheiros de laboratório são amigos;

Ao PPGTAIR e Universidade Federal do Piauí pela oportunidade de evoluir pessoalmente e profissionalmente.

A todos agradeço!

EPÍGRAFE

“Del core. Questo si muove da sè, e non si ferma, se non eternalmente”
- Leonardo da Vinci

LISTA DE ABREVIATURAS

AAE – Aumento atrial esquerdo
ACVIM – American College of Veterinary Internal Medicine
AE – Átrio esquerdo
AE/Ao – Razão átrio esquerdo/aorta
AUC – Area under the curve (área sob a curva)
B1 – Estágio B1 (classificação ACVIM)
B2 – Estágio B2 (classificação ACVIM)
BSA – Body surface area (superfície corporal)
CDSS – Clinical decision support system(s) (suporte/sistema de suporte à decisão clínica)
CEUA/UFPI – Comitê de Ética no Uso de Animais / UFPI
CHF – Congestive heart failure (insuficiência cardíaca congestiva)
CI – Confidence interval (intervalo de confiança)
DCA – Decision curve analysis (análise por curva de decisão)
DMVM – Doença mixomatosa valvar mitral
ECG – Eletrocardiograma
EndoMT – Transição endotelial-mesenquimal
ICC – Intraclass correlation coefficient (coeficiente de correlação intraclasse)
IECA – Inibidor(es) da enzima conversora de angiotensina
IOV – Interobserver variability (variabilidade interobservador)
LA – Left atrium (átrio esquerdo)
LA/Ao – Razão átrio esquerdo/aorta (left atrial-to-aortic ratio)
LAE – Left atrial enlargement (aumento/dilatação atrial esquerda)
LAVi – Volume atrial esquerdo indexado
LoA – Limits of agreement (limites de concordância)
MMVD – Myxomatous mitral valve disease (doença mixomatosa valvar mitral)
NAV – Nó atrioventricular
NCX – Trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$
NPV – Valor preditivo negativo
NSA – Nó sinoatrial
P70 – Percentil 70
P90 – Percentil 90
PPV – Valor preditivo positivo
PR – Precision–recall
PTF – P-wave terminal force (força terminal da onda P)
ROC – Receiver operating characteristic (curva ROC)
SAE – Sobrecarga atrial esquerda
STE – Speckle tracking echocardiography
UFPI – Universidade Federal do Piauí
VE – Ventrículo esquerdo
VFC – Variabilidade da frequência cardíaca
VLAS – Vertebral left atrial size (Tamanho do átrio esquerdo vertebral)

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Cardiograma de Waller registrado usando um eletrômetro capilar. e, atividade elétrica do coração registrada pelo eletrômetro, h, cardiograma do ápice; t, tempo.....	17
Figura 02. Registro de Einthoven usando um eletrômetro capilar. Superior: ondas A, B, C e D; inferior: ondas corrigidas matematicamente, agora designadas PQRST.	17
Figura 3. Visão aproximada das cúspides da valva mitral acometidas. As bordas das cúspides estão arredondadas e espessadas em seus pontos de contato (setas finas), observa-se espessamento nodular (seta larga) ao longo dos segmentos distais das cúspides.....	24
Figura 4. Mensuração da duração da onda P por eletrocardiografia digital, as linhas horizontais da esquerda para a direita marcam o início e final da onda P respectivamente.....	33

Capítulo I

Fig. 1. Optimized ROC Curves for the Evaluation of the Discriminatory Power of P-wave Duration in Lead II and the Multifactorial Algorithm for Detecting Left Atrial Enlargement (LAL) Based on Complete Cohort Data.....	62
Fig. 2. Precision–Recall (PR) Curves for P-wave Duration in Lead II and the Multifactorial Algorithm for Detecting Left Atrial Enlargement (LAL) Based on Complete Cohort Data.....	63
Fig. 3. Decision Curve Analysis (DCA) for the P-wave Duration Model and the Multifactorial Model for Detecting Left Atrial Enlargement (LAL) Based on Complete Cohort Data.....	63
Fig. 4. Reproducibility of P-wave Duration Measurement in Lead II (Bland–Altman Analysis for Paired Observers).....	67
Fig. 5. Reproducibility of the Morris Index Measurement (Bland–Altman Analysis for Paired Observers).....	67

Lista de Tabelas

Página

Capítulo I

Table 1. Reference Values and Thresholds for Classification Zones of Electrocardiographic Variables (Mean Results of Cross-Validation), with Sensitivity-Optimized Calibration.....	59
Table 2. Relationships of Electrocardiographic Classification Zone Thresholds with Left Atrial Echocardiographic Classification (LA/Ao) by Group (Mean Results of Cross-Validation).....	60
Table 3. Mean Diagnostic Performance of Electrocardiographic Variables in LAL Detection using the > P90 Criterion (Abnormal Zone).....	61
Table 4. LAL Risk Interpretation Algorithm (Sensitivity Calibrated).....	64
Table 5. Risk Classification within the Samples Used.....	65
Table 6. Diagnostic Performance of the Optimized Algorithm (Gold Standard LA/Ao ≥ 1.6).....	65
Table 7. Interobserver Reproducibility (ICC) for Key Electrocardiographic Variables (N=30).....	66
Table 8. Bland–Altman Analysis for the Morris Index (N=30).	67

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Evolução do Eletrocardiograma	17
2.2 Eletrofisiologia atrial aplicada à onda P	18
2.3 Sobrecarga atrial esquerda em cães: considerações gerais	20
2.3.2 História natural da DMVM	22
2.3.3 Fisiopatologia da DMVM e Remodelamento Cardíaco	23
2.4 Estadiamento da DMVM: Diretrizes do ACVIM	28
2.5 Variáveis eletrocardiográficas de sobrecarga atrial	32
2.5.1 Duração de onda P	33
2.5.2 Índice de Morris	34
2.5.3 Índice de Macruz	36
2.6 Métricas ecocardiográficas de átrio esquerdo	36
2.6.1 Avaliação subjetiva do átrio esquerdo	38
2.6.1 Razão átrio esquerdo/aorta	38
2.6.1 Volumetria atrial esquerda	39
2.6.1 Strain atrial esquerdo	40
2.7 Algoritmos/fluxogramas de decisão na literatura e aplicabilidade	40
3. CAPÍTULO I*	44
Abstract.-	45
Introduction/Objectives.....	50
Animals, Materials and Methods.....	52
Results	57
Discussion	68
Study Limitations	70
Conclusion	71
References	73
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
REFERÊNCIAS	77

RESUMO

A doença mixomatosa valvar mitral (DMVM) requer identificação acurada do aumento atrial esquerdo (AAE) para orientar o estadiamento e a terapêutica. Embora a eletrocardiografia (ECG) seja amplamente disponível e de baixo custo, sua acurácia isolada para AAE é limitada. Assim, este estudo investigou a derivação e a validação interna de um algoritmo de triagem eletrocardiográfico multifatorial, combinando a duração da onda P na derivação II e o índice de Morris, com o objetivo de maximizar a sensibilidade para detectar AAE clinicamente relevante, definido por razão átrio esquerdo/aorta (AE/Ao) $\geq 1,6$. Em um estudo retrospectivo, foram incluídos 150 cães nos estágios A a C da ACVIM. O AE/Ao $\geq 1,6$ ao ecocardiograma foi adotado como padrão de referência para AAE. As mensurações eletrocardiográficas foram avaliadas quanto à reprodutibilidade interobservador, e o algoritmo foi desenvolvido e testado por validação interna com cross-validation e limiares otimizados, com exploração de utilidade clínica por análise de curva de decisão (DCA). O algoritmo apresentou área sob a curva (AUC) de 0,729. Considerando-se as categorias de risco Alto ou Intermediário como limiar de triagem, obteve-se sensibilidade de 88,5% e valor preditivo negativo (VPN) de 96,6%. A DCA indicou maior benefício líquido da estratificação de risco em comparação a marcadores eletrocardiográficos isolados em ampla faixa de limiares de decisão clínica. Os achados devem ser interpretados com cautela devido ao risco de otimismo analítico inerente à validação interna e ao uso do AE/Ao em vez do índice de volume atrial esquerdo (LAVi) como principal padrão-ouro. Conclui-se que o algoritmo de triagem por ECG demonstrou segurança clínica, permitindo excluir AAE clinicamente relevante com razoável confiança e orientar o encaminhamento para ecocardiografia em cães classificados como risco intermediário ou alto.

Palavras-chave: Eletrocardiograma, duração da onda P, cardiologia canina, estratificação de risco, remodelamento atrial

ABSTRACT.

Myxomatous mitral valve disease (MMVD) requires accurate identification of left atrial enlargement (LAE) to guide clinical staging and therapy. Because surface electrocardiography (ECG) is widely available and low-cost but has limited standalone accuracy for LAE, this study investigated whether a multifactorial ECG-based screening algorithm could improve detection of clinically relevant LAE. In a retrospective design, 150 dogs across ACVIM stages A to C were evaluated. Echocardiographic LAE was defined using left atrial-to-aortic root ratio (LA/Ao) ≥ 1.6 as the reference standard. Electrocardiographic measurements were tested for interobserver reproducibility, and an algorithm combining P-wave duration in lead II with the Morris index was derived and internally validated using cross-validation with optimized thresholds; clinical utility was further explored with decision curve analysis (DCA). The algorithm achieved an area under the curve (AUC) of 0.729. When Intermediate- or High-Risk categories were used as the screening threshold, sensitivity was 88.5% and negative predictive value (NPV) was 96.6%, supporting its use to rule out clinically relevant LAE with reasonable confidence. DCA indicated a greater net benefit for risk stratification than for isolated ECG markers across a broad range of decision thresholds. Findings should be interpreted with caution due to potential analytical optimism from internal validation and the use of LA/Ao rather than left atrial volume index (LAVi) as the primary reference. Overall, the ECG-based screening algorithm may assist referral decisions for echocardiography, particularly for dogs classified as intermediate or high risk.

Keywords: Electrocardiogram, p-wave duration, canine cardiology, risk stratification, atrial remodeling

1. INTRODUÇÃO

Na cardiologia veterinária de pequenos animais, a sobrecarga atrial esquerda (SAE) é frequentemente empregada como um termo prático para agrupar alterações do átrio esquerdo (AE) que podem envolver aumento de volume, mudanças de pressão de enchimento e remodelamento estrutural e funcional. Entretanto, na literatura canina, o eixo mais comum de definição é o aumento atrial esquerdo mensurado por ecocardiografia, o que exige separar conceitos que por vezes são tratados como equivalentes e reconhecer que diferentes métricas não são necessariamente intercambiáveis, podendo classificar um mesmo cão de modo distinto a depender do método empregado (Wesselowski et al., 2014; Visser et al., 2019; Treibert et al., 2024). Essa distinção é particularmente relevante na doença mixomatosa da valva mitral (DMVM), na qual a ecocardiografia é central para traduzir SAE em medidas reprodutíveis de tamanho/volume e, progressivamente, de função atrial, sustentando a interpretação clínica do remodelamento (Chetboul e Tissier, 2012; Keene et al., 2019).

Dentro desse cenário, o consenso da ACVIM organiza a DMVM em estágios (A, B1, B2, C e D) para relacionar gravidade morfológica e presença de sinais clínicos a condutas apropriadas, destacando que evidências de aumento de AE e ventrículo esquerdo (VE) têm implicações diretas para identificação de subgrupos, seleção terapêutica e monitoramento de progressão (Keene et al., 2019). Assim, discutir SAE em cães com DMVM, correlacionando achados eletrocardiográficos com estadiamento ACVIM e com parâmetros ecocardiográficos, exige partir da premissa de que a ecocardiografia permanece a referência para quantificar o AE, enquanto o eletrocardiograma (ECG) oferece um marcador indireto da propagação elétrica em um tecido cuja geometria e microarquitetura podem estar alteradas (Chetboul e Tissier, 2012; Keene et al., 2019).

Estima-se que aproximadamente 10% dos cães atendidos em clínicas de cuidados primários apresentem doenças cardíacas, sendo a DMVM a doença cardíaca mais comum em cães em muitas partes do mundo, com fase pré-clínica que pode se estender por anos (Keene et al., 2019). Nesse período, a regurgitação mitral crônica é apresentada como eixo fisiopatológico relacionado à dilatação do AE e à sobrecarga de volume do VE, sustentando o papel do AE como componente central do fenótipo de remodelamento na doença (Borgarelli e Häggström, 2010).

Do ponto de vista clínico, a progressão da regurgitação mitral é descrita como levando a complicações como remodelamento cardíaco, aumento de pressões de enchimento, hipertensão arterial pulmonar e disfunção miocárdica; e parte dos cães pode progredir para insuficiência

cardíaca congestiva, com sinais clínicos frequentes no diagnóstico como tosse, dispneia e intolerância ao exercício (Chetboul e Tissier, 2012; Borgarelli e Häggström, 2010; Mattin et al., 2019).

A integração do ECG ao estudo de SAE em cães com DMVM deve reconhecer que o traçado de superfície é um marcador indireto da propagação elétrica, potencialmente influenciado por alterações de geometria e microarquitetura (incluindo anisotropia e fibrose), o que contribui para a utilidade limitada de critérios eletrocardiográficos isolados quando comparados à ecocardiografia (Savarino et al., 2012; Soto-Bustos et al., 2017). Estudos em cães com DMVM apontam que a duração da onda P apresenta desempenho moderado para identificar aumento atrial esquerdo definido por ecocardiografia e que parâmetros relacionados à onda P podem ter acurácia limitada quando comparados a AE/ao, reforçando a cautela ao propor classificação binária baseada em um único marcador (Savarino et al., 2012; Soto-Bustos et al., 2017). Apesar dessas limitações, o ECG permanece atraente como ferramenta de triagem e acompanhamento por ser amplamente disponível, padronizável e de baixo custo relativo, sobretudo quando a ecocardiografia não está imediatamente acessível em todos os cenários de prática. Nessa direção, dados em DMVM sugerem que alguns componentes do ECG se mantêm associados a indicadores de remodelamento (Ogawa et al., 2022).

Nesse contexto o ECG é um campo propício à formalização de algoritmos por reunir padronização de aquisição, regras deriváveis de características do sinal e possibilidade de validação com métricas objetivas. Em medicina veterinária, não se observa um algoritmo/fluxograma eletrocardiográfico formalmente descrito para aumento do AE; diante disso, permanece a lacuna prática entre a excelência da ecocardiografia para quantificar o AE e a necessidade de ferramentas simples e interpretáveis que ampliem a capacidade de triagem e priorização de ecocardiografias em populações sob risco (Savarino et al., 2012).

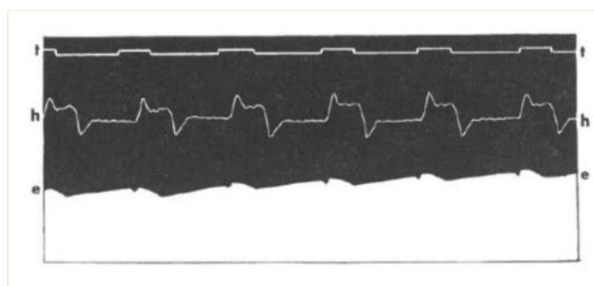
Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar a utilidade dos parâmetros eletrocardiográficos da onda P, além desenvolver e validar um algoritmo interpretável de triagem do aumento do AE baseado em parâmetros eletrocardiográficos, utilizando como referência a avaliação ecocardiografia, de modo a apoiar a estratificação precoce de pacientes com DMVM em cenários de prática clínica geral e cardiologia veterinária.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Evolução do Eletrocardiograma

A atividade elétrica do coração passou a ser registrada experimentalmente no século XIX. Em 1887, Augustus D. Waller utilizou eletrodos tubulares preenchidos com solução salina e um eletrômetro capilar para registrar a atividade elétrica do coração humano (Lüderitz; Bayés de Luna, 2017) (Figura 1), estabelecendo um marco inicial para a eletrocardiografia.

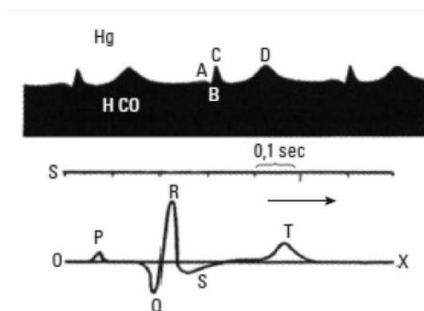
Figura 1. Cardiograma de Waller registrado usando um eletrômetro capilar. e, atividade elétrica do coração registrada pelo eletrômetro; h, cardiograma do ápice; t, tempo.



Fonte: Bayes de Luna, 2019.

Apesar do valor pioneiro, o período inicial foi marcado por limitações do traçado e por barreiras de aplicação clínica. Nesse contexto, Willem Einthoven desenvolveu um método mais preciso e clinicamente aplicável, associado ao galvanômetro de corda, e consolidou elementos estruturantes do campo, incluindo o termo “eletrocardiograma” e a nomenclatura PQRST; posteriormente, descreveu a onda U e publicou relatos sobre o equipamento (Figura 2) (Barold, 2003).

Figura 2. Registro de Einthoven usando um eletrômetro capilar. Superior: ondas A, B, C e D; inferior: ondas corrigidas matematicamente, agora designadas PQRST.



Fonte: Bayes de Luna, 2019.

A consolidação clínica do método exigiu expandir a capacidade de detectar alterações regionais que poderiam passar despercebidas em um sistema limitado de derivações. O conceito de terminal central, desenvolvido por Frank N. Wilson em 1934 ao conectar eletrodos dos membros para criar um referencial elétrico, permitiu o registro de derivações unipolares, definidas como o potencial de um ponto do corpo em relação a esse zero, em contraste com derivações bipolares (Alghatrif; Lindsay, 2012). Com a possibilidade de posicionamento em diferentes locais, essas derivações passaram a ser exploratórias. Em 1938, a recomendação de seis posições precordiais padronizadas (V1–V6) consolidou o uso de eletrodos torácicos; em 1942, Goldberger desenvolveu as derivações unipolares aumentadas dos membros (aVR, aVL, aVF), completando a base do ECG de 12 derivações, padronizado pela American Heart Association em 1954 (Alghatrif; Lindsay, 2012).

A partir do final da década de 1950, a eletrocardiografia incorporou rotinas de digitalização, algoritmos e medidas automatizadas, com programas pioneiros de análise computadorizada descritos na literatura (Rautaharju, 2016). Mais recentemente, modelos de inteligência artificial, especialmente deep learning, passaram a ser aplicados a bases de dados extensas de ECG, com a proposta de aprender representações diretamente do sinal e ampliar o escopo para além de regras e medições clássicas (Somani et al., 2021).

Independentemente da plataforma tecnológica (registro analógico, digital ou processamento automatizado), a interpretação do eletrocardiograma (ECG) permanece dependente de uma relação causal biofísica: o traçado de superfície resulta da geração e da propagação dos potenciais de ação no miocárdio, que, ao se distribuírem pelo corpo, se expressam como deflexões registráveis pelos eletrodos. Assim, para atribuir significado fisiológico às morfologias e durações observadas, é necessário entender, em sequência lógica, como se inicia e como se propaga a despolarização no coração (Miller ; Geselowitz, 1978)

2.2 Eletrofisiologia atrial aplicada à onda P

O nó sinusal (NSA) é o marca-passo natural: seus miócitos autogeram potenciais de ação repetitivos e iniciam a sequência de ativação que se propaga pelos átrios, atravessa lentamente o nó atrioventricular e alcança os ventrículos pelo sistema de condução especializado, controlando a frequência cardíaca, a ativação atrial resultante desse processo constitui o substrato eletrofisiológico da onda P no ECG (Difrancesco, 2010).

O entendimento contemporâneo do NSA deslocou-se de uma visão centrada em correntes isoladas para um modelo de rede, no qual automaticidade e estabilidade rítmica

emergem da interação entre heterogeneidade celular, microarquitetura, acoplamento elétrico com o átrio e modulação autonômica intrínseca (Zhao et al., 2023). Nesse arcabouço, a hierarquia de marcapassos explica por que o NSA, em geral, suprime automatismos do nó atrioventricular (NAV) e das fibras de Purkinje, enquanto falhas do NSA podem permitir predominância de marca-passos acessórios, cenário com potencial para alterar padrões de ativação atrial e, portanto, características da onda P (Mangoni; Nargeot, 2008).

A despolarização diastólica no NSA decorre de balanço dinâmico entre correntes de membrana e fluxos de cálcio ao longo do ciclo, o que impede atribuir o automatismo a um único determinante. A corrente funny (If), mediada por canais HCN, participa do ganho de automatismo e do acoplamento ao controle por nucleotídeos cíclicos (Hennis et al., 2022; Fenske et al., 2020). Em paralelo, contribuições dependentes de cálcio e o trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) integram modelos mecanísticos atuais e sustentam a noção de redundância funcional, com compensações dependentes do estado fisiológico (Fenske et al., 2020; Vinogradova; Lakatta, 2021; Donald; Lakatta, 2023). A modulação por cAMP e proteínas quinases atua como mecanismo de “ganho” ao afetar simultaneamente canais HCN e o manuseio intracelular de Ca^{2+} ; fosfodiesterases, em especial PDE3 e PDE4, modulam o automatismo ao ajustar sinalização local de cAMP em microdomínios, com impacto no cronotropismo mesmo em condições basais (Vinogradova; Lakatta, 2021; Fenske et al., 2020; Hennis et al., 2022).

Em cães, a ativação atrial inicia-se junto à junção veia cava cranial e átrio direito e pode migrar entre sítios precoces do complexo marcapasso atrial, com repercussão na onda P (Boineau et al., 1978). A condução anisotrópica acelera em crista terminalis, músculos pectíneos e feixe de Bachmann, favorecendo a propagação interatrial (Hayashi et al., 1982). A morfologia da onda P depende do momento em que o impulso alcança o feixe de Bachmann em relação ao átrio esquerdo (Waldo et al., 1975). A convergência do impulso ao nó atrioventricular no triângulo de Koch contribui para o atraso fisiológico do intervalo PR (Anderson et al., 2000; Iwasa et al., 2002; Clark; Prystowsky, 2021), seguida de ativação ventricular organizada pela rede His–Purkinje (Nakaya et al., 1981).

A modulação autonômica pode redistribuir o sítio dominante de marcapasso e alterar latências de condução para o átrio, enquanto a ativação parassimpática favorece bradicardia e pausas; revisões destacam variabilidade interindividual compatível com heterogeneidade intrínseca do tecido nodal (Lang; Glukhov, 2021; Donald; Lakatta, 2023). Como consequência, a onda P deve ser interpretada como produto do somatório espacial e temporal de correntes transmembrana e de sua propagação em meio anisotrópico, filtrado por geometria torácica e acoplamento elétrico regional. Mapeamentos em cão demonstraram origem atrial multicêntrica

e variável, com impacto em morfologia e polaridade da onda P conforme a sequência de ativação (Boineau et al., 1978). Em paralelo, a literatura sobre rotas de condução e barreiras funcionais discute a saída do NSA para o átrio como etapa crítica para que a atividade automática se traduza em sinal de superfície (Fedorov et al., 2012; Li et al., 2017).

Aplicada à onda P, a eletrofisiologia atrial em cães exige separar três componentes que podem coexistir: mudança do sítio de ativação inicial, atraso de condução intra-atrial e remodelamento elétrico do átrio. Isso ajuda a interpretar por que a duração da onda P pode falhar como marcador específico de disfunção nodal, uma vez que padrões semelhantes podem refletir doença atrial difusa, variações de trajetória de ativação, ou ambos (Boineau et al., 1978).

A duração da onda P, medida no ECG de superfície, representa o tempo de ativação elétrica atrial. Seu prolongamento pode decorrer tanto de aumento do caminho efetivo de condução, como em dilatação atrial secundária à sobrecarga de pressão/volume, quanto de redução e/ou heterogeneidade da velocidade de condução, associada a remodelamento estrutural e elétrico (Oliveira et al., 2025). Nessa perspectiva, a duração da onda P também se prolonga em situações de atraso de condução interatrial, frequentemente envolvendo rotas de condução interatrial como o feixe de Bachmann; em sua forma clássica. Em nível tecidual, a associação entre fibrose/transformação fibro-adiposa nas principais rotas de condução atrial e alterações da onda P é compatível com a presença de atraso de condução independentemente de simples aumento de câmara (Huo et al., 2014).

2.3 Sobrecarga atrial esquerda em cães: considerações gerais

“Sobrecarga atrial esquerda” (SAE) é um termo usado, na prática clínica em cardiologia veterinária, para agrupar alterações do átrio esquerdo (AE) que podem incluir aumento de volume, mudanças nas pressões de enchimento e remodelamento estrutural e funcional. Na literatura em cães, entretanto, a denominação mais comum é “aumento atrial esquerdo” mensurado por ecocardiografia, o que exige separar conceitos que por vezes são tratados como equivalentes (Wesselowski et al., 2014; Visser et al., 2019; Treibert et al., 2024). Em sentido estrito, “dilatação” descreve mudanças geométricas, “aumento de volume” depende do método volumétrico adotado, e “remodelamento” implica alterações mais amplas, incluindo geometria, matriz extracelular/fibrose e função, que podem ocorrer sob cargas hemodinâmicas distintas. Por esse motivo, métricas não são necessariamente intercambiáveis: a relação ecocardiográfica AE/ao e medidas volumétricas podem classificar um mesmo cão de modo diferente, de modo

que o rótulo SAE, no uso prático e em estudos, permanece parcialmente dependente do método empregado (Wesselowski et al., 2014; Treibert et al., 2024).

Essa dependência metodológica deve ser lida em conjunto com a fisiopatologia e com as etiologias que predominam nos cenários mais estudados. Na DMVM, a regurgitação mitral constitui um eixo frequente para discutir expansão do AE, com progressão associada a remodelamento cardíaco e aumento das pressões de enchimento, com repercussões clínicas e prognósticas (Borgarelli e Häggström, 2010; Chetboul e Tissier, 2012). Em contraste, há situações em que a carga dominante se aproxima de sobrecarga de pressão, como na estenose mitral, que estabelece gradiente diastólico entre AE e ventrículo esquerdo e cursa com aumento atrial proeminente (Lehmkuhl et al., 1994). Em estágios avançados, especialmente na cardiomiopatia dilatada, achados histopatológicos e imuno-histoquímicos sugerem que a ampliação do AE pode coexistir com fibrose, degeneração e alterações de proteínas estruturais e de matriz, o que aproxima SAE de um processo de remodelamento e não apenas de aumento de câmara (Janus et al., 2016a; Janus et al., 2016b).

Em cães, grande parte das validações ecocardiográficas e dos estudos com desfechos que embasam a discussão do aumento do AE concentra-se na DMVM, incluindo diretrizes de diagnóstico e manejo que organizam a interpretação clínica do remodelamento (Keene et al., 2019). Nesse contexto, a ecocardiografia permanece central para traduzir SAE em medidas reprodutíveis de tamanho e volume e, progressivamente, de função atrial (Chetboul e Tissier, 2012; Keene et al., 2019). Embora AE/ao seja amplamente utilizado pela praticidade, diferentes índices não são intercambiáveis e podem divergir na classificação, inclusive quando comparados a medidas volumétricas e tridimensionais (Wesselowski et al., 2014; Bouvard et al., 2019; Treibert et al., 2024). A existência de intervalos de referência em cães hípidos e de dados de repetibilidade e reprodutibilidade em DMVM reforça que “aumento do AE” deve ser interpretado considerando porte, erro de medida e, quando possível, tendências seriadas no mesmo indivíduo (Visser et al., 2019; Hsue et al., 2020; Treibert et al., 2024). Além do tamanho, métricas de função atrial conectam remodelamento a eventos clínicos; em DMVM, variáveis de função do AE foram associadas ao risco de primeiro episódio de fibrilação atrial, articulando tamanho, função e arritmogênese no mesmo fenótipo (Toaldo et al., 2020).

A integração com o eletrocardiograma (ECG) deve partir do reconhecimento de que o traçado de superfície é um marcador indireto da propagação elétrica em um tecido cuja geometria e microarquitetura, incluindo fibrose e anisotropia, podem estar alteradas. Nessa

linha, critérios eletrocardiográficos isolados têm utilidade limitada para classificar SAE/“aumento do AE” quando a referência é a ecocardiografia: a duração da onda P apresentou desempenho moderado para identificar aumento atrial esquerdo definido por ecocardiografia (Savarino et al., 2012), e a acurácia de parâmetros relacionados à onda P também foi considerada limitada quando comparada a AE/ao (Soto-Bustos et al., 2017). Ainda assim, quando o objetivo é monitoramento e não classificação binária, dados em DMVM sugerem associação entre parâmetros do ECG, incluindo duração da onda P, e indicadores de remodelamento, hipótese que favorece leitura seriada no mesmo indivíduo sem substituir a ecocardiografia como referência para definir SAE (Ogawa et al., 2022).

A sobrecarga atrial esquerda (SAE), no recorte desta revisão, será empregada como um termo prático para descrever um fenótipo mensurável do átrio esquerdo (AE) em cães com doença mixomatosa valvar mitral (DMVM), caracterizado por aumento do AE e/ou redução de sua função, quantificados por ecocardiografia (dimensões e volumes; função; deformação miocárdica). Esse enquadramento dialoga com o uso de evidências de aumento cardíaco, incluindo aumento do AE, como componente do estadiamento e do acompanhamento de progressão da DMVM nas diretrizes de consenso (Keene et al., 2019).

2.3.2 História natural da DMVM

Estima-se que aproximadamente 10% dos cães atendidos em clínicas veterinárias de cuidados primários apresentem doenças cardíacas, sendo a doença valvar mitral mixomatosa (DMVM) sendo a doença cardíaca mais comum em cães em muitas partes do mundo (Keene et al., 2019). É marcada por uma fase pré-clínica que pode se estender por anos, e na qual a regurgitação mitral crônica é apresentada como o eixo fisiopatológico relacionado à dilatação do átrio esquerdo e sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo (Borgarelli e Häggström, 2010).

Embora a causa da DMVM permaneça desconhecida, a doença apresenta um componente hereditário em algumas raças, e a gravidade da doença pode ter um componente genético em outras raças. A doença é caracterizada consistentemente por alterações nos constituintes celulares, bem como na matriz intercelular do aparelho valvar (Keene et al., 2019).

A doença mixomatosa da valva mitral afeta mais comumente a valva mitral ou atrioventricular esquerda, embora em pelo menos 30% dos casos a valva tricúspide (atrioventricular direita) também esteja envolvida. A doença é aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos do que em fêmeas. A prevalência também é maior em cães de pequeno

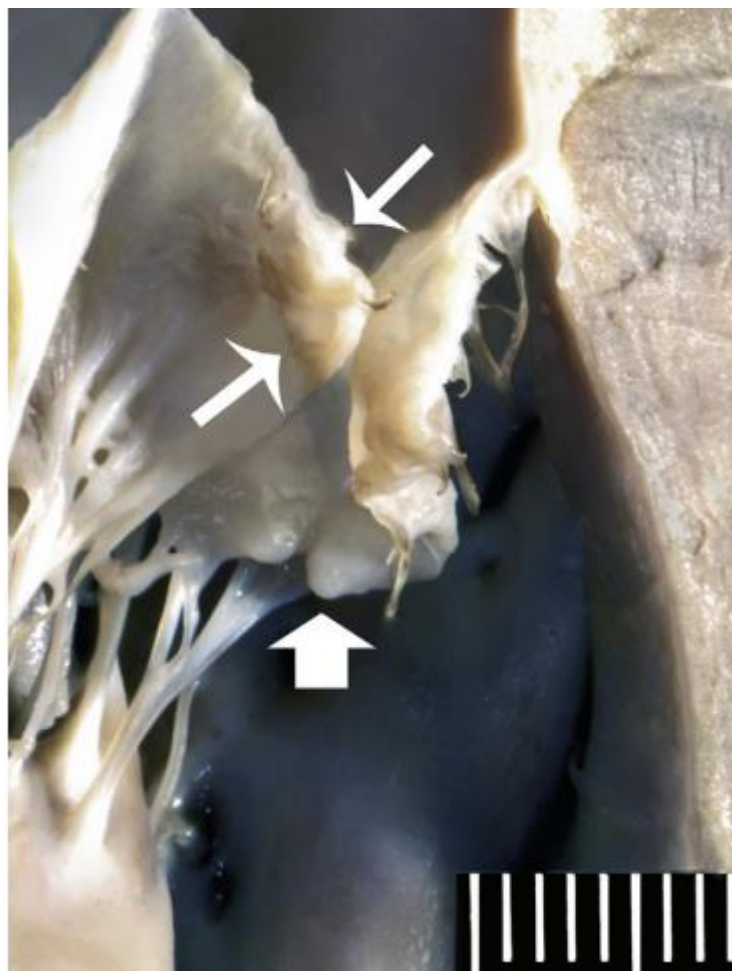
porte (<20 kg), embora raças grandes às vezes sejam afetadas, e cães maiores também costumam apresentar progressão mais rápida da doença com disfunção miocárdica mais aparente e prognóstico mais reservado (Keene et al., 2019).

A progressão da regurgitação mitral é descrita como levando a um conjunto de complicações, incluindo remodelamento cardíaco, aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, hipertensão arterial pulmonar e disfunção miocárdica (Chetboul e Tissier, 2012). Cerca de 30% dos pacientes progridem para insuficiência cardíaca congestiva (Borgarelli e Häggström, 2010). Os sinais clínicos mais comuns presentes no momento do diagnóstico, se distribuem em tosse, dispneia e intolerância ao exercício (Mattin et al., 2019). Sendo a causa mais comum de insuficiência cardíaca esquerda, a media de sobrevida de pacientes com doença moderada varia de 9 a 33 meses após o diagnóstico (Borgarelli e Häggström, 2010).

2.3.3 Fisiopatologia da DMVM e Remodelamento Cardíaco

Em cães, A degeneração passa a ser entendida como alteração biológica e estrutural do aparelho valvar, com implicações potenciais para suas propriedades mecânicas durante a sístole. Essa patologia cursa com um processo de remodelamento do tecido valvar que altera a arquitetura dos folhetos e cria o substrato estrutural para incompetência progressiva (Fox, 2012). Em valvas mitrais caninas com lesões mixomatosas, foram descritos achados compatíveis com ativação de sinalização serotoninérgica, concomitante ao aumento de componentes ligados à via do TGF- β 1, em um padrão interpretado como participação de programas locais de sinalização no próprio folheto, e não apenas desgaste passivo (Disatian e Orton, 2009).

Figura 3. Visão aproximada das cúspides da valva mitral acometidas. As bordas das cúspides estão arredondadas e espessadas em seus pontos de contato (setas finas), observa-se espessamento nodular (seta larga) ao longo dos segmentos distais das cúspides.



Fonte: Fox, 2012

Uma segunda linha de evidência em cães envolve vias associadas ao desenvolvimento e à transição endotelial-mesenquimal (EndoMT). Em tecido valvar canino com DMVM, foi descrita expressão diferencial de genes relacionados à valvulogênese e à EndoMT, além de alterações vinculadas à membrana basal, interpretação utilizada como suporte para a participação de mecanismos patológicos com origem no desenvolvimento valvar (Lu et al., 2015). De modo convergente, também foi relatada evidência tecidual compatível com alinhamento espacial entre marcadores de miofibroblastos (α -SMA) e receptores serotoninérgicos no contexto da DMVM clínica, sustentando a ideia de associação entre fenótipo celular e componentes de sinalização no aparelho mitral (Cremer et al., 2015). Em

conjunto, esses achados reforçam que a degeneração se acompanha de mudanças estruturais e celulares no folheto e regiões adjacentes, plausivelmente relevantes para a falha de coaptação.

Além dos folhetos, estruturas de suporte também podem apresentar alterações em DMVM. Em cordoalhas tendíneas de cães, foram descritos acúmulo de proteoglicanos e microfissuras com progressão de lesão, achados que oferecem um mecanismo anatômico plausível de fragilidade do aparato valvar e possível contribuição para falhas mecânicas ao longo do tempo (Gach et al., 2025).

Na DMVM, a insuficiência mitral decorre da coaptação inadequada dos folhetos durante a sístole, resultando em regurgitação mitral (Chetboul; Tissie, 2012). Sob a perspectiva anatomopatológica, a degeneração valvar é descrita como base estrutural da incompetência e do jato regurgitante sistólico, estabelecendo a lesão de origem da cascata hemodinâmica subsequente, a partir desse ponto, a regurgitação deve ser tratada como fluxo retrógrado que, a cada ciclo cardíaco, redistribui volume entre ventrículo esquerdo e átrio esquerdo (Fox, 2012; Chetboul; Tissie, 2012).

A magnitude da regurgitação, quando quantificada no contexto da doença valvar degenerativa, foi associada a remodelamento e evolução clínica. Em cães com doença valvar mitral, a severidade da regurgitação foi descrita como preditora de remodelamento e desfechos (Borgarelli et al., 2008). Em paralelo, em cães com DMVM avaliados sob uso de amlodipina, foi relatada associação com aumento do volume regurgitante e aumento dos volumes de átrio e ventrículo esquerdos, reforçando a ligação entre maior refluxo e maior carga volumétrica sobre as câmaras esquerdas (Park et al., 2022).

Por fim, alterações do aparelho subvalvar podem contribuir para piora da incompetência ao comprometer a integridade mecânica de sustentação. As mudanças descritas em cordoalhas oferecem um contexto anatômico plausível para instabilidade progressiva do aparato mitral e potencial exacerbação da regurgitação. Com isso, o mecanismo de origem converge para a tradução hemodinâmica da regurgitação em sobrecarga volumétrica do átrio esquerdo (Gach et al., 2025).

A regurgitação mitral impõe ao átrio esquerdo uma sobrecarga de volume por reciclagem sistólica: parte do volume ejetado retorna ao átrio na sístole, elevando o volume atrial ao final desse período e condicionando maior volume a ser manejado no enchimento

diastólico subsequente. Revisões com foco ecocardiográfico descrevem essa progressão da regurgitação como gatilho para remodelamento e para complicações hemodinâmicas na DMVM canina (Chetboul, 2012). À medida que a regurgitação se agrava, o átrio esquerdo passa a operar com volumes maiores, frequentemente mensuráveis por volumetria e por marcadores substitutos de tamanho atrial em cães com DMVM (Höllmer et al., 2017).

A mensuração volumétrica do átrio esquerdo também se conecta a desfechos hemodinâmicos relacionados a congestão. Em cães com DMVM, volumes atriais esquerdos indexados obtidos por ecocardiografia bidimensional e tridimensional em tempo real foram descritos como úteis para prever hipertensão pulmonar pós-capilar, com destaque para um índice volumétrico tridimensional mínimo como melhor preditor no estudo (Woo e Kim, 2024). Considerando que a hipertensão pós-capilar se relaciona a aumento de pressões de enchimento do lado esquerdo, esses achados sustentam a interpretação de que o aumento de volume atrial pode coexistir com maior carga hemodinâmica no circuito venoso pulmonar em parte dos cães com DMVM (Woo e Kim, 2024).

Ainda no eixo de volume e estiramento, foram descritas associações entre aumento do átrio esquerdo e elevação de peptídeos natriuréticos em cães com DMVM, incluindo NT-proANP, NT-proBNP e ANP, compondo um elo fisiológico plausível entre maior carga atrial e resposta endócrina cardíaca. Essa convergência entre medidas de volume e biomarcadores oferece base para introduzir a compensação como fenômeno mensurável (Ogawa et al., 2021).

No curto prazo, a compensação frente à regurgitação crônica pode ser descrita como tentativa de preservar desempenho global por meio de ajustes na função atrial, paralelos a marcadores de estiramento. Estudos ecocardiográficos voltados ao átrio esquerdo em DMVM descrevem avaliação de volume e de função atrial com maior acurácia do que medidas lineares isoladas, permitindo acompanhar alterações funcionais que acomodam a carga (Höllmer et al., 2017; Toaldo et al., 2018). Em complemento, a associação entre peptídeos natriuréticos e aumento do átrio esquerdo é compatível com ativação de respostas hormonais ao estiramento de câmaras (Ogawa et al., 2021).

No longo prazo, a progressão da DMVM ocorre em paralelo à ativação de eixos neuro-humorais e a ajustes autonômicos, o que ajuda a explicar por que o fenótipo clínico pode seguir avançando mesmo sob terapia convencional. Nesse contexto, Ames et al. (2017) investigaram a síndrome de escape da aldosterona, definido como falha de inibidores da enzima conversora

de angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores do receptor de angiotensina em suprimir de forma eficaz a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e cerca de 30% dos cães preencheram o critério de síndrome de escape da aldosterona, inclusive em animais com e sem insuficiência cardíaca congestiva. Baisan et al. (2021) analisaram a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em cães saudáveis e em cães com DMVM estratificados por classes ACVIM, antes de farmacoterapia, os parâmetros de VFC em domínio do tempo reduziram com a gravidade, com queda mais evidente no estágio C.

O aumento do átrio esquerdo pode ser descrito como convergência entre carga crônica, sobretudo volumétrica, e redução progressiva de reserva funcional, expressa por aumento de volume e alterações funcionais mensuráveis. Estudos com foco em volumetria e função atrial em DMVM documentam que, além do tamanho, parâmetros funcionais podem ser acompanhados ao longo do espectro de severidade, descrevendo a qualidade da acomodação do átrio à regurgitação. Nesse contexto, o aumento atrial é tratado como fenômeno composto, no qual alterações volumétricas e funcionais podem coexistir e, em fases específicas, não necessariamente se comportar de forma idêntica (Höllermer et al., 2017; Toaldo et al., 2018).

Além disso, a relação entre severidade da regurgitação e remodelamento global reforça o racional do aumento atrial: a severidade da regurgitação foi descrita como preditora de remodelamento e desfechos em cães com doença valvar mitral (Borgarelli et al., 2008). De modo coerente, quando volumes atriais esquerdos indexados predizem hipertensão pulmonar pós-capilar em DMVM, sugere-se que o aumento do átrio frequentemente acompanha sinais de elevação de carga hemodinâmica a montante do pulmão em parte dos cães (Woo e Kim, 2024).

Uma vez estabelecido remodelamento mecânico e funcional, torna-se pertinente discutir como esse cenário pode se refletir em alterações de condução e arritmias. O remodelamento do átrio esquerdo em DMVM pode impactar a eletrofisiologia por associações entre aumento atrial e ocorrência de arritmias supraventriculares. Em estudo retrospectivo, foi estimada prevalência de fibrilação atrial de 2,7% em 2194 cães com DMVM, com associações com estágio ACVIM avançado, aumento de átrio e ventrículo esquerdos e hipertensão pulmonar, entre outras variáveis, achados sustentam que, embora a fibrilação atrial não seja frequente na DMVM, sua ocorrência tende a se concentrar em contextos de carga e remodelamento mais avançados (Guglielmini et al., 2020).

Alterações eletrocardiográficas em cães com sobrecarga atrial devem ser interpretadas de maneira cautelosa. Em cães com DMVM, a força terminal da onda P (PTF) foi descrita como pouco confiável para identificar aumento do átrio esquerdo, ao passo que duração e área da onda P distinguiram grupos com átrio normal versus dilatado na amostra. Esse resultado reforça que a interpretação do remodelamento elétrico não deve ser reduzida a um único índice e que marcadores derivados da onda P podem ter desempenho dependente de derivação e de condições de registro, além de possível correlação limitada com marcadores ecocardiográficos (Calderón-olaguivel et al., 2021).

2.4 Estadiamento da DMVM: Diretrizes do ACVIM

O consenso da ACVIM adota um sistema de estadiamento para relacionar gravidade morfológica e presença/ausência de sinais clínicos a condutas apropriadas em cada fase da doença, reconhecendo que a patologia valvar pode ou não evoluir para insuficiência cardíaca. Nesse contexto, o termo insuficiência cardíaca é usada para sinais decorrentes de aumento importante de pressões venosas com acúmulo de fluido (insuficiência cardíaca congestiva) ou por comprometimento do bombeamento com incapacidade de atender às demandas do organismo conforme descrito pelo painel. (Keene et al., 2019).

O consenso explicita quatro estágios básicos aplicados à DMVM: A (alto risco sem anormalidade estrutural identificável), B (doença estrutural sem sinais de insuficiência cardíaca), C (sinais atuais ou prévios de insuficiência cardíaca por DMVM) e D (insuficiência cardíaca refratária ao tratamento padrão), com subdivisão do estágio B em B1 e B2 por diferenças de remodelamento e implicações terapêuticas. Do ponto de vista de finalidade prática, o sistema é apresentado como ferramenta para apoiar programas de triagem em cães sob risco, implementar intervenções que possam reduzir risco de desenvolvimento/progressão, identificar precocemente cães assintomáticos para manejo médico crônico ou possível abordagem cirúrgica e reconhecer casos sintomáticos e refratários que podem demandar estratégias avançadas, inclusive cuidados paliativos/hospice (Keene et al., 2019).

No Estágio A, o consenso define cães com risco acima da média para desenvolver insuficiência cardíaca, porém sem anormalidade estrutural aparente no momento do exame, operacionalizada como ausência de sopro audível. Esse conceito se aplica a raças predispostas (p. ex., Cavalier King Charles Spaniel) sem sopro como, enfatizando que a categorização é voltada a triagem e vigilância clínica em populações sob risco (Keene et al., 2019).

O consenso caracteriza o Estágio B como aquele em que há anormalidade estrutural mas nunca houve sinais clínicos de insuficiência cardíaca associados à doença; dentro dele, o B1

abrange cães assintomáticos cuja regurgitação mitral por DMVM não é grave o suficiente para cumprir critérios usados para indicar tratamento com objetivo de retardar o início da insuficiência cardíaca. Onde achados de imagem, indo de dimensões atriais/ventriculares normais até algum grau de aumento atrial/ventricular que não atinge os critérios específicos definidos para B2 (Keene et al., 2019).

No componente de diagnóstico e categorização, o consenso indica que a DMVM é tipicamente reconhecida por auscultação de sopro típico de regurgitação mitral em exame de triagem/rotina, e recomenda radiografia torácica para avaliar relevância hemodinâmica e obter linha de base em fase assintomática, o que pode facilitar diferenciação futura entre causas cardíacas e não cardíacas de tosse. Recomenda-se também mensuração de pressão arterial para identificar/excluir hipertensão sistêmica e estabelecer valores basais, bem como ecocardiografia para definir a causa do sopro, avaliar a gravidade do aumento de câmaras e identificar comorbidades (Keene et al., 2019).

Quanto ao tratamento e monitoramento, o consenso afirma que não é recomendado tratamento farmacológico ou dietético no B1, justificando que, nesse estágio, a progressão para insuficiência cardíaca é incerta, improvável dentro do intervalo de reavaliação sugerido e não há evidência de eficácia medicamentosa. Para seguimento, sugere-se reavaliação por ecocardiografia (ou radiografia quando ecocardiografia é indisponível) em 6–12 meses, dependendo dos achados de imagem, com menção de que alguns painelistas recomendam acompanhamento mais frequente em cães de grande porte. A passagem conceitual para B2 ocorre quando o grau de regurgitação e remodelamento se torna suficientemente avançado para cumprir critérios específicos de aumento de AE e VE que embasam recomendação de tratamento antes do aparecimento de sinais. (Keene et al., 2019).

O Estágio B2 é descrito como DMVM assintomática com regurgitação mitral hemodinamicamente grave e de duração suficiente para produzir achados radiográficos e ecocardiográficos de aumento de átrio esquerdo e ventrículo esquerdo que atendem critérios de ensaios clínicos utilizados para identificar cães com benefício claro de iniciar tratamento a fim de retardar o início da insuficiência cardíaca. O consenso também explicita que idealmente todos os critérios devem ser atendidos antes de iniciar tratamento, pois se trata de um compromisso terapêutico ao longo da vida, e considera as medidas ecocardiográficas de aumento de AE e VE como a forma mais confiável de selecionar cães com maior probabilidade de benefício (Keene et al., 2019).

Para definição diagnóstica, o consenso lista critérios de aumento cardíaco para B2: intensidade de sopro $\geq 3/6$; AE/ao $\geq 1,6$ (no corte transversal paraesternal direito em eixo curto,

início da diástole); LVIDdN $\geq 1,7$; e VHS radiográfico ajustado por raça $>10,5$. Quando não há ecocardiografia, o consenso afirma que evidência radiográfica clara de cardiomegalia ou evidência de aceleração no aumento em avaliações seriadas pode substituir a ecocardiografia quantitativa para identificar B2, e descreve o vertebral left atrial size (VLAS) como método quantitativo de estimativa do tamanho atrial esquerdo, sugerindo que valores ≥ 3 provavelmente identificam B2 na ausência de ecocardiografia, enquanto estudos para valor definitivo ainda estão em andamento (Keene et al., 2019).

No tratamento, recomenda-se pimobendan 0,25–0,3 mg/kg VO a cada 12 h, Também se recomenda tratamento dietético, com princípios de restrição leve de sódio e dieta altamente palatável com proteína e calorias adequadas para manter condição corporal (Class IIa, LOE: weak). (Keene et al., 2019). O consenso acrescenta que, em pacientes B2 na avaliação inicial ou naqueles em que o átrio esquerdo aumentou marcadamente em monitoramentos sucessivos, painelistas recomendam inibidores da ECA (Keene et al., 2019).

O consenso define Estágio C como DMVM grave o suficiente para causar sinais clínicos atuais ou passados de insuficiência cardíaca, incluindo todos os cães que já tiveram episódio de insuficiência cardíaca clínica e que não são refratários ao tratamento padrão, mantendo-se a classificação como C mesmo após melhora ou resolução completa dos sinais com tratamento padrão. Exceto em casos excepcionais com reparo cirúrgico mitral bem-sucedido, pode haver reclassificação para estágio B, e que alguns pacientes em C podem apresentar sinais ameaçadores à vida e, temporariamente, demandar estratégias semelhantes às reservadas ao estágio D. (Keene et al., 2019).

A anamnese e exame físico auxiliam a estimar probabilidade pré-teste de insuficiência cardíaca como causa dos sinais e descreve como apresentação típica a presença de sinais de insuficiência cardíaca congestiva esquerda, com história que pode incluir taquipneia, inquietação, desconforto respiratório ou tosse, alertando que tosse com sopro apical esquerdo não necessariamente implica congestão por coexistência frequente de doença traqueobrônquica. Quanto ao tratamento, o consenso separa manejo agudo (hospitalar) e crônico (domiciliar). Para o quadro agudo, recomenda-se furosemida 2 mg/kg IV (ou IM), repetindo 2 mg/kg IV/IM a cada hora até melhora substancial dos sinais respiratórios ou até dose total de 8 mg/kg em 4 h, com possibilidade de infusão contínua (CRI) 0,66–1 mg/kg/h após bolus em edema pulmonar ameaçador à vida; recomenda-se também acesso livre à água após início da diurese e pimobendan 0,25–0,3 mg/kg VO q12h. O consenso ainda descreve o uso de sedativos, tratamentos mecânicos em casos de efusão pleural ou abdominal, uso de inibidor da ECA, inotrópicos e vasodilatadores (Keene et al., 2019).

No âmbito de continuidade e tratamento crônico, deve ser estruturado para manter conforto clínico e controle de congestão com diurético de alça a(furosemida VO, comumente 2 mg/kg a cada 12 h, ou conforme necessário), admitindo-se que alguns painelistas substituam por torsemida (aproximadamente 1/10–1/20 da dose de furosemida; cerca de 0,1–0,3 mg/kg a cada 24 h) o documento ressalta que a necessidade de furosemida ≥ 8 mg/kg/dia (ou dose equipotente de torsemida) para manter conforto apesar de pimobendan, IECA e espironolactona indica progressão para Estágio D, e orienta considerar causas de “resistência” ao diurético A progressão para o é delimitada quando os sinais de insuficiência cardíaca se tornam refratários ao tratamento padrão, exigindo estratégias avançadas e reavaliação contínua (Keene et al., 2019).

O Estágio D é descrito como DMVM em fase terminal, na qual os sinais de insuficiência cardíaca são refratários ao tratamento padrão, demandando estratégias avançadas ou especializadas para manter conforto clínico e reconhecendo que, em algum ponto, esforços terapêuticos podem se tornar fúteis sem reparo cirúrgico valvar; o consenso, como no estágio C, distingue entre apresentações D que requerem tratamento agudo hospitalar e aquelas manejáveis como ambulatoriais. O texto também enfatiza que há escassez relativa de ensaios clínicos nesse grupo, o que dificulta diretrizes significativas sobre tempo e implementação de estratégias individuais, e menciona que intervenção cirúrgica no estágio D é possível e indicada quando factível, porém associada a maior mortalidade perioperatória e menor sobrevida global nos estudos citados no próprio documento (Keene et al., 2019).

No componente de diagnóstico, o consenso afirma que definir refratariedade envolve os mesmos passos diagnósticos do estágio C, acrescidos da constatação de falha de resposta aos tratamentos descritos como padrão para C. Nesse sentido, a classificação em D é apresentada como resultado de reavaliação clínica contínua em paciente já sintomático, em que a persistência/recorrência de congestão e sinais, apesar de condutas padrão, sustenta a necessidade de escalonamento terapêutico. (Keene et al., 2019).

Quanto ao tratamento, o consenso descreve, no manejo agudo hospitalar, medidas como drenagens torácicas e/ou abdominais quando necessário, possibilidade de assistência ventilatória mecânica em casos selecionados e recomendação de redução mais vigorosa de pós-carga com monitoramento rigoroso de pressão arterial, incluindo a opção de nitroprussiato de sódio (vasodilatação) e/ou dobutamina (suporte inotrópico), com titulação conforme descrito; o documento também reconhece hipertensão pulmonar como complicação frequente e sugere considerar pacientes que possam se beneficiar de sildenafil, além de registrar que a dose de pimobendan pode ser aumentada para incluir uma terceira dose diária 0,3 mg/kg VO q8h como

uso off-label, mediante explicação e aprovação do tutor. No manejo crônico domiciliar, recomenda-se escalonar diuréticos conforme necessidade e função renal, menciona-se hidroclorotiazida como adjuvante por alguns painelistas com alertas de risco renal e distúrbios eletrolíticos, estratégias adicionais de redução de pós-carga (amlodipina ou hidralazina) e uso de digoxina para fibrilação atrial em D sem contraindicação, além de recomendações dietéticas (aplicação das considerações do estágio C e, em casos de acúmulo refratário de fluidos, tentativa de reduzir ainda mais sódio sem comprometer apetite ou função renal) (Keene et al., 2019).

2.5 Variáveis eletrocardiográficas de sobrecarga atrial

A avaliação eletrocardiográfica da sobrecarga atrial em cães é tradicionalmente centrada em alterações da onda P (duração, amplitude e morfologia) e em índices derivados, com a premissa de que o remodelamento atrial pode se traduzir em mudanças de ativação elétrica mensuráveis no ECG de superfície. Contudo, quando o ECG é comparado a medidas anatômicas obtidas por imagem (particularmente ecocardiografia), a utilidade diagnóstica tende a ser limitada, com desempenho variável conforme o parâmetro escolhido, a população clínica e o padrão-ouro adotado. (Soto-Bustos et al., 2017).

A relação entre tamanho corporal e medidas da onda P é outro ponto crítico porque determina o risco de se aplicar um padrão único a uma espécie com ampla variação de peso e conformação torácica. Em cães clinicamente normais, o peso corporal foi associado a diferenças significativas na duração média da onda P, com maiores valores médios em cães mais pesados, e o próprio trabalho destaca o risco de superdiagnóstico quando se usa um limite fixo considerado normal. Esse achado fornece uma base empírica para defender que a interpretação do prolongamento da onda P deve, no mínimo, considerar o porte da população avaliada, especialmente em contextos de triagem. (Blumenthal et al., 1996).

Essa limitação do ECG como preditor de dilatação atrial também aparece quando se testa um marcador único com análise de acurácia. No trabalho publicado por Savarino et al. (2012), voltado especificamente ao desempenho da duração da onda P para identificar aumento do átrio esquerdo definido por ecocardiografia, observou-se que, embora limiares menores capturem mais casos, o custo é uma perda importante de especificidade; já limiares mais altos melhoram a especificidade, porém com queda expressiva de sensibilidade, resultando em performance global apenas moderada.

Mais recentemente, abordagens que correlacionam múltiplos parâmetros eletrocardiográficos com indicadores de remodelamento esquerdo (atrial e ventricular) reforçam que alguns componentes do ECG parecem “mais próximos” do fenômeno de remodelamento do que outros. Em cães com doença mixomatosa da valva mitral, a duração da onda P e a duração do QRS foram as variáveis eletrocardiográficas que permaneceram associadas a parâmetros de imagem relacionados ao remodelamento; adicionalmente, a taxa de mudança de PR e amplitude de R ao longo do acompanhamento do mesmo indivíduo foi maior nos cães classificados como progressivos (Ogawa et al., 2022).

2.5.1 Duração de onda P

A duração da onda P é, classicamente, um dos marcadores mais utilizados para inferir sobrecarga atrial. entretanto, sua interpretação depende de valores de referência adequados para a espécie e, idealmente, ajustados para variação morfológica. Um achado relevante é que, mesmo em cães clinicamente normais, a distribuição de durações pode exceder valores normais. Trabalhos anteriores mostram que em uma população grande de cães hígdos, a duração média da onda P em DII foi maior do que o padrão publicado à época. Além disso, houve diferença significativa por peso corporal e por sexo (fêmeas com maior média do que machos), sugerindo que um ponto de corte único pode induzir superdiagnóstico de anormalidade atrial em determinados portes (Blumenthal et al., 1996).

Figura 4. Mensuração da duração da onda P por eletrocardiografia digital, as linhas horizontais da esquerda para a direita marcam o início e final da onda P respectivamente.



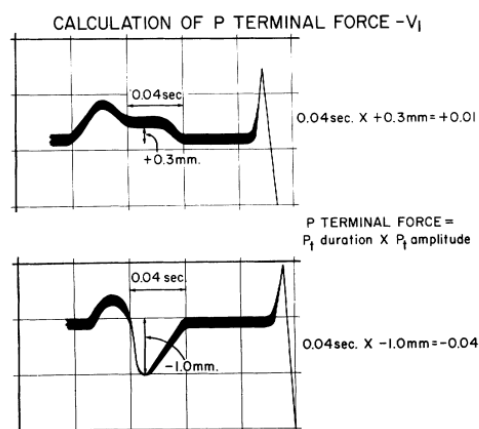
Fonte: Próprio autor

Quando a duração da onda P é confrontada diretamente com medidas ecocardiográficas do átrio esquerdo, os resultados sustentam uma associação apenas parcial: no estudo de acurácia, valores médios de duração da onda P em faixas (20–50 ms) produziram combinações muito distintas de sensibilidade e especificidade, e a conclusão foi de limitações consideráveis do método para identificar aumento atrial com base apenas nesse parâmetro (Savarino et al., 2012). Esse panorama é consistente com a análise multivariada em doença mixomatosa, em que a duração da onda P se destacou entre os parâmetros do ECG por manter associação com indicadores de remodelamento, mas sem implicar, por si só, capacidade diagnóstica robusta em todos os cenários (Ogawa et al., 2022).

2.5.2 Índice de Morris

No contexto humano, critérios eletrocardiográficos de anormalidade atrial esquerda” incluem não apenas alargamento da onda P, mas também medidas relacionadas à porção terminal da onda P em V1, frequentemente discutidas como *P-wave terminal force* (PTF). Em hipertensos essenciais, por exemplo, um conjunto de critérios de anormalidade atrial incluiu: Onda P mais larga em DII, índice de Macruz e forças terminais em V1 em um limiar descrito como igual ou mais negativo do que 0,04 (Genovesi-Ebert et al., 1991). A adoção clínica desse tipo de critério é justamente o pano de fundo para sua transposição conceitual à medicina veterinária, sobretudo em doenças com remodelamento do átrio esquerdo.

Figura 4. Mensuração da PTF proposto inicialmente por Morris et al.(1964). Cálculo da força terminal da onda P em V1; duas ondas P representativas da derivação V1. A onda é dividida em porções inicial e terminal. A amplitude e a duração são medidas separadamente. Duração terminal multiplicada pela amplitude terminal é igual a PTF. Observa-se que a força terminal da onda P pode ser positiva (como no traçado superior) ou negativa (como no traçado inferior).



Fonte: Morris et al., 1964

Quando a aplicabilidade do PTF foi testada diretamente em cães com doença mixomatosa da valva mitral, emergiram diferenças metodológicas e fenotípicas importantes. Em cães, o PTF foi investigado com reposicionamento do eletrodo de V1 em espaços intercostais direitos, e a definição operacional utilizada considerou a deflexão após a segunda metade da onda P; o estudo descreveu que a onda P em V1 foi negativa nesses posicionamentos e que o PTF foi reconhecido como uma ondulação positiva na linha de base após a onda P, com melhor documentação em posições intercostais mais craniais à direita (Calderón-Olagueivel et al., 2021).

O resultado prático dessa avaliação foi que o PTF, na forma medida no estudo, não identificou de modo confiável a dilatação do átrio esquerdo em cães com DMVM; em contraste, apenas a duração e a área da onda P distinguiram átrios normais de átrios dilatados (Calderón-Olagueivel et al., 2021).

2.5.3 Índice de Macruz

O índice de Macruz, em humanos, é definido de forma direta como a razão P / segmento P-R, sendo investigado como marcador associado à gravidade e à resposta terapêutica em doença valvar mitral (Balci et al., 2016). Em outra aplicação humana, o índice também aparece como critério de anormalidade atrial quando excede um limiar (apresentado como $>1,6$ em DII) em conjunto com outros sinais eletrocardiográficos, reforçando seu uso como medida que combina propriedades temporais da onda P e do intervalo PR (Genovesi-Ebert et al., 1991).

Em cães com doença valvar mitral degenerativa, o índice de Macruz foi avaliado ao lado de outros parâmetros relacionados à onda P (incluindo área e eixo elétrico médio), comparando-se sua capacidade de predizer tamanho atrial aferido por ecocardiografia. O achado central foi que os parâmetros relacionados à onda P, tanto os clássicos quanto os propostos mais recentemente, incluindo o índice de Macruz, apresentaram desempenho limitado, com baixa sensibilidade e especificidade apenas baixa a moderada, e que os novos parâmetros não aumentaram a capacidade diagnóstica do ECG para predizer aumento atrial (Soto-Bustos et al., 2017).

2.6 Métricas ecocardiográficas de átrio esquerdo

A mensuração do átrio esquerdo (AE) por ecocardiografia, atualmente é um eixo de tomada de decisão particularmente relevante em cenários de remodelamento associado à DMVM, nos quais a estratificação de estágio, risco, gravidade clínica e prosseguimento terapêutico tende a incorporar marcadores do AE. Trabalhos observacionais e de prognóstico em DMVM apontam que variáveis ecocardiográficas se associam a desfechos clínicos e mortalidade cardíaca, reforçando o AE como um marcador central do processo de sobrecarga crônica (Borgarelli et al., 2014; Hezzell et al., 2018).

Do ponto de vista conceitual, as métricas do AE nessa revisão não são equivalentes entre si: medidas lineares e razões descrevem dimensões em planos específicos; volumes pretendem capturar o AE como uma câmara tridimensional; e a deformação miocárdica (strain por speckle tracking) descreve comportamento mecânico ao longo do ciclo cardíaco. Esse caráter não-intercambiável aparece explicitamente quando métodos distintos são comparados: há estudos clássicos focados em comparação de métodos 2D para tamanho do AE (Rishniw; Erb, 2000) e

trabalhos que, já no contexto de volume, indicam que estimativas obtidas de vistas diferentes podem ser similares, mas não intercambiáveis (Caivano et al., 2023).

Na avaliação do AE por ecocardiografia 2D existe um problema metodológico: qual medida, em qual plano, entrega uma representação suficientemente robusta do tamanho do AE. Rishniw e Erb (2000) comparam quatro métodos ecocardiográficos 2D para mensurar o AE em cães, formalizando a ideia de que diferentes escolhas geométricas e de janela podem levar a resultados distintos (Rishniw; Erb, 2000). Em linha complementar, há propostas que ampliam o arsenal de razões lineares em eixo longo para estimar tamanhos de AE e ventrículo, o que sinaliza um esforço de padronização além da clássica janela basal de eixo curto (Bouvard et al., 2018).

Quando o foco passa a ser aplicabilidade e consistência, entram os estudos de reprodutibilidade. Em cães com DMVM subclínica, Hsue e Visser (2020) investigam especificamente a reprodutibilidade de índices ecocardiográficos de tamanho do AE, indicando que parte do problema “métrica” é, na prática, um problema de variabilidade de medida. Uma implicação direta, sustentada pela própria existência desses estudos, é que revisões metodológicas e propostas de intervalos de referência precisam ser lidas sob a lente da reprodutibilidade no alvo clínico real e não apenas em condições ideais.

Embora parâmetros clássicos sejam muitas vezes interpretados como medidas lineares (diâmetros) ou razões (como índices dimensionais), a literatura indica que, na prática, essas abordagens se conectam diretamente à volumetria. Em cães clinicamente normais, por exemplo, a quantificação do AE não se restringe a um único tipo de medida, há trabalhos que estimam volume e função do AE empregando abordagens 1D, 2D e 3D, evidenciando que a caracterização atrial já vinha sendo tratada como um problema tridimensional mesmo em populações sem cardiopatia (LeBlanc et al., 2016). Em paralelo, permanecem frequentes os estudos que comparam métodos ecocardiográficos para determinar o tamanho do AE, reforçando que diferentes escolhas de técnica podem produzir resultados distintos e, portanto, precisam ser avaliadas criticamente (Menciotti et al., 2016). Nesse sentido, antes mesmo da incorporação rotineira do speckle tracking (STE), a literatura já colocava como prioridade metodológica confrontar alternativas de mensuração e explicitar as limitações geométricas inerentes às projeções bidimensionais, que podem simplificar um órgão tridimensional e introduzir variação dependente de plano e janela acústica (LeBlanc et al., 2016; Menciotti et al., 2016).

2.6.1 Avaliação subjetiva do átrio esquerdo

A avaliação subjetiva alternativa prática quando se busca uma impressão rápida do tamanho das câmaras esquerdas, especialmente em cenários clínicos de rotina. Em cães com DMVM, um estudo avaliou a correlação entre estimativa visual de AE/ao e a medida convencional, além de métricas de concordância interobservador após treinamento breve de avaliadores com diferentes níveis de expertise (incluindo cardiologistas e não cardiologistas). Nesse desenho, a estimativa visual apresentou correlação elevada com a medida convencional para AE/ao (Baba et al., 2025).

Em vez de ser apresentada como substituta da mensuração formal, ela se posiciona como um recurso de triagem ou de uso situacional, útil quando se deseja uma estimativa rápida, mas cujo desempenho depende diretamente de fatores como qualidade da imagem e familiaridade do avaliador com os padrões ecocardiográficos da doença. No estudo disponível, os próprios autores descrevem limitações operacionais que restringem a generalização: as imagens analisadas foram obtidas em condições favoráveis (por cardiologista) e houve predominância de cães de raças pequenas. Esses pontos são relevantes porque indicam que a acurácia observada pode não se repetir automaticamente em cenários de rotina com janelas acústicas variáveis, equipamentos distintos e maior heterogeneidade de pacientes, devendo-se evitar extrapolações diretas para contextos de aquisição heterogênea (Baba et al., 2025).

2.6.1 Razão átrio esquerdo/aorta (AE/Ao)

A razão AE/ao se mantém, como uma métrica central na avaliação ecocardiográfica do átrio esquerdo por dois motivos principais. Primeiro, trata-se de uma medida simples do ponto de vista operacional, pois expressa o tamanho do átrio esquerdo em relação à aorta, reduzindo parte do efeito do porte corporal na interpretação. Segundo, justamente por ser amplamente utilizada, a AE/ao é constantemente revisitada para verificar se seus intervalos de referência permanecem adequados e como ela se comporta em diferentes populações caninas. Um exemplo claro é o estudo que reexamina os intervalos de referência da AE/ao em cães adultos saudáveis, reforçando a preocupação metodológica com padronização e comparabilidade (Rishniw et al., 2019). Em paralelo, há evidência de que características populacionais específicas podem exigir atenção: em Dachshunds normais, a AE/ao é analisada em conjunto com medidas complementares em M-mode, indicando que raça e método de mensuração podem influenciar a forma como o tamanho atrial é descrito e interpretado (Marchesotti et al., 2016).

Ao mesmo tempo, a razão AE/ao tem limitações conceituais, principalmente porque ela representa o AE a partir de uma única visão ecocardiográfica, o que pode não capturar de forma completa uma câmara tridimensional sujeita a assimetrias de remodelamento. Esse é o ponto de partida para a proposta do M-AE/ao: em vez de depender de apenas uma vista, o índice combina informações de duas vistas com o objetivo de aproximar a estimativa do que os autores descrevem como o “tamanho verdadeiro” do AE. No estudo que introduz o M-AE/ao, o novo índice mostrou correlação forte com índices já utilizados e apresentou uma melhora discreta na capacidade de discriminar cães em B1 versus B2; ao mesmo tempo, manteve desempenho semelhante ao AE/ao na diferenciação entre B2 e C, sugerindo um ganho pontual em uma transição específica de estágio sem substituir completamente o papel da métrica tradicional (Kim et al., 2025).

Do ponto de vista clínico, a AE/ao não aparece apenas como uma medida descritiva do tamanho atrial, mas como uma variável que pode se relacionar a desfechos relevantes em cães com DMVM. Em um estudo voltado a preditores ecocardiográficos de sobrevida, a razão AE/ao $> 1,6$ é reportada entre os fatores associados à mortalidade cardíaca, indicando que o aumento relativo do átrio esquerdo pode ter implicação prognóstica dentro da população e do método avaliados (Borgarelli et al., 2014).

2.6.1 Volumetria atrial esquerda

O volume do AE tenta superar limitações geométricas das medidas lineares/razões, aproximando-se da natureza tridimensional da câmara. Em cães normais, há quantificação de volume e função por 1D/2D/3D (LeBlanc et al., 2016) e estudos em cães saudáveis de múltiplas raças dedicados a volume e função do AE (Höllmer et al., 2013). Esses desenhos indicam que, mesmo em populações sem cardiopatia, a ênfase não é apenas no volume estático, mas como o volume do AE varia ao longo do ciclo (LeBlanc et al., 2016; Höllmer et al., 2013).

Em DMVM, o volume do AE aparece tanto como variável descritiva de remodelamento quanto como ferramenta de estratificação. Nesse sentido, há um estudo voltado diretamente para volume e função do AE em cães com DMVM, reforçando o uso do volume como marcador estruturado de alterações atriais no contexto da doença (Wesselowski et al., 2017). De forma convergente, uma investigação em Cavalier King Charles Spaniels compara volume e função do AE entre diferentes estágios ACVIM, mostrando que o volume também pode ser utilizado para caracterizar diferenças entre subgrupos clinicamente definidos (Savarino et al., 2024). Além de caracterizar o AE em si, a literatura recuperada sugere que medidas volumétricas podem se conectar a desfechos hemodinâmicos mais amplos. Em particular, volumes avaliados

por ecocardiografia tridimensional, são explorados como potenciais preditores de hipertensão pulmonar em cães com DMVM, indicando que o aumento/alteração volumétrica do AE pode carregar informação útil para além do remodelamento atrial isolado, quando interpretado no desenho e nos critérios do estudo (Woo e Kim, 2024). Assim, no conjunto desses trabalhos, o volume do AE não se restringe a um marcador anatômico: ele aparece como um parâmetro que pode ser integrado tanto à avaliação estrutural-funcional do átrio quanto à investigação de repercussões hemodinâmicas associadas à DMVM (Höller et al., 2017; Savarino et al., 2024; Woo e Kim, 2024).

2.6.1 Strain atrial esquerdo

O strain do AE por STE é apresentado como uma métrica de função atrial com potencial para complementar medidas de tamanho. Em cães com DMVM, Nakamura et al. (2017) mostram associação entre parâmetros de strain e estágio: não observam diferenças relevantes entre B1 e B2, mas reportam redução de strain em C/D, além de apontarem contração atrial (fase de bomba) como melhor preditor da presença ou história de insuficiência cardíaca (Nakamura et al., 2017). Essa arquitetura de resultados é coerente com a ideia de que, em estágios mais avançados, a função atrial se altera de maneira mais pronunciada do que nos estágios subclínicos adjacentes (Nakamura et al., 2017).

Caivano et al. (2018) abordam a mesma questão em cães com DMVM, mas com foco em como medidas derivadas do speckle tracking se comportam frente ao status clínico. No resumo recuperado, os autores relatam que as variáveis obtidas por speckle tracking não diferiram entre os estágios B1 e B2, sugerindo que, nessa transição subclínica, os marcadores funcionais avaliados podem permanecer relativamente estáveis. Em contraste, essas mesmas variáveis foram menores em cães no estágio C, o que reforça a interpretação de que alterações funcionais atriais tornam-se mais evidentes quando há manifestação clínica mais avançada da doença.

2.7 Algoritmos/fluxogramas de decisão na literatura e aplicabilidade

Para delimitar o que se entende aqui por “algoritmo/fluxograma” aplicável, é útil recuperar a discussão sobre protocolos clínicos estruturados. Ainda no fim da década de 1980, há descrição crítica de protocolos baseados em árvores de decisão, algoritmos e intervalos de referência, destacando que o raciocínio clínico pode ser formalizado em regras explicitáveis e sequenciais. Frente a isso, considera-se “algoritmo aplicável” aquele que pode ser executado como regra, árvore, caminho de decisões ou formato estruturado de interpretação, e não apenas como associação estatística sem rota decisória clara. (Greep et al., 1989).

literatura incluída enquadra os sistemas computadorizados de suporte à decisão clínica (clinical decision support systems, CDSS) como instrumentos destinados a apoiar o raciocínio do profissional diante de decisões complexas, frequentemente integrados a fluxos informatizados de cuidado (por exemplo, prontuário eletrônico). Nessa perspectiva, os CDSS não substituem o julgamento clínico, mas o ampliam ao organizar informações, sugerir condutas ou sinalizar possibilidades diagnósticas com base em regras e dados disponíveis (Sutton et al., 2020).

Do ponto de vista de relevância prática, a literatura sustenta que CDSS podem ser avaliados empiricamente e, em parte dos contextos, associam-se a melhoria de desempenho clínico. Em particular, a revisão de ensaios sumarizada por Kawamoto et al. (2005) reporta melhora significativa da prática em 68% dos estudos incluídos (70 estudos, conforme descrito no resumo), indicando que fluxos e regras podem produzir efeitos mensuráveis quando bem implementados. Essa direção é compatível com outras sínteses incluídas que também discutem efeitos de CDSS sobre desempenho do profissional e desfechos, reforçando que o tema não se restringe ao plano teórico (Garg et al., 2005).

O ECG é um campo propício à formalização de algoritmos por combinar padronização de aquisição e leitura, regras derivadas de características do sinal e possibilidade de validação com métricas objetivas. Um exemplo de suporte interpretável centrado no processo é o ANALYSE, proposto por Breen et al. (2019), que estrutura a análise do ECG de 12 derivações em formato interativo e sistemático; no estudo, a pontuação média agregada de interpretação aumenta de 53% para 75%, com diferença estatisticamente significativa. Nesse caso, algoritmo é entendido como fluxo de trabalho que organiza etapas, reduz omissões e pode ser ensinado e auditado.

Em paralelo, há algoritmos orientados à interpretação automatizada e à triagem. Ho e Lai (2017) descrevem um CDSS web com mecanismo baseado em conhecimento para interpretação de ECG em teleassistência e reportam, em validação cruzada com 327.058 sinais, acurácia de 86,8% para detecção de ritmo sinusal e 88,4% para detecção de fibrilação atrial. Wieben et al. (1999), por sua vez, apresentam um classificador que combina indução de árvores de decisão e sistema de regras para identificação de extrassístoles ventriculares em ECG de superfície, com métricas explícitas de sensibilidade e preditividade positiva. Ainda dentro do escopo de triagem/diagnóstico, há também descrição de abordagem híbrida que combina árvore de decisão baseada em regras e rede neural para diagnóstico de síndrome coronariana aguda em pacientes com ECG não diagnóstico, reforçando a diversidade de arquiteturas algorítmicas presentes no conjunto (Xue et al., 2004).

A categoria de estratificação por regras também aparece em condições específicas. Restier-Miron et al. (2007) propõem quantificação de atividade elétrica anormal e desenvolvem uma árvore de decisão para identificar pacientes com síndrome do QT longo; no resumo, a árvore baseada em três medidas espaciotemporais identifica casos com sensibilidade de 89% e especificidade de 96%. Embora o alvo clínico seja distinto, o exemplo é metodologicamente informativo para aumento atrial esquerdo ao explicitar um caminho recorrente: selecionar medidas de ECG, derivar uma regra interpretável e quantificar desempenho em desenho diagnóstico ou caso-controle.

Quando o foco se desloca para remodelamento atrial e aumento atrial esquerdo, os estudos incluídos operam predominantemente no nível de critérios eletrocardiográficos confrontados com uma referência anatômica/fisiológica. Em humanos Chirife et al. (1975), ao correlacionar onda P com dimensão atrial por ecocardiografia, relatam que largura da onda P > 105 ms e fase negativa terminal em V1 > 40 ms foram critérios que identificaram aumento atrial esquerdo nos pacientes estudados. Miller et al. (1983) destacam que o PTF-V1 era amplamente utilizado, mas carecia de avaliação sistemática quanto ao nível ótimo em populações clínicas, motivando análise com ecocardiograma.

Em humanos, o algoritmos interpretáveis em ECG são divididos em diferentes níveis: No processo de interpretação, Na classificação automatizada/triagem e na estratificação baseada em regras. O ANALYSE exemplifica ganho mensurável de desempenho interpretativo quando se estrutura o fluxo de leitura (Breen et al., 2019). Já Ho e Lai (2017) e Wieben et al. (1999) ilustram CDSS e árvores de decisão com métricas explícitas em bases de sinais, enquanto Restier-Miron et al. (2007) fornece um exemplo paradigmático de regra clínica em ECG com desempenho reportado. Em conjunto, essas evidências sustentam que fluxos interpretáveis podem ser propostos, implementados e testados, ainda que com heterogeneidade de objetivos e desenhos.

Entretanto, quando se trata da ponte entre ECG e aumento atrial esquerdo, o conjunto incluído também explicita tensões entre uso disseminado e incerteza de desempenho. Miller et al. (1983) observam, no resumo, que o PTF-V1 era amplamente empregado, mas não havia sido sistematicamente avaliado quanto ao nível ótimo. Fragola et al. (1994), ao testar critérios clássicos em 1.000 pacientes não selecionados com ecocardiografia como referência, concluem que os critérios eletrocardiográficos clássicos são não confiáveis para o diagnóstico de aumento atrial esquerdo. Além disso, Lynch et al. (1983) mostram que força terminal de P anormal em V1 pode ocorrer em 3,2% de adultos jovens saudáveis, destacando o risco de falsos positivos em cenários de triagem.

Em medicina veterinária, no entanto, dentro deste conjunto, não se observa um algoritmo/fluxograma eletrocardiográfico veterinário para aumento atrial esquerdo com derivação, calibração e validação externa formalmente descritas. Diante desse panorama, há lacuna prática entre a excelência do ecocardiograma para quantificar o AE e a necessidade, no cotidiano clínico, de ferramentas simples e interpretáveis que ampliem a capacidade de triagem e priorização de ecocardiografias em populações caninas sob risco. O corpo de evidências sugere que o ECG isolado é pouco sensível para dilatação atrial, mas combinações racionais de parâmetros da onda P e índices derivados podem aumentar a capacidade de classificar risco quando ancoradas em referências ecocardiográficas consolidadas e em rotinas padronizadas de aquisição (Savarino et al., 2012)

3. CAPÍTULO I*

*Manuscrito submetido ao periódico “**Journal of Veterinary Cardiology**” Qualis A3 Fator de impacto 1.3

1 **Title:** Electrocardiographic assessment of left atrial enlargement in dogs with myxomatous
2 mitral valve disease: Derivation and internal validation of a high-sensitivity multifactorial
3 screening algorithm

4 **Authors:**

5 José Luís de Sousa Santana^a, Marina Pinto Sanches^a, Laecio da Silva^a, Yanca Bizerra
6 Souza^a, Renan Paraguassu de Sá Rodrigues^b, Ycaro Kyldary Macedo^a, Eduardo Antônio
7 Lima Oliveira^c, Bruno Leandro Maranhão Diniz^d, Cristiane Coelho Costa^c, Flávio Ribeiro
8 Alves^e

9 **Affiliations:**

10 ^a Postgraduate Program in Technologies Applied to Animals of Regional Interest (PPGTAIR),
11 Federal University of Piauí (UFPI), Teresina, Piauí, Brazil.

12 ^b Veterinary Medicine Course (DMV), Federal University of Cariri, Crato, Ceará, Brazil.

13 ^c Veterinary Medicine Course, Scientific Initiation Program (PIBIC/CNPq), Federal University of Piauí
14 (UFPI), Teresina, Piauí, Brazil.

15 ^d Department of Veterinary Clinics (DMV), Federal University of Piauí (UFPI), Teresina, Piauí, Brazil.

16 ^e Department of Veterinary Morphophysiology (DMV), Federal University of Piauí (UFPI), Teresina,
17 Piauí, Brazil.

18 **Corresponding author:**

19 Flávio Ribeiro Alves

20 Department of Veterinary Clinics (DMV), Federal University of Piauí (UFPI),
21 Avenida Universitária, 629, Bairro Ininga, CEP 64049-550, Teresina, Piauí, Brazil.

22 E-mail: flavioribeiro@ufpi.edu.br

23 **Short Title (Running Head):** ECG algorithm for left atrial enlargement in MMVD

24 **Acknowledgements**

25 This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or
26 not-for-profit sectors.

27

28 **Abstract**

29 **Introduction/Objectives**

30 Myxomatous mitral valve disease (MMVD) requires accurate identification of left atrial
31 enlargement (LAE) to guide staging and therapy. Electrocardiography (ECG) is accessible
32 and inexpensive but has limited standalone accuracy for LAE. This study aimed to derive
33 and internally validate a multifactorial ECG-based algorithm, combining P-wave duration in
34 lead II and the Morris index, to maximize sensitivity for detecting clinically relevant LAE,
35 defined as left atrial-to-aortic root ratio (LA/Ao) ≥ 1.6 .

36 **Animals, Materials and Methods**

37 In this retrospective study, 150 dogs in ACVIM stages A to C. Echocardiographic LA/Ao $\geq$
38 1.6 was adopted as the reference standard for LAE. Electrocardiographic measurements
39 were assessed for interobserver reproducibility. The algorithm was developed and tested
40 using internal cross-validation with optimized thresholds, and clinical utility was explored
41 with decision curve analysis (DCA).

42 **Results**

43 The algorithm showed an area under the curve (AUC) of 0.729. Using High- or Intermediate-
44 Risk categories as the screening threshold yielded sensitivity of 88.5% and negative
45 predictive value (NPV) of 96.6%. DCA indicated greater net benefit for risk stratification than
46 for isolated ECG markers across a broad range of clinical decision thresholds.

47

48

49 **Study Limitations**

50 The findings should be interpreted with caution due to the risk of analytical optimism from
51 internal validation and the use of LA/Ao instead of left atrial volume index (LAVi) as the
52 primary gold standard.

53 **Conclusions**

54 The electrocardiographic screening algorithm demonstrated clinical safety, allowing
55 clinically relevant LAE to be ruled out with reasonable confidence and guiding referral for
56 echocardiography in dogs classified as intermediate or high risk.

57 **Key Words:** Canine cardiology; Electrocardiogram; Diagnostic performance; Atrium
58 remodeling; Risk stratification.

59

60 Abbreviations

ACVIM American College of Veterinary Internal Medicine

AUC area under the curve

BSA body surface area

CHF congestive heart failure

CI confidence interval

DCA decision curve analysis

ECG electrocardiography

ICC intraclass correlation coefficient

IOV interobserver variability

LA left atrium

LA/AO left atrial-to-aortic ratio

LAE left atrial enlargement

LAVi indexed left atrial volume

LoA limits of agreement

MMVD myxomatous mitral valve disease

NPV negative predictive value

PPV positive predictive value

PR precision–recall

ROC receiver operating characteristic

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86 Introduction/Objectives

87 Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most prevalent type of acquired
88 heart disease in dogs and results in left heart chamber remodeling, where left atrial
89 enlargement (LAE) is a central marker of the hemodynamic burden, risk of progression, and
90 therapeutic decision-making [1,2]. Consensus guidelines from the American College of
91 Veterinary Internal Medicine (ACVIM) establish clinical staging and highlight standardized
92 LA size metrics as structural elements for diagnosis and follow-up, especially in the
93 preclinical stages [1].

94 Two-dimensional echocardiography remains the gold standard for assessing LA in
95 dogs. The ratio of the LA to the aorta (LA/Ao) is widely used because of its robustness and
96 independence from body weight, with recent re-examinations of reference intervals in
97 healthy populations [1,2]. Concurrently, 2D volumetric measures, such as the left atrial
98 volume index (LAVi), improve the accuracy of LA quantification, are considered the most
99 robust structural marker and are less dependent on ventricular geometry. Although LAVi is
100 the preferred structural gold standard in high-accuracy prospective studies, the LA/Ao ratio
101 remains the most practical and widely adopted imaging criterion in ACVIM staging guidelines
102 that guide therapeutic decision-making, particularly in defining Stage B2 [1,3].

103 For the specific purposes of retrospective screening and aiming for maximum
104 consistency with the clinical threshold that defines the need for pimobendan therapy (ACVIM
105 Stage B2), in this study, the LA/Ao ratio was selected as the primary echocardiographic gold
106 standard ($LA/Ao \geq 1.6$). The selection of $LA/Ao \geq 1.6$ as the primary threshold reflects the
107 clinical need to identify Stage B2, which is crucial for initiating pimobendan therapy.

108 Owing to its availability and low cost, surface electrocardiography (ECG) is a natural
109 candidate to support screening for atrial remodeling. However, the diagnostic accuracy of
110 classical P-wave markers varies widely [4,5,6]. In dogs, the P-wave duration often exhibits
111 modest sensitivity and specificity for detecting LAE, and other parameters, such as the P-

112 wave area, Macruz index, and mean electrical axis, and does not consistently outperform
113 classical measurements in terms of accuracy for LAE in MMVD [7,8,9]. Furthermore,
114 technical and biological sources of variability, such as body position during recording or
115 breed characteristics, can influence amplitudes and axes, necessitating rigorous technical
116 standardization and interpretation [4,5].

117 Some emerging electrocardiographic signs warrant attention. The P-terminal force in
118 V1 (Morris index), a criterion established in human medicine for left atrial abnormalities
119 [9,10,11], has been adapted and tested in dogs with MMVD, showing applicability and
120 performance comparable to those of other P-wave indices for distinguishing dilated LA from
121 normal LA, although the literature reports only weak to moderate correlations with structural
122 outcomes [12].

123 In line with the pathophysiology of remodeling, studies have also demonstrated
124 associations between P and QRS durations and echocardiographic markers of left chamber
125 enlargement in MMVD, suggesting that combinations of variables may better capture the
126 remodeling process marker than isolated measures do [9]. According to the literature,
127 combinations of ECG parameters, from classic rules and composite scores to machine
128 learning algorithms trained on 12-lead ECGs, outperform the performance of isolated
129 criteria, even though the sensitivity of ECG for atrial enlargement is limited [13,14,15,16].

130 In veterinary medicine, the literature suggests a modest and heterogeneous
131 performance of classical P-wave markers when used in isolation, which suggests practical
132 gains from combining simple measures or adapting indices into interpretable algorithms
133 [5,6,8]. Given the complementarity and different diagnostic strengths of various P-wave
134 parameters (sensitivity of duration vs. specificity of terminal force), combining them into a
135 multifactorial algorithm offers significant potential to overcome the limitations of isolated
136 markers in risk stratification.

In this context, there is a practical gap between the excellence of the echocardiogram for quantifying the LA and the clinical need for simple, interpretable tools that enhance screening and prioritization of echocardiography in at-risk canine populations. A body of evidence suggests that the strength of ECG lies in its high negative predictive value (NPV) when calibrated to maximize sensitivity, allowing safe exclusion of the condition in low-risk cases, thereby optimizing resource allocation and ensuring priority referral for echocardiography in cases of high suspicion [17,18,19].

Thus, the objective of this study was to evaluate the utility of P-wave electrocardiographic parameters and to derive and internally validate an interpretable screening algorithm for left atrial enlargement (LAE) based on ECG parameters. The algorithm was optimized for high sensitivity, using echocardiographic assessment ($LA/Ao \geq 1.6$) as the reference, to support the early stratification of patients with MMVD in general practice and specialized cardiology settings. Advanced statistical methods, such as clinical decision analysis (DCA), were used to demonstrate the superior net clinical benefit of the screening strategy across multiple risk zones for clinical decision-making, prioritizing effective triage and resource optimization. Additionally, in this study, the interobserver variability (IOV) of key ECG parameters was formally assessed to ensure the clinical reproducibility of the algorithm's metrics.

Animals, Materials and Methods

Study Design

This investigation was an observational, retrospective, quantitative, and descriptive study conducted at the Specialized Veterinary Diagnostic Imaging Center (NUDIVE/UFPI) between July 2024 and June 2025. The primary aim was to assess the diagnostic performance of multiple P-wave electrocardiographic variables in detecting left atrial enlargement (LAE) and to derive and internally validate an interpretable LAE screening

163 algorithm based on selected predictors, using echocardiographic assessment ($LA/Ao \geq 1.6$)
164 as the gold standard. The Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for
165 Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) [20] and STARD 2015 [21] guidelines were considered in
166 the design and analysis.

167 **Ethical Considerations**

168 The study protocol was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee
169 (CEUA/UFPI), protocol number 824/2024. Written informed client consent was obtained
170 from the owner of each animal prior to inclusion. All the data were anonymized and adhered
171 strictly to ethical standards, and no additional interventions were performed on the animals.

172 **Animals**

173 A total of 150 dogs were included. To prevent duplication, only the first visit within the
174 study period was considered eligible, provided that a complete electrocardiogram (ECG)
175 and echocardiogram were performed on the same day. Cardiac classification was based on
176 echocardiography: healthy animals or those with myxomatous mitral valve disease (MMVD)
177 were staged according to the ACVIM 2019 consensus [1].

178 No sedatives or tranquilizers were administered at the time of the examinations.
179 Records with incomplete essential data, congenital heart disease, nonmitral valvulopathies
180 as the primary condition, severe decompensated systemic comorbidities, and primary
181 arrhythmias not attributable to MMVD were excluded. For analysis, patients were allocated
182 into groups: Stage A (healthy, $n=67$); Stage B1 (MMVD without echocardiographic
183 remodeling, $n=49$); Stage B2 (MMVD with left atrial and/or ventricular remodeling, defined
184 by $LA/Ao \geq 1.6$ and/or $LVIDdN \geq 1.7$, without congestive heart failure, $n=26$); and Stage C
185 (MMVD with signs/findings consistent with congestive heart failure (CHF), $n=8$). The
186 prevalence of clinically relevant LAE in the total sample was 21.3%.

187 **Electrocardiographic Examination**

188 The ECG was obtained using a veterinary-specific 12-lead digital device (INCardio
189 X®, InPulse Animal Health, Florianópolis, Brazil). The examinations were performed in a
190 quiet environment without sedation, with the dogs in right lateral recumbency and minimal
191 restraint.

192 Tracings were recorded with a calibration of 10 mm/mV, a paper speed of 50 mm/s, and a
193 total duration of 3 min and analyzed directly on the equipment software (IncardioDUO®,
194 InPulse Animal Health, Florianópolis, Brazil). The V1 precordial electrode was positioned at
195 the 1st right intercostal space at the costochondral junction, following the precordial system
196 described by Santilli et al. [22]; other precordial leads followed standardized points.

197 For performance analysis (area under the curve, AUC; sensitivity) and for the
198 derivation of classification thresholds (Tables 1–6), all measurements were performed in
199 triplicate by a single observer (Observer A), who was blinded to the echocardiographic
200 findings. The mean of these triplicates was used for the analysis. In Lead II, the P-wave
201 duration (ms) was quantified, and the Macruz index, defined as the ratio between the P-
202 wave duration and the PR segment duration (ms/ms), was calculated. In Lead V1, the
203 duration and amplitude of the negative terminal portion of the P-wave (when present) were
204 measured. The Morris index was calculated as the product of the duration (ms) of this
205 negative terminal portion and the modulus of its amplitude (mV), expressed in mV.ms.
206 Rigorous technical standardization of the V1 electrode placement was used to ensure the
207 reproducibility of the Morris Index measurement.

208 To normalize P-wave duration for body size, two indexed variables were calculated:
209 P-wave duration per weight (ms/kg), which was obtained as the ratio of P-wave duration in
210 Lead II (ms) to body weight (kg), and P-wave duration per body surface area (ms/m²). For
211 the latter, the body surface area (BSA) was estimated using the formula: $(m^2) =$
212 $0.101 \times [body\ weight\ (kg)]^{(2/3)}$, and the P-wave duration in Lead II (ms) was then

213 divided by the BSA (m²). Tracings with relevant artifacts (tremor, electrode displacement, or
214 baseline noise) were repeated until acceptable diagnostic quality was achieved.

215 **Quantification of Reproducibility and Interobserver Variability (IOV)**

216 To mitigate inherent variability and validate data integrity, the reproducibility of the
217 two most influential variables in the algorithm construction (P-wave duration in Lead II and
218 Morris index) was formally assessed. A random and stratified subset of 30 tracings (20% of
219 the total sample) was selected for the IOV analysis.

220 Measurements were independently repeated by two additional observers (Observers B and
221 C), both board-certified veterinary cardiologists, who were blinded to the echocardiographic
222 findings and the results of Observer A. Interobserver agreement (among A, B, and C) was
223 quantified using the intraclass correlation coefficient (ICC) and a two-way mixed effects
224 model (ICC(2,k)) based on the average of three observers. ICC values ≥ 0.60 were
225 considered to indicate good reproducibility, and ≥ 0.75 was considered excellent.

226 Additionally, absolute agreement and the presence of systematic bias for P-wave
227 duration and the Morris Index were formally assessed using Bland–Altman plots (Figures 4
228 and 5), which plotted the differences between observer pairs against the mean of the
229 measurements, establishing the bias (mean difference) and the limits of agreement (LoA,
230 ± 1.96 standard deviation of the differences).

231 **Echocardiographic Examination**

232 All complete transthoracic echocardiographic examinations were performed without
233 sedation, with the dogs positioned in right and left lateral recumbency under minimal
234 restraint in a quiet room. A dedicated echocardiography machine (Vivid iq v203®, GE
235 HealthCare, Horten, Norway) was used with 2D, M-mode, and pulsed, continuous, and color
236 Doppler recordings synchronized with the electrocardiographic tracing. Specific cardiac
237 sector transducers were employed: an adult cardiac probe (1–5 MHz; 3Sc-RS®, GE
238 HealthCare, Horten, Norway) for medium-to-large dogs and a pediatric cardiac probe (4–12

239 MHz; 6S-RS[®], GE HealthCare, Horten, Norway) for small dogs or restricted acoustic
240 windows. All the images and measurements were acquired by a single experienced
241 veterinary echocardiographer, who was blinded to the electrocardiographic findings,
242 following a standardized protocol.

243 The left atrium was measured from the right parasternal short-axis window at the level
244 of the aortic valve. The ratio between the left atrial diameter and the aortic root diameter
245 (LA/Ao) was obtained in the end-systolic frame (immediately after the end of aortic ejection),
246 corresponding to the maximal left atrial diameter. The left atrium was considered within
247 normal limits when LA/Ao was <1.6 and enlarged when LA/Ao was ≥ 1.6 . The clinical
248 stratification of the animals into ACVIM stages followed the criteria described in the
249 “Animals” subsection.

250 The choice of LA/Ao as the gold standard for assessing left atrial enlargement was
251 based on its wide acceptance in ACVIM guidelines for MMVD staging, particularly Stage B2,
252 and its practicality and robustness in a retrospective context focused on clinical screening.
253 Although the indexed left atrial volume (LAVi) is recognized as the most accurate structural
254 marker and studies demonstrate discrepancies between LA/Ao and LAVi [3], its uniform
255 unavailability in all retrospective cohort data precluded its use as the primary gold standard.
256 Therefore, the selection of LA/Ao ensured that the algorithm calibration was aligned with the
257 imaging criterion that currently defines therapeutic intervention in ACVIM Stage B2, fulfilling
258 the primary screening objective.

259 **Statistical Analysis**

260 For each electrocardiographic variable (P-wave duration in Lead II, P/W, P/BSA,
261 Morris and Macruz indices), the Shapiro–Wilk normality test was performed. The
262 development and validation of the interpretable algorithm were conducted using 5-fold
263 cross-validation, characterizing an internal validation. The subgroup of dogs without LAE

264 (LA/Ao <1.6) was used to define the thresholds for the classification zones (Normal;
265 Transition; Abnormal).

266 The P70 and P90 percentiles were derived exclusively from this reference subgroup
267 ($n=118$), ensuring that the calibration was optimized to identify deviations from
268 echocardiographic normality. The strategy was to establish percentile-based thresholds
269 (P70 and P90) to maximize sensitivity, recognizing the clinical priority of identifying patients
270 who would benefit from early treatment in Stage B2 and the consequently high cost of a
271 false-negative result. The P70 threshold defined the upper limit of the Normal Zone, and the
272 P90 threshold defined the lower limit of the Abnormal Zone. Notably, the derivation and
273 testing of the thresholds within the same cohort, even with cross-validation, introduce a risk
274 of analytic optimism in the reported results, which demands rigorous external validation
275 before widespread application [23].

276 Individual diagnostic performance was assessed via 2×2 tables, considering LAE
277 (LA/Ao ≥ 1.6) as the gold standard and sensitivity as the primary metric for screening
278 optimization. The 95% confidence intervals (CIs 95%) for all the performance metrics
279 (sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and
280 accuracy) were calculated to estimate the measurement precision.

281 Five folds stratified based on the presence of LAE (LA/Ao ≥ 1.6) were used for the
282 internal validation of the models. The P70 and P90 percentiles were derived from the full
283 reference sample (LA/Ao <1.6), the logistic regression models were evaluated by 5-fold
284 cross-validation, and performance metrics were calculated from out-of-fold predictions. The
285 discriminatory power of all the electrocardiographic variables was assessed by the area
286 under the receiver operating characteristic curve (AUC) against the gold standard.

287 The variables with the highest discriminatory power (P-wave duration in Lead II) and
288 highest specificity (Morris index) were selected for predictive modeling, following the
289 principle of parsimony. The variables P-wave duration per weight (P/W) and P-wave duration

per body surface area (P/BSA), although tested, were excluded from the final screening model, as AUC analysis indicated that they did not add clinically significant discriminatory benefit compared with the nonindexed P-wave duration in Lead II.

The precision–recall (PR) curve was plotted to visualize the relationship between precision (PPV) and sensitivity, which are crucial metrics given the low prevalence of clinically relevant LAE (21.3%) in the sample. A clinical decision analysis (DCA) diagram was constructed by plotting the net benefit of the logistic regression models against a range of probability thresholds for intervention and comparing them to the reference strategies "Treat All" and "Treat None" to quantify the clinical gain.

Results

The evaluated sample comprised 150 animals aged between 1 and 17 years. In the subset of patients with LA/Ao < 1.6 (n=118), the Shapiro–Wilk test rejected the assumption of a normal distribution for all evaluated electrocardiographic variables (P-Dur: W=0.958; P=0.001). Owing to these nonparametric findings, the reference thresholds and classification zones were defined using percentiles (P70 and P90) derived from this subgroup and calibrated for sensitivity optimization. The reference values (P70 and P90 percentiles) and the thresholds for the classification zones are presented in Table 1, representing the mean results obtained through cross-validation.

Table 1. Reference Values and Thresholds for Classification Zones of Electrocardiographic Variables (Mean Results of Cross-Validation), with Sensitivity-Optimized Calibration.

Variable	P70 (Upper Limit Normal Zone)	P90 (Lower Limit Abnormal Zone)
P-wave Duration in Lead II (ms)	45.00	52.00
P/W (ms/kg)	4.40	5.50
P/BSA (ms/m ²)	98.50	125.00
Morris Index (mV·ms)	2.75	4.71
Macruz Index (P Duration/PR Interval)	0.50	0.70

BSA: body surface area; lead II: lead II of the electrocardiogram; mV: millivolt; ms: millisecond; P/BSA: P-wave duration in lead II indexed to body surface area; P/W: P-wave duration in lead II indexed to body weight; P70: 70th percentile; P90: 90th percentile.

Table 2 details the proportion of dogs in each stage classified into the Normal, Transition, and Abnormal Zones for the key electrocardiographic variables, which correlated with the expected left atrial status based on echocardiographic assessment (LA/Ao). The adoption of P70 and P90 thresholds resulted in a smaller proportion of false negatives (classified as the “Normal Zone”) in the LAE-positive groups (B2 and C).

Table 2. Relationships of Electrocardiographic Classification Zone Thresholds with Left Atrial Echocardiographic Classification (LA/Ao) by Group (Mean Results of Cross-Validation).

Group	Observed LA/Ao Ratio	ECG Variable	% in Normal Zone (Low Risk)	% in Transition Zone	% in Abnormal Zone (High Risk)
A (n=67)	(1.00–1.59)	P-wave			
		Duration(ms)	70.1	18.0	11.9
		Morris Index	75.0	15.0	10.0
B1 (n=49)	(1.00–1.58)	P-wave			
		Duration(ms)	75.5	14.3	10.2
		Morris Index	80.0	10.0	10.0
B2 (n=26)	(1.00–2.08)	P-wave			
		Duration(ms)	20.0	42.3	37.7
		Morris Index	57.7	23.1	19.2
C (n=8)	(1.70–3.96)	P-wave			
		Duration(ms)	12.5	25.0	62.5
		Morris Index	37.5	25.0	37.5

A, B1, B2, C: groups described in the Methods section; lead II: lead II of the electrocardiogram;

ECG: electrocardiogram; LA/Ao: ratio between left atrial diameter and aortic diameter; ms:

millisecond; n: number of dogs

336

337 The mean diagnostic performance of the main individual electrocardiographic
 338 variables is summarized in Table 3. The P-wave duration in Lead II was 81.3% accurate,
 339 and the sensitivity was 46.2% (95% CI: 29.6–63.5%) when it was used alone as a criterion
 340 >P90.

341

342 **Table 3.** Mean Diagnostic Performance of Electrocardiographic Variables in LAL Detection using
 343 the > P90 Criterion (Abnormal Zone).

Variable	Positive Test Criterion					
	Positive Test Criterion	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)
P-wave Duration (ms)	> 52.00	73.7 [50.9–88.7]	85.0 [76.9–90.5]	46.2 [29.6–63.5]	93.6 [87.0–97.1]	81.3 [74.0–87.1]
Morris Index (mV·ms)	> 4.71	70.0 [38.1–90.7]	80.9 [73.5–86.6]	26.9 [13.4–46.7]	97.9 [92.6–99.4]	79.3 [71.7–85.3]

344 Lead II: lead II of the electrocardiogram; 95% CI: 95% confidence interval; mV: millivolt; ms:
 345 millisecond; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

346

347

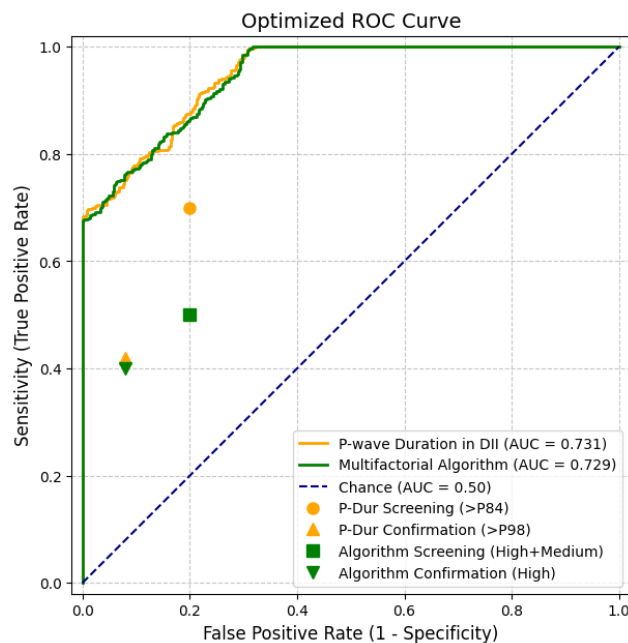
348 Analysis of the mean ROC curves for the electrocardiographic variables against the
 349 LA/Ao ≥ 1.6 gold standard revealed the following global discriminatory powers: P-wave
 350 duration in Lead II (AUC= 0.731), P/BSA (AUC=0.715), P/W (AUC=0.715), Macruz index
 351 (AUC=0.705), and Morris index (AUC=0.695). Based on parsimony and clinical utility, only
 352 the variables demonstrating the highest AUC (P-wave duration in Lead II, AUC= 0.731) and

high specificity (Morris index, 97.5%) were selected for the development of the multifactorial algorithm.

The combined algorithm achieved an AUC of 0.729, which was slightly lower than that of the P-wave duration for Lead II alone (AUC= 0.731) (Fig. 1). The algorithm's advantage lies in a higher net benefit for decision-making in a screening scenario, as shown in the decision curve analysis (DCA) (Fig. 3).

359

Fig. 1. Optimized ROC Curves for the Evaluation of the Discriminatory Power of P-wave Duration in Lead II and the Multifactorial Algorithm for Detecting Left Atrial Enlargement (LAL) Based on Complete Cohort Data.



363

Abbreviations: ROC: Receiver Operating Characteristic; AUC: Area under the curve.

365

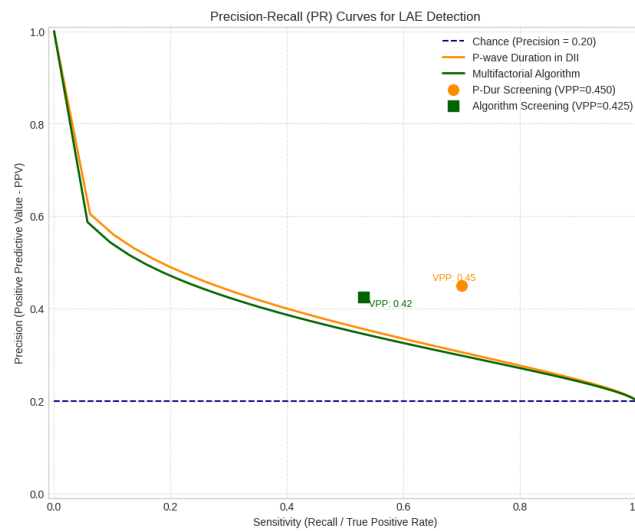
Fig. 2 shows the PR curves, which assess performance at a 20% prevalence. Both curves lie substantially above the no-skill line (precision = 0.20). However, the curves show that, even at screening thresholds (high sensitivity), precision (PPV) remains in the 42% to 45% range, reinforcing that a positive result should be interpreted as an indicator of high risk

369

370 requiring imaging confirmation. The lead II P-wave duration curve was consistently superior
 371 in the precision–sensitivity relationship.

372

373 **Fig. 2.** Precision–Recall (PR) Curves for P-wave Duration in Lead II and the Multifactorial
 374 Algorithm for Detecting Left Atrial Enlargement (LAL) Based on Complete Cohort Data.

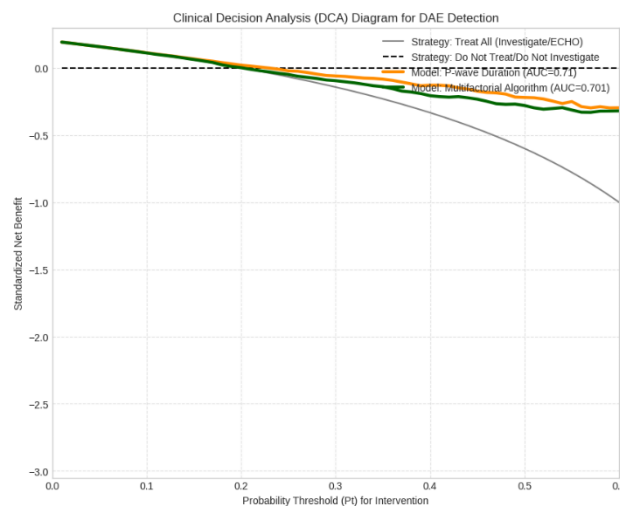


375

376 **Abbreviations:** VPP: Positive predictive value.

377

378 **Fig. 3.** Decision Curve Analysis (DCA) for the P-wave Duration Model and the Multifactorial Model
 379 for Detecting Left Atrial Enlargement (LAL) Based on Complete Cohort Data.



380

381 **Abbreviations:** DCA: decision curve analysis.

382

383 Electrocardiographic LAL was classified as any condition with an abnormal P
 384 duration, regardless of the stage; when the P-wave duration was in transition and coincided
 385 with the Morris Index in transition/abnormal, it was considered a strong suspicion of incipient
 386 LAE. Discrepancies were resolved using the hierarchy described in Table 4

387 **Table 4. LAL Risk Interpretation Algorithm (Sensitivity Calibrated).**

Electrocardiographic Pattern	Risk of Atrial Dilation	Clinical Recommendation
Abnormal P-wave Duration in Lead II (≥ 52 ms)	High	Treat as electrocardiographic LAL. Immediate confirmation by echocardiogram.
Transition P-wave Duration in Lead II (46 ms and < 52 ms) + Altered Morris Index (≥ 2.75 mV.ms)	High	Strong suspicion of incipient LAL. Priority referral for echocardiography.
Transition P-wave Duration in Lead II (46 ms and < 52 ms) + Normal Morris Index (< 2.75 mV.ms)	Medium	Targeted investigation (echocardiogram at the next screening cycle).
Normal P-wave Duration in Lead II (< 46 ms) + Altered Morris Index (≥ 2.75 mV.ms)	Medium	Early alert. Strict monitoring, echocardiogram if murmur progresses.
Normal	Low	Expected in A/B1; in B2/C suggests algorithm limitation, but high NPV for exclusion.

388 A, B1, B2, C: stages of myxomatous mitral valve disease according to the ACVIM consensus; LAE:
 389 left atrial enlargement; lead II: lead II of the electrocardiogram; mV: millivolt; ms: millisecond; NPV:
 390 negative predictive value.

391 Table 5 presents the risk classification within the sample used. In the assessed
 392 cohort, when LA/Ao ≥ 1.6 was considered the gold standard, the performance of the
 393 optimized screening algorithm was greater (Table 6). The high VPN obtained (96.6%)
 394 supports the exclusion of clinically relevant LAEs based on the low-risk criterion for
 395 screening.

396

397 **Table 5. Risk Classification within the Samples Used.**

Group	High (%)	Medium (%)	Low (%)
A	15.0	13.3	71.7
B1	10.2	16.3	73.5
B2	38.5	46.2	15.4
C	75.0	12.5	12.5

398 A, B1, B2, C: groups described in the Methods section.

399

400 **Table 6. Diagnostic Performance of the Optimized Algorithm (Gold Standard LA/Ao ≥ 1.6).**

Scenario	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Positive = High	69.2 [51.4–83.0]	87.2 [80.1–92.1]	59.4 [42.1– 74.9]	91.5 [85.5– 95.1]	83.3 [75.9–88.7]
Positive = High + Medium	88.5 [71.0–96.3]	73.4 [64.1–81.0]	50.0 [37.7– 62.3]	96.6 [90.0– 99.0]	76.7 [69.1–82.9]

401 95% CI: 95% confidence interval; LA/Ao: ratio between left atrial diameter and aortic diameter;

402 PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

The multifactorial algorithm achieved an AUC of 0.729. The P-wave duration in Lead II (AUC= 0.731) was slightly greater than that in the combined algorithm (Fig 1). The P-Duration screening operational point (criterion ≥ 46 ms) showed the best balance for disease exclusion, with a sensitivity of 85.0% and a VPN of 94.5%.

Interobserver reproducibility analysis (ICC) revealed high agreement for the P-wave duration in Lead II (0.88; 95% CI: 0.81–0.93) and good agreement for the Morris index (0.75; 95% CI: 0.65–0.84) (Table 7). The details of the absolute agreement and bias assessment are presented in the Bland–Altman plots in Fig 4 (P-Duration) and Fig 5 (Morris Index).

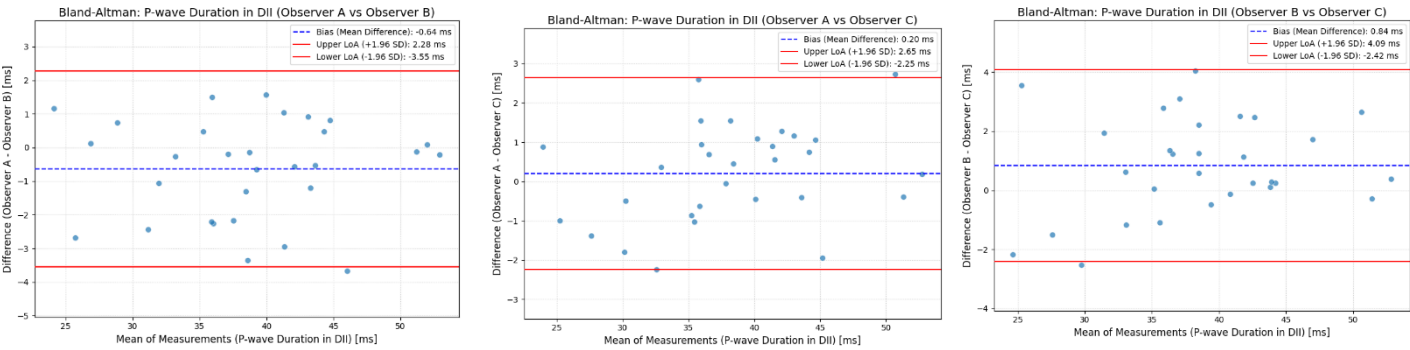
Table 7. Interobserver Reproducibility (ICC) for Key Electrocardiographic Variables (N=30).

Variable	ICC (2,3)	95% CI	Interpretation
P-wave Duration in Lead II (ms)	0.88	[0.81–0.93]	High
Morris Index (mV·ms)	0.75	[0.65–0.84]	Good

Lead II: lead II of the electrocardiogram; ICC: intraclass correlation coefficient; 95% CI: 95% confidence interval; mV: millivolt; ms: millisecond; N: number of dogs evaluated.

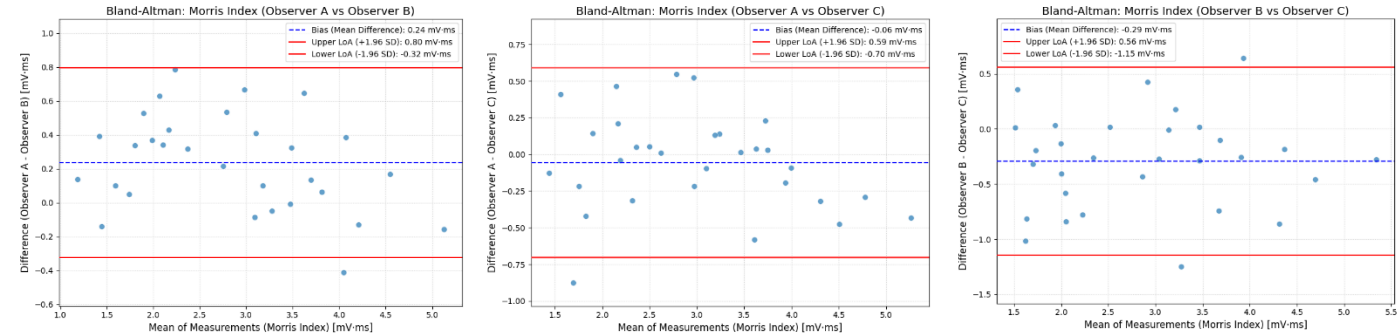
Bland–Altman analysis for P-wave duration in Lead II (Fig 4) revealed a small mean bias, ranging from -0.64 – 0.84 ms among observer pairs. For the Morris Index, the mean bias ranged from -0.08 – $+0.13$ mV·ms. The limits of agreement (LoA) for the Morris Index were narrow, with a total width ranging from 0.78 – 1.08 mV·ms (Table 8), supporting the precision of the most technical variable in the algorithm.

Fig. 4. Reproducibility of P-wave Duration Measurement in Lead II (Bland–Altman Analysis for Paired Observers).



Abbreviations: LoA: Limits of Agreement.

Fig. 5. Reproducibility of the Morris Index Measurement (Bland–Altman Analysis for Paired Observers).



Abbreviations: LoA: Limits of Agreement.

Table 8. Bland–Altman Analysis for the Morris Index (N=30).

Comparison (Observer)	Bias (Mean Difference, mV·ms)	Upper Limit of Agreement (LoA, mV·ms)	Lower Limit of Agreement (LoA, mV·ms)	Total LoA Width (mV·ms)
A vs. B	-0.08	+0.41	-0.57	0.98
A vs. C	+0.05	+0.46	-0.36	0.82
B vs. C	+0.13	+0.52	-0.26	0.78

LoA: limits of agreement; mV: millivolt; ms: millisecond; N: number of dogs evaluated.

446 Discussion

447 In this retrospective study, the objective of developing an ECG-based LAE screening
448 algorithm was achieved, complemented by optimization to ensure clinical safety, with a
449 focus on sensitivity and negative predictive value (NPV). The need to ensure high sensitivity
450 for early identification of Stage B2 patients (candidates for pimobendan therapy) was central
451 to this optimization strategy, which was achieved through adjustment of P-wave variable
452 thresholds [1].

453 Algorithm optimization, which utilized the P70 and P90 percentiles of the reference
454 population ($LA/Ao < 1.6$), elevated the sensitivity of the screening criterion (positive = high or
455 medium risk) to 88.5% (95% CI: 71.0–96.3%) and, critically, increased the NPV to 96.6%
456 (95% CI: 90.0–99.0%) (Table 6). This performance implies that a patient classified as low
457 risk by the algorithm has only a 3.4% chance of having clinically relevant LAE ($LA/Ao \geq 1.6$).
458 This metric is essential for the use of ECG as a rule-out screening tool in general practice,
459 allowing for the safe exclusion of disease and optimization of echocardiography indications
460 [18]. This high NPV enables general practitioners to safely rule out clinically relevant LAE,
461 prioritizing referral for medium/high-risk cases.

462 Despite optimization, the rates of false-negative patients (those in Stages B2 and C
463 classified as low risk by the algorithm) persist at 15.4% for Stage B2 and 12.5% for Stage
464 C. This finding reinforces that although the algorithm is an effective screening filter, ECG
465 remains an electrophysiological and dilation marker and is not a substitute for
466 echocardiography for structural diagnostic confirmation [5,6]. Owing to the limited number
467 of patients in Stages B2 and C and the low disease prevalence in the sample, the positive
468 predictive value (PPV) of the high-risk criterion is naturally limited (PPV of 59.4%), which is
469 a known consequence in low-prevalence screening contexts [17, 18], necessitating
470 confirmation by imaging for therapeutic decision-making.

471 P-wave duration in Lead II, which uses the 46 ms cutoff point to initiate the Transition
472 zone, remains an important individual marker, with a sensitivity of 46.2% (95% CI: 29.6–
473 63.5%) and a specificity of 93.6% (95% CI: 87.0–97.1%) for clinically relevant LAL when it
474 is used alone as a >P90 criterion. The Morris pattern (negative terminal force of the P-wave
475 in V1) maintained its distinct role, with an even higher specificity of 97.9% (95% CI: 92.6–
476 99.4%), supporting the suspicion of left atrial enlargement when altered, even if the P-
477 Duration is in the Transition zone [12]. Therefore, the algorithm achieves its greatest value
478 by integrating these two metrics into graded risk zones, conferring greater clinical utility than
479 the isolated metrics do, as demonstrated by decision curve analysis (DCA).

480 In response to the finding that the multifactorial algorithm results in a marginally lower
481 area under the ROC curve (AUC = 0.729) than the P-wave duration in Lead II alone (AUC
482 = 0.731), it is emphasized that clinical utility, rather than maximum statistical discrimination,
483 was the primary objective. The DCA validates that the multifactorial approach offers a
484 superior net clinical benefit for decision-making. The crucial difference lies in the capacity to
485 offer more granular risk stratification: the inclusion of the Morris Index, a high-specificity
486 marker, allows refinement of the high-risk category, whereas the Transition zone (medium
487 risk) captures incipient electrophysiological remodeling. This strategy of combining variables
488 into composite scores is consistently reported to be superior for optimizing ECG diagnosis
489 [6, 13, 16]. This allows for more efficient resource management and better referral decisions,
490 as evidenced by the DCA, which showed that the maximum clinical gain of the algorithm is
491 achieved within a relevant range of intervention probabilities, validating the stratified
492 approach as the most effective for clinical resource management.

493 A relevant point of discussion is the classification of 26.5% of Stage B1 patients
494 (without echocardiographic LAE by the $LA/Ao \geq 1.6$ criterion) as medium or high risk.
495 Although these cases could be considered false positives relative to the strict LA/Ao
496 threshold, their identification by the algorithm suggests a promising role for ECG as an early

functional biomarker of atrial remodeling, even before structural changes reach the echocardiographic threshold [10,16]. In these cases, the algorithm acts as an “early alert” that, although not indicating immediate treatment (pimobendan), warrants stricter clinical monitoring and short-term re-evaluation echocardiography.

Interobserver variability (IOV) analysis is a strong methodological pillar of this study, as recommended in diagnostic accuracy reporting guidelines [19,20]. The high reproducibility of P-wave duration in Lead II (ICC = 0.88) and the good reproducibility of the Morris index (ICC = 0.75) validate the stability of the measurements and increase confidence in the clinical utility of the algorithm (Table 7). Bland–Altman analysis for paired comparisons (Figures 4 and 5) confirmed the robustness of the results.

The mean biases among observers were consistently small (less than 1 ms for P-Dur and less than 0.15 mV.ms for the Morris Index) and, crucially, demonstrated the absence of proportional bias, indicating that the measurement precision was maintained regardless of the degree of atrial dilation. For the Morris Index, the limits of agreement (LoA) were particularly narrow (LoA width between 0.78 and 1.08 mV.ms, Table 8), ensuring that the inherent measurement error was substantially smaller than the critical clinical variation interval (1.96 mV.ms) between P70 and P90.

514

515 **Study Limitations**

Despite the optimization performed, the absence of the indexed left atrial volume (LAVi) as the primary gold standard (although LA/Ao is the ACVIM consensus) constitutes a limitation, as LAVi is considered a more robust marker of atrial remodeling [2,3]. Additionally, the cutoff points were derived and tested (via cross-validation) within the same cohort, introducing a documented risk of analytical optimism bias inherent in diagnostic model derivation [23].

521

522

523 **Conclusions**

524 The application of the algorithm, which is calibrated for high sensitivity and high NPV,
525 is considered clinically safer. This finding should be interpreted in an integrated manner with
526 the ACVIM stage and clinical presentation. Low-risk results provide strong evidence for the
527 exclusion of clinically relevant LAE, whereas medium- and high-risk classifications demand
528 the prioritization of echocardiography for confirmation and therapeutic management, in line
529 with Stage B2 guidelines.

530

531 **Conflicts of interest**

532 The authors declare that they have no financial or personal conflicts of interest that could
533 inappropriately influence the results or interpretations presented in this work.

534 **Author contribution**

535 All individuals listed as authors met the authorship criteria and made substantial
536 contributions to this manuscript.

537 **José Luís de Sousa Santana:** Substantial contribution to the conception and design of the
538 study, data acquisition, performance of electrocardiographic measurements, and
539 participation in drafting the first version of the manuscript.

540 **Marina Pinto Sanches:** Substantial contribution to the analysis and interpretation of
541 statistical data, active participation in writing the Results section, and critical revision of the
542 manuscript.

543 **Laecio da Silva:** Significant contribution to the acquisition of echocardiographic data,
544 standardization of the imaging protocol, and revision of the methodological content.

545 **Yanca Bizerra Souza:** Participation in data collection, management of the database, and
546 contribution to writing the Introduction and Discussion sections.

547 **Renan Paraguassu de Sá Rodrigues:** Crucial participation in the standardization of
548 electrocardiographic techniques, performance of the interobserver variability (VIO) analysis,
549 and critical revision of the clinical discussion.

550 **Ycaro Kyldary Macedo:** Participation in data collection, management of the database, and
551 contribution to critical revision of the manuscript.

552 **Eduardo Antônio Lima Oliveira:** Assistance with organization and formatting of data for
553 statistical analysis and literature review.

554 **Bruno Leandro Maranhão Diniz:** Contribution to advanced statistical analysis, including
555 algorithm modeling and construction of the decision curve analysis (DCA).

556 **Cristiane Coelho Costa:** Study supervision, critical revision of the manuscript, and
557 assurance of data integrity and ethics.

558 **Flávio Ribeiro Alves:** Primary contribution to the overall conception and design of the
559 study, acquisition of clinical data, final data analysis, drafting, and approval of the final
560 version of the manuscript for submission.

561 All authors reviewed and approved the final version of the manuscript before submission.

562 **Declaration of Generative AI in scientific writing**

563 During the preparation of this work the authors used ChatGPT 5.1 Thinking in order to of
564 refining the language, improving syntax, and ensuring grammatical accuracy. After using
565 this tool/service, the authors reviewed and edited the content as needed and take full
566 responsibility for the content of the publication.

567

568

569

570

571

572

573 **References**

- 574 [1] Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Luis Fuentes V, et al. ACVIM
575 consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease
576 in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33(3):1127-40.
- 577 [2] Rishniw M, Caivano D, Dickson D, Vatne L, Harris J, Matos JN. Two-dimensional
578 echocardiographic left-atrial-to-aortic ratio in healthy adult dogs: a reexamination of
579 reference intervals. *J Vet Cardiol.* 2019;26:29-38.
- 580 [3] Wesselowski S, Borgarelli M, Abbott J, Lahmers S. Discrepancies in identification of left
581 atrial enlargement using left atrial volume versus left atrial-to-aortic root ratio in dogs. *J Vet*
582 *Intern Med.* 2014;28:1527-33.
- 583 [4] Hanton G, Rabemampianina Y. The electrocardiogram of the Beagle dog: reference
584 values and effect of sex, genetic strain, body position and heart rate. *Lab Anim.*
585 2006;40(2):123-36.
- 586 [5] Savarino P, Borgarelli M, Tarducci A, Crosara S, Bello NM, Margiocco ML. Diagnostic
587 performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs. *J Small*
588 *Anim Pract.* 2012;53:267-72.
- 589 [6] Soto-Bustos Á, et al. Diagnostic accuracy of electrocardiographic P wave-related
590 parameters in the assessment of left atrial size in dogs with degenerative mitral valve
591 disease. *J Vet Med Sci.* 2017;79:1682-89.
- 592 [7] Martuchi BT, Brüler BC, Silva VBC, Sousa MG. Correlation between Macruz index and
593 left atrial enlargement in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Med Anim*
594 *Health.* 2022;14:70-75.
- 595
- 596 [8] Ogawa M, Ogi H, Miyakawa H, Hsu HH, Miyagawa Y, Takemura N. Evaluation of the
597 association between electrocardiogram parameters and left cardiac remodeling in dogs with
598 myxomatous mitral valve disease. *Vet World.* 2022;15:2072.

- 599 [9] Huang Z, Zheng Z, Wu B, Tang L, Xie X, Dong R, et al. Predictive value of P wave
600 terminal force in lead V1 for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Noninvasive*
601 *Electrocardiol.* 2020;25(4):e12739.
- 602 [10] Lebek S, Wester M, Pec J, Poschenrieder F, Tafelmeier M, Fisser C, Provaznik Z,
603 Schopka S, Debl K, Schmid C, Buchner S, Maier LS, Arzt M, Wagner S. Abnormal P-wave
604 terminal force in lead V1 is a marker for atrial electrical dysfunction but not structural
605 remodelling. *ESC Heart Fail.* 2021;8:4055-66.
- 606 [11] Lacalzada-Almeida J, Izquierdo-Gómez MM, Laynez-Cerdeña I, García-Niebla J, Bruña
607 V, Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M. Electrocardiogram and left atrial abnormality:
608 design of an observational study to clarify diagnostic criteria. *Ann Noninvasive*
609 *Electrocardiol.* 2020;25:e12770.
- 610 [12] Calderón-Olaguivel KL, Wolf M, Brüler BC, Silva VBC, Sousa MG. P-wave terminal
611 force in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Top Companion Anim Med.*
612 2021;44:100531.
- 613 [13] Tsao CW, Ribeiro ALP, Platonov PG, Cygankiewicz I, Soliman EZ, Gorenek B, et al.
614 Accuracy of electrocardiographic criteria for atrial enlargement: validation with
615 cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:7.
- 616 [14] Alexander B, Mildén J, Hazim B, Haseeb S, Bayes-Genis A, Elosua R, et al. New
617 electrocardiographic score for the prediction of atrial fibrillation: the MVP ECG risk score
618 (morphology-voltage-P-wave duration). *Ann Noninvasive Electrocardiol.*
619 2019;24(6):e12669.
- 620 [15] Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, Cygankiewicz I, Soliman EZ, Gorenek B, et al. P
621 wave parameters and indices: a critical appraisal of clinical utility, challenges, and future
622 research: a consensus document endorsed by the International Society of Electrocardiology
623 and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm*
624 *Electrophysiol.* 2022;15(4):e010435.

- 625 [16] Lou YS, Lin CS, Fang WH, Lee CC, Ho CL, Wang CH, Lin C. Artificial intelligence-
626 enabled electrocardiogram estimates left atrium enlargement as a predictor of future
627 cardiovascular disease. *J Pers Med*. 2022;12:315.
- 628 [17] Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using
629 sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56:45-50.
- 630 [18] Trevethan R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and
631 pitfalls in research and practice. *Front Public Health*. 2017;5:307.
- 632 [19] Shreffler J, Huecker MR. Diagnostic testing accuracy: sensitivity, specificity, predictive
633 values and likelihood ratios. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls
634 Publishing; 2025.
- 635 [20] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a
636 multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD
637 statement. *Br J Surg*. 2015;102(3):148-58.
- 638 [21] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD
639 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*.
640 2015;351:h5527.
- 641 [22] Santilli RA, Porteiro Vázquez DM, Gerou-Ferriani M, Lombardo SF, Perego M.
642 Development and assessment of a novel precordial lead system for accurate detection of
643 right atrial and ventricular depolarization in dogs with various thoracic conformations. *Am J*
644 *Vet Res*. 2019;80:358-68.
- 645 [23] Leeflang MMG, Moons KGM, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in sensitivity and
646 specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude,
647 and solutions. *Clin Chem*. 2008;54:729-37.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que a sobrecarga do átrio esquerdo em cães com DMVM é mensurada com maior robustez pela ecocardiografia, persiste a necessidade de ferramentas de triagem que aproveitem a ampla disponibilidade do ECG sem pretender substituí-la. Nesse contexto, o presente estudo avalia a utilidade de parâmetros da onda P e propõe um algoritmo interpretável, tendo a ecocardiografia como referência, com potencial para padronizar a interpretação eletrocardiográfica e apoiar a priorização de exames em cenários de prática clínica. Contudo, apesar da otimização realizada, a ausência do volume atrial esquerdo indexado (LAVi) como padrão-ouro primário, ainda que AE/ao esteja alinhado ao consenso ACVIM, limita a avaliação do remodelamento, uma vez que o LAVi é considerado marcador mais robusto (Wesselowski et al., 2014; Rishniw et al., 2019). Ademais, os pontos de corte foram derivados e testados, por validação cruzada, na mesma coorte, o que introduz risco de viés de otimismo analítico e pode superestimar o desempenho (Leefflang et al., 2008), exigindo cautela na interpretação e na generalização. Como perspectivas, recomenda-se validação externa prospectiva/multicêntrica e reavaliação do modelo incorporando LAVi e estratégias de recalibração.

REFERÊNCIAS

- ALGHATRIF, Majd; LINDSAY, Joseph. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 2, n. 1, p. 14383, 2012. DOI: 10.3402/jchimp.v2i1.14383.
- AMES, M. K. et al. Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease receiving an ACE inhibitor. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 19, n. 3, p. 218-227, 2017. DOI: 10.1016/j.jvc.2017.03.001. PMID: 28576479.
- ANDERSON, R. H.; HO, S. Y.; BECKER, A. E. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited. **The Anatomical Record**, v. 260, n. 1, p. 81-91, 2000. DOI: 10.1002/1097-0185(20000901)260:1<81::AID-AR90>3.0.CO;2-3.
- BABA, R. et al. Accuracy of visually estimated left heart size by echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 61, p. 1-9, 2025. DOI: 10.1016/j.jvc.2025.05.010. PMID: 40554410.
- BAISAN, R. A. et al. Short-term heart rate variability in healthy dogs and dogs in various stages of degenerative mitral valve disease evaluated before pharmacotherapy. **The Veterinary Journal**, v. 274, p. 105704, 2021. DOI: 10.1016/j.tvjl.2021.105704. PMID: 34148017.
- BALCI, K. G. et al. Usefulness of the Macruz Index for predicting successful percutaneous mitral balloon valvuloplasty in patients with mitral stenosis. **Medical Principles and Practice**, v. 25, n. 2, p. 110-116, 2016. DOI: 10.1159/000442201. PMID: 26544600.
- BAROLD, S. Serge. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. **Cardiac Electrophysiology Review**, v. 7, n. 1, p. 99-104, 2003. DOI: 10.1023/A:1023667812925.
- BAYÉS DE LUNA, Antoni. Willem Einthoven and the ECG. **European Heart Journal**, v. 40, n. 41, p. 3381-3383, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz721.
- BLUMENTHAL, S. R. et al. P-wave duration in a clinically normal hound population. **Laboratory Animal Science**, v. 46, n. 2, p. 211-214, 1996. PMID: 8723240.
- BOINEAU, J. P. et al. Multicentric origin of the atrial depolarization wave: the pacemaker complex. **Circulation**, v. 58, n. 6, p. 1036-1048, 1978. DOI: 10.1161/01.cir.58.6.1036.
- BORGARELLI, M. et al. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1765-1773, 2014. DOI: 10.1111/jvim.12415. PMID: 25586168.
- BORGARELLI, M. et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 120-128, 2008. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x. PMID: 18289298.

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.

BOUVARD, J. et al. Assessment of left atrial volume in dogs: comparisons of two-dimensional and real-time three-dimensional echocardiography with ECG-gated multidetector computed tomography angiography. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 24, p. 64-77, 2019. DOI: 10.1016/j.jvc.2019.06.004.

BOUVARD, J. et al. Two-dimensional echocardiographic long-axis ratios for assessment of left atrial and ventricular size in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 20, n. 6, p. 451-464, 2018. DOI: 10.1016/j.jvc.2018.08.001. PMID: 30143416.

BREEN, C.; BOND, R.; FINLAY, D. A clinical decision support tool to assist with the interpretation of the 12-lead electrocardiogram. **Health Informatics Journal**, v. 25, n. 1, p. 51-61, 2019. DOI: 10.1177/1460458216683534. PMID: 28056601.

CAIVANO, D. et al. Left atrial deformation and phasic function determined by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 20, n. 2, p. 102-114, 2018. DOI: 10.1016/j.jvc.2018.01.002. PMID: 29459124.

CAIVANO, D. et al. Two-dimensional echocardiographic estimates of left atrial volumes obtained from two different views in dogs are similar but not interchangeable. **The Veterinary Journal**, v. 293, p. 105966, 2023. DOI: 10.1016/j.tvjl.2023.105966. PMID: 36801487.

CALDERÓN-OLAGUIVEL, K. L. et al. P-wave terminal force in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 44, p. 100531, 2021. DOI: 10.1016/j.tcam.2021.100531. PMID: 33652154.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 127-148, 2012. DOI: 10.1016/j.jvc.2011.11.005. PMID: 22366573.

CHIRIFE, R.; FEITOSA, G. S.; FRANKL, W. S. Electrocardiographic detection of left atrial enlargement: correlation of P wave with left atrial dimension by echocardiography. **British Heart Journal**, v. 37, n. 12, p. 1281-1285, 1975. DOI: 10.1136/hrt.37.12.1281. PMID: 131563.

CLARK, B. A.; PRYSTOWSKY, E. N. Electrocardiography of atrioventricular block. **Cardiac Electrophysiology Clinics**, v. 13, n. 4, p. 599-605, 2021. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.07.001.

CREMER, S. E. et al. Alpha-smooth muscle actin and serotonin receptors 2A and 2B in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Research in Veterinary Science**, v. 100, p. 197-206, 2015. DOI: 10.1016/j.rvsc.2015.03.020. PMID: 25843893.

DIFRANCESCO, Dario. The role of the funny current in pacemaker activity. **Circulation Research**, v. 106, n. 3, p. 434-446, 2010. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.208041.

DISATIAN, S.; ORTON, E. C. Autocrine serotonin and transforming growth factor beta 1 signaling mediates spontaneous myxomatous mitral valve disease. **Journal of Heart Valve Disease**, v. 18, n. 1, p. 44-51, 2009. PMID: 19301552.

DONALD, Lorenzo; LAKATTA, Edward G. What makes the sinoatrial node tick? **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 378, n. 1879, p. 20220180, 2023. DOI: 10.1098/rstb.2022.0180.

FEDOROV, V. V.; GLUKHOV, A. V.; CHANG, R. Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 9, p. H1773-H1783, 2012. DOI: 10.1152/ajpheart.00892.2011.

FENSKE, S. et al. cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 5555, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-19304-9.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 2, p. 497-508, 2012. DOI: 10.1016/j.jvc.2012.02.001. PMID: 22386587.

FRAGOLA, P. V. et al. Misplaced reliance on the electrocardiographic diagnosis of left atrial enlargement. **Giornale Italiano di Cardiologia**, v. 24, n. 2, p. 145-152, 1994. PMID: 8062295.

GACH, S. L. et al. Proteoglycan accumulation and microfissures in chordae tendineae of dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 39, n. 1, p. 55-66, 2025. DOI: 10.1111/jvim.17052. PMID: 40001111.

GARG, A. X. et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes. **JAMA**, v. 293, n. 10, p. 1223-1238, 2005. DOI: 10.1001/jama.293.10.1223. PMID: 15755945.

GENOVESI-EBERT, A. et al. Electrocardiographic signs of atrial overload in hypertensive patients. **American Heart Journal**, v. 121, n. 4 Pt 1, p. 1113-1118, 1991. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90670-D. PMID: 2008833.

GREEP, J. M. et al. Clinical protocols based on decision trees, algorithms, and reference frames: criticisms and recommendations. **New York State Journal of Medicine**, v. 89, n. 3, p. 151-155, 1989. PMID: 2662622.

GUGLIELMINI, Carlo et al. Prevalence and risk factors for atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 6, p. 2223-2231, 2020.

HAYASHI, H. et al. Relation of canine atrial activation sequence to anatomic landmarks. **American Journal of Physiology**, v. 242, n. 3, p. H421-H428, 1982. DOI: 10.1152/ajpheart.1982.242.3.H421.

HENNIS, Konstantin; BIEL, Martin; FENSKE, Stefanie; WAHL-SCHOTT, Christian. Paradigm shift: new concepts for HCN4 function in cardiac pacemaking. **Pflügers Archiv**, v. 474, n. 7, p. 649-663, 2022. DOI: 10.1007/s00424-022-02698-4.

HEZZELL, M. J. et al. Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 1028-1036, 2018. DOI: 10.1111/jvim.15092. PMID: 29572938.

HO, T.-W.; LAI, F. A robust automatic mechanism for electrocardiogram interpretation in telehealthcare. In: **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. 2017. p. 3505-3508. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037612. PMID: 29060653.

HÖLLMER, M. et al. 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.

HSUE, W.; VISSER, L. C. Reproducibility of left atrial size and function measurement using echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 6, p. 2244-2254, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15850.

HUO, Yan et al. P-wave characteristics and histological atrial abnormality. **Journal of Electrocardiology**, v. 47, n. 3, p. 275-280, 2014. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.01.011.

IWASA, A. et al. Atrial activation sequence during junctional tachycardia induced by thermal stimulation of Koch's triangle in canine blood-perfused atrioventricular node preparation. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 25, n. 5, p. 753-760, 2002. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00753.x.

JANUS, I. et al. A comparison of the histopathologic pattern of the left atrium in canine dilated cardiomyopathy and chronic mitral valve disease. **BMC Veterinary Research**, v. 12, art. 3, 2016a. DOI: 10.1186/s12917-015-0626-z.

JANUS, I. et al. The immunohistochemical evaluation of selected markers in the left atrium of dogs with end-stage dilated cardiomyopathy and myxomatous mitral valve disease. **Irish Veterinary Journal**, v. 69, art. 18, 2016b. DOI: 10.1186/s13620-016-0077-2.

KAWAMOTO, K. et al. Improving clinical practice using clinical decision support systems. **BMJ**, v. 330, n. 7494, p. 765, 2005. DOI: 10.1136/bmj.38398.500764.8F. PMID: 15767266.

KEENE, B. W. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1127-1140, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15488.

KIM, M.; SEO, M.; PARK, C. A novel echocardiographic index (modified-left-atrium-to-aorta ratio) for quantifying left atrial size and differentiating stages in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Animals (Basel)**, v. 15, n. 12, p. 1820, 2025. DOI: 10.3390/ani15121820. PMID: 40564370.

LANG, D.; GLUKHOV, A. V. Cellular and molecular mechanisms of functional hierarchy of pacemaker clusters in the sinoatrial node. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 8, n. 4, p. 43, 2021. DOI: 10.3390/jcdd8040043.

LEBLANC, N. L. et al. Quantitative evaluation of left atrial volume and function by one-dimensional, two-dimensional, and three-dimensional echocardiography in a population of normal dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 18, n. 4, p. 336-349, 2016. DOI: 10.1016/j.jvc.2016.06.005. PMID: 27538535.

LEHMKUHL, L. B. et al. Mitral stenosis in 15 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 1, p. 2-17, 1994. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03190.x.

LI, N. et al. Redundant and diverse intranodal pacemakers and conduction pathways protect the human sinoatrial node from failure. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 400, p. eaam5607, 2017. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam5607.

LU, Chi-Chien et al. Developmental pathways and endothelial to mesenchymal transition in canine myxomatous mitral valve disease. **The Veterinary Journal**, v. 206, n. 3, p. 377-384, 2015.

LÜDERITZ, Berndt; BAYÉS DE LUNA, Antoni. The history of electrocardiography. **Journal of Electrocardiology**, v. 50, n. 5, p. 539, 2017. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.07.014.

LYNCH, J. J. et al. Prevalence of abnormal P wave terminal force in lead V1 in a healthy young adult population. **Circulation**, v. 68, n. 1, p. 62-65, 1983. DOI: 10.1161/01.CIR.68.1.62. PMID: 6663574.

MANGONI, Matteo E.; NARGEOT, Joël. Genesis and regulation of the heart automaticity. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 3, p. 919-982, 2008. DOI: 10.1152/physrev.00018.2007.

MARCHESOTTI, F. et al. Two-dimensional echocardiographic left atrial-to-aortic root ratios and M-mode measurements in normal adult Dachshunds. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 18, n. 1, p. 38-48, 2016. DOI: 10.1016/j.jvc.2016.01.001. PMID: 27027836.

MATTIN, M. J. et al. Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 432-444, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15251. PMID: 30357909.

MENCIOTTI, G. et al. Comparison of four echocardiographic methods to determine left atrial size in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 18, n. 2, p. 137-145, 2016. DOI: 10.1016/j.jvc.2016.02.001. PMID: 27009978.

MILLER, D. H. et al. Electrocardiographic recognition of left atrial enlargement. **Journal of Electrocardiology**, v. 16, n. 1, p. 15-22, 1983. DOI: 10.1016/S0022-0736(83)80154-X. PMID: 6220099.

MILLER, Walter T.; GESELOWITZ, David B. Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart. **Circulation Research**, v. 43, n. 2, p. 301-315, 1978.

MORRIS JR, JAMES J. et al. P-wave analysis in valvular heart disease. **Circulation**, v. 29, n. 2, p. 242-252, 1964.

NAKAMURA, K. et al. Left atrial strain at different stages of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 316-325, 2017. DOI: 10.1111/jvim.14660. PMID: 28145607.

NAKAYA, Y. et al. Functional importance of the left septal Purkinje network in the left ventricular conduction system. **Japanese Heart Journal**, v. 22, n. 3, p. 363-376, 1981. DOI: 10.1536/ihj.22.363.

OGAWA, M. et al. Comparison of N-terminal pro-atrial natriuretic peptide and three cardiac biomarkers for discriminatory ability of clinical stage in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 83, n. 4, p. 705-715, 2021. DOI: 10.1292/jvms.20-0629. PMID: 33551383.

OGAWA, M. et al. Evaluation of the association between electrocardiogram parameters and left cardiac remodeling in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Veterinary World**, v. 15, n. 8, p. 2072-2083, 2022. DOI: 10.14202/vetworld.2022.2072-2083. PMID: 36313845.

OLIVEIRA, Ana Cecília de Sena et al. Diagnostic utility of P-wave duration in identifying left atrial enlargement: insights from the ELSA-Brasil cohort. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 10, p. e20250151, 2025. DOI: 10.36660/abc.20250151.

PARK, S. Y. et al. Amlodipine decreases mitral regurgitation volume in dogs over 7 days. **Veterinary Record Open**, v. 9, n. 1, p. e33, 2022. DOI: 10.1002/vro2.33. PMID: 35414938.

RAUTAHARJU, Pentti M. Eyewitness to history: landmarks in the development of computerized electrocardiography. **Journal of Electrocardiology**, v. 49, n. 1, p. 1-6, 2016. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.11.002.

RESTIER-MIRON, L. et al. Spatiotemporal electrocardiographic characterization of ventricular depolarization and repolarization abnormalities in long QT syndrome. **Journal of Electrocardiology**, v. 40, n. 4, p. 341-348, 2007. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2006.12.014. PMID: 17316676.

RISHNIW, M. et al. Two-dimensional echocardiographic left-atrial-to-aortic ratio in healthy adult dogs: a reexamination of reference intervals. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 26, p. 29-38, 2019. DOI: 10.1016/j.jvc.2019.11.001. PMID: 31794915.

RISHNIW, M.; ERB, H. N. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 4, p. 429-435, 2000. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb01178.x. PMID: 10935894.

SAVARINO, P. et al. Diagnostic performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 5, p. 267-272, 2012. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2012.01200.x. PMID: 22512699.

SAVARINO, P. et al. Left atrial volume and function in Cavalier King Charles Spaniels at different ACVIM stages. **Research in Veterinary Science**, v. 180, p. 105428, 2024. DOI: 10.1016/j.rvsc.2024.105428. PMID: 39378753.

SOMANI, Sulaiman et al. Deep learning and the electrocardiogram: review of the current state-of-the-art. **EP Europace**, v. 23, n. 8, p. 1179-1191, 2021. DOI: 10.1093/europace/euaa377.

SOTO-BUSTOS, Á. et al. Diagnostic accuracy of electrocardiographic P wave related parameters in the assessment of left atrial size in dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 79, n. 10, p. 1682-1689, 2017. DOI: 10.1292/jvms.17-0049. PMID: 28845021.

SUTTON, R. T. et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. **npj Digital Medicine**, v. 3, p. 17, 2020. DOI: 10.1038/s41746-020-0221-y. PMID: 32047862.

TOALDO, M. B. et al. Predictors of first onset of atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 1, p. 242-250, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15696.

TOALDO, M. B. et al. Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 914-921, 2018. DOI: 10.1111/jvim.15093. PMID: 29572938.

TREIBERT, J. et al. Reference intervals for various measurements of canine left atrial size and function obtained using two-dimensional and three-dimensional echocardiography. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 52, 2024. DOI: 10.1016/j.jvc.2024.02.005.

VINOGRADOVA, Tatiana M.; LAKATTA, Edward G. Dual activation of phosphodiesterase 3 and 4 regulates basal cardiac pacemaker function and beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8414, 2021. DOI: 10.3390/ijms22168414.

VISSER, L. C. et al. Echocardiographic quantitation of left heart size and function in 122 healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 5, p. 1909-1920, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15562.

WALDO, A. L.; VITIKAINEN, K. J.; HOFFMAN, B. F. The sequence of retrograde atrial activation in the canine heart. **Circulation Research**, v. 37, n. 2, p. 156-163, 1975. DOI: 10.1161/01.res.37.2.156.

WESSELOWSKI, S. et al. Discrepancies in identification of left atrial enlargement using left atrial volume versus left atrial-to-aortic root ratio in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 5, p. 1527-1533, 2014.

WIEBEN, O.; AFONSO, V. X.; TOMPKINS, W. J. Classification of premature ventricular complexes using filter bank features, induction of decision trees and a fuzzy rule-based system. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 37, n. 5, p. 560-565, 1999. DOI: 10.1007/BF02513349. PMID: 10723892.

WOO, I.-S.; KIM, J.-H. Predictive value of left atrial volumes assessed using real-time three-dimensional echocardiography for pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral

valve disease. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, p. 1441839, 2024. DOI: 10.3389/fvets.2024.1441839. PMID: 39220767.

XUE, J. et al. A computer algorithm for the diagnosis of acute coronary syndrome in patients with nondiagnostic ECG. **Journal of Electrocardiology**, v. 37, n. 1, p. 11-20, 2004. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2003.09.002. PMID: 15534847.

ZHAO, Jichao et al. Mechanistic insight into the functional role of human sinoatrial node conduction pathways and pacemaker compartments heterogeneity: a computer model analysis. **PLOS Computational Biology**, v. 19, n. 12, p. e1011708, 2023. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1011708.