



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA
UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA

**Oclusão percutânea do apêndice auricular esquerdo e
estrutura auricular. Efeito na função mecânica e
endócrina auricular**

PEDRO MIGUEL CAEIRO ALMEIDA

ORIENTADOR

PROFESSOR DOUTOR FAUSTO PINTO
Faculdade de Medicina da Universidade De Lisboa
CHLN – Hospital de Santa Maria

Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de especialização – Intervenção Cardiovascular

Lisboa, 2012

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA
UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA

**Oclusão percutânea do apêndice auricular esquerdo e
estrutura auricular. Efeito na função mecânica e
endócrina auricular**

PEDRO MIGUEL CAEIRO ALMEIDA

ORIENTADOR

PROFESSOR DOUTOR FAUSTO PINTO
Faculdade de Medicina da Universidade De Lisboa
CHLN – Hospital de Santa Maria

JURI:

PROFESSOR DOUTOR LUIS MENDES PEDRO
DR. EDUARDO INFANTE DE OLIVEIRA

Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de especialização – Intervenção Cardiovascular

Lisboa, 2012

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração de uma vasta equipa de trabalho e de um conjunto de pessoas e entidades que de uma forma ou de outra contribuíram para a sua prossecução.

Ficam os meus agradecimentos,

Ao Professor Doutor Fausto Pinto, pela honra de ter aceite ser o orientador científico deste projeto, pelo entusiasmo demonstrado, constante incentivo e sugestões mas acima de tudo por ter acreditado em mim.

Ao Dr. Eduardo Infante de Oliveira. Não tenho palavras para agradecer a inestimável colaboração na realização dos procedimentos, mas também por uma profunda amizade em quem encontrei sempre coragem para seguir em frente.

Ao Dr. Augusto Almeida, na colaboração na análise estatística e também pela paciência nas explicações que muito contribuíram para este trabalho.

Ao *staff* do Serviço de Medicina e Cirurgia Experimental, nas pessoas do Sr. Jorge Santos, Sr. Rui Coutinho e Sr. Carlos Casimiro, que muitas vezes em prejuízo pessoal com saídas tardias por procedimentos que se prolongavam tarde e noite fora sempre tiveram disponíveis.

Ao *staff* da DNATech, nas pessoas da Doutora Ângela Xufre e Dra. Marta Melo pela disponibilidade e empenho em conseguirem fornecer os resultados das análises o mais rápido possível e por muitas vezes terem prolongado horas de trabalho para receber amostras já muito fora das horas de expediente.

Aos colegas do Serviço de Imagiologia, pela disponibilidade.

Ao Dr. João Silva Marques, pelas longas horas de explicação e discussão científica que muito me fizeram amadurecer neste processo.

Ao Dr. Pedro Canas da Silva e Professor Doutor Nunes Diogo pela cedência de equipamentos, apoio e sugestões.

Ao Dr. Fernando Ribeiro pelas palavras de incentivo e por acreditar neste projecto e em mim.

À Setfarma, na pessoa do Dr. João Pedro Moreira pela cedência dos dispositivos, amizade e incentivo sem os quais este trabalho nunca poderia ter sido realizado

Ao Abbott, nas pessoas do Dr. Pedro Moutinho e Dr. Paulo Tomás pelo apoio a este projeto.

À Sorin Cardio, na pessoa do Dr. Marco Bottazzi

Aos meus colegas da UCIJO pelo apoio e a quem agradeço o esforço suplementar a que foram sujeitos nas minhas ausências.

Aos colegas e amigos de Mestrado, em particular á Susana Gonçalves, Ricardo Esteves e Sofia Almeida Santos que nunca deixaram de me apoiar e a quem recorri muitas vezes quando o desespero se instalava.

Aos meus pais pela preocupação constante das muitas noites sem dormir, mas que sempre me fizeram acreditar ser possível.

Á minha namorada Helena Santiago, pela ajuda nos procedimentos mas acima de tudo por ter sido o porto de abrigo e o ombro amigo que esteve sempre presente quando tudo parecia desmoronar-se, pela paciência em aturar a quem já há mais de um ano oscilava entre a euforia e o desespero de longas horas passadas no escritório entre artigos e livros e que aparecia sempre com a palavra certa...vai tudo correr bem...

A todos eles e muitos anónimos que me acompanharam neste processo o meu muito obrigado

Resumo

Introdução - Os resultados favoráveis da oclusão percutânea do apêndice auricular esquerdo (AAE) na prevenção de fenómenos tromboembólicos em doentes com fibrilhação auricular não-valvular, conduziram a um aumento da utilização desta técnica. Contudo, desconhecem-se os efeitos a longo prazo da oclusão do AAE na estrutura, função mecânica e função endócrina da aurícula esquerda (AE).

Objetivo - Descrever e caracterizar o efeito da oclusão percutânea do AAE na estrutura, função mecânica e função endócrina auricular esquerda, avaliada por técnicas ecocardiográficas e doseamento sanguíneo, em modelo experimental animal, até aos 90 dias de seguimento após procedimento de oclusão, comparativamente com grupo de controlo

Metodologia – Estudo verdadeiro experimental com grupo experimental (Ge) e grupo de controlo (Gc). Dez modelos (suíno comum) foram divididos aleatoriamente em Ge (n=5) e Gc (n=5). No Ge foi realizada oclusão percutânea do AAE com dispositivo *Watchman*[®]. Foi realizada avaliação da função auricular por ecocardiografia transtorácica (ETT) no momento basal (MB), e seguimento a 90 dias (S90d) e colhidas amostras biológicas de sangue e urina no MB, e seguimento a 10, 45 e 90 dias. A estrutura e função mecânica da AE foram avaliadas através das dimensões da AE, *Doppler* pulsado do fluxo transmitral e das veias pulmonares, *Doppler* tecidual do anel mitral e deformação auricular por *speckle tracking*. Nas amostras biológicas foram avaliadas as concentrações de PNA, marcadores da função renal, sódio e lípidos. A análise estatística foi realizada através de testes de comparação de valores médios em cada momento de contacto e da variação basal-S90d (Δb -S90).

Resultados – Foi excluído 1 dos modelos do Gc e 4 modelos do Ge sobreviveram até S90d. Verificou-se um aumento do volume auricular máximo e mínimo no Ge com diferença estatisticamente significativa na Δb -S90d, $p=0,035$ e $p=0,05$, mas sem diferenças nos volumes de ejeção e fração de ejeção auricular. A velocidade de pico da onda a' do *Doppler* tecidual do anel mitral mostrou-se diminuída no Ge, com tendência para diferença estatisticamente significativa na comparação Δb -S90d ($p=0,134$). No *Doppler* pulsado das veias pulmonares, verificou-se diminuição da velocidade da onda Sp no Ge com diferença estatisticamente significativa na Δb -S90d ($p=0,029$). No entanto as diferenças encontradas não tiveram reflexo na função

ventricular esquerda, com manutenção das pressões de enchimento e sem sinais de disfunção sistólica ou diastólica. A deformação miocárdica auricular não mostrou diferenças entre os grupos.

A concentração de PNA no sangue periférico no Ge foi tendencialmente superior no S90d não tendo a Δb -S90d apresentado diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A função renal não sofreu alterações com a oclusão do AAE, com manutenção do valor de creatinina e cistatina-C. Não se verificou natriurese associada a oclusão do AAE em condições basais ou após expansão de volume e saturação com cloreto de sódio hipertônico.

Conclusão – Este estudo parece fornecer evidência inicial que a oclusão percutânea do AAE pode não causar efeito negativo na estrutura auricular, tendo-se verificado ligeiro aumento do volume sem impacto clínico. A oclusão do AAE também não causou prejuízo na função renal, sugerindo que a oclusão do AAE não conduz a *remodelling* auricular adverso, nem a alterações na função mecânica e endócrina.

Palavras chave – Oclusão do AAE, estrutura auricular, função auricular, PNA, função renal

Abstract

Introduction - Favorable results with the occlusion of the left atrial appendage (LAA) using percutaneous devices for the prevention of thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation, has led to a widespread use of this technique. However, the long-term effects on left atrial (LA) structure, mechanical and endocrine function are unclear.

Objective – Describe and characterize the effect of percutaneous closure of the LAA in structure, and left atrial mechanical function endocrine function, evaluated by echocardiographic techniques and blood samples evaluation, in experimental animal model, up to 90 days follow-up procedure after occlusion compared with control group

Methodology - True experimental study with experimental group (Ge) and control group (Gc). Ten models (common pig) were randomly assigned to Ge (n = 5) and Gc (n = 5). In Ge was performed percutaneous closure of the LAA with Watchman® device. Evaluation of atrial function was performed by transthoracic echocardiography (TTE) at baseline (MB), and follow-up at 90 days (S90d) and biological samples of blood and urine collected in MB, 10, 45 and 90 days. The structure and mechanical function of AE were evaluated through the dimensions of AE, pulsed Doppler of transmitral flow and pulmonary veins, tissue Doppler imaging of mitral annular motion LA deformation by speckle tracking. In biological samples were evaluated concentrations of ANP, renal function parameters, sodium and lipids. Statistical analysis was performed using comparison tests of mean values at each point of contact and variation of baseline-S90d ($\Delta b-S90$).

Results - One model of Gc was excluded and 4 models of the Ge survived 4 until S90d. There was an increase in the maximum and minimum atrial volume in Ge with a statistically significant difference in $\Delta b-S90d$, $p=0.035$ and $p=0.05$, but with no differences in ejection volumes and ejection fraction. The peak velocity of tissue Doppler a` wave was decreased in Ge, with a trend toward statistically significant difference in comparison S90d- Δb ($p = 0.134$). In pulsed Doppler of pulmonary veins, the Sp wave velocity decreased in Ge with statistically significant difference $\Delta b-S90d$ ($p=0.029$). However the differences were not reflected in left ventricular function, with maintenance of filling pressures and no signs of systolic or diastolic dysfunction. The atrial myocardial deformation showed no differences between groups.

The concentration of ANP in peripheral blood in Ge was tendentiously higher in S90d with no Δb -S90d statistically significant difference between groups. Renal function did not change with occlusion of the LAA, with maintenance of creatinine and cystatin-C. There was no natriuresis associated with occlusion of the LAA in basal conditions or after volume expansion and saturation with hypertonic sodium chloride.

Conclusion - *This study provides initial evidence that the percutaneous LAA occlusion may cause no negative effect on atrial structure Was found a slight increase in atrial volume without clinical impact. The occlusion of the LAA did also not impair renal function, suggesting that the LAA occlusion does not lead to adverse atrial remodeling, or changes in mechanical or endocrine function*

Keywords - *LAA occlusion, atrial structure, atrial function, ANP, renal function*

Índice

Índice	VII
Índice de anexos	IX
Índice de tabelas	X
Índice de gráficos	XI
Índice de figuras	XII
Listagem de abreviaturas	XIII
1. Introdução	1
2. Objetivos e hipóteses	4
2.1. Objetivos	4
2.1.1. Objetivo geral	4
2.1.2. Objetivos específicos	4
2.2. Hipóteses de investigação	5
3. Enquadramento teórico	6
3.1. Estrutura e função auricular	6
3.1.1. Anatomia e embriologia auricular	6
3.1.2. Considerantes fisiológicas da função auricular esquerda	7
3.1.2.1. Função reservatório	8
3.1.2.2. Função de condução	9
3.1.2.3. Função contrátil ou bomba	9
3.2. Um caso particular – AAE	9
3.3. O coração como órgão endócrino	12
3.3.1. PNA	13
3.4. FA, tromboembolismo e AVC	15
3.4.1. FA	15
3.4.2. Tromboembolismo e AVC	19
3.5. Profilaxia do tromboembolismo na FA	23
3.5.1. Oclusão do AAE	26
3.6. Watchman®	34
3.7. Avaliação ecocardiográfica da função auricular	36
3.7.1. Avaliação volumétrica da função auricular	37
3.7.2. Avaliação da função auricular por estudo de <i>Doppler</i> pulsado	38
3.7.2.1. Fluxo transmitral	38
3.7.2.2. Fluxo das VP	38
3.7.3. Avaliação da função auricular por <i>Doppler</i> tecidual do anel mitral	39
3.7.4. Avaliação da função auricular por <i>speckle tracking</i>	40
3.7.5. Outros parâmetros de avaliação ecocardiográfica da função da AE	42
4. Metodologia	43
4.1. Abordagem metodológica e desenho de estudo	43
4.2. População e amostra	43
4.3. Dimensões e categorias de estudo	43
4.4. Fase experimental	44
4.4.1. Avaliação biométrica	44
4.4.2. Avaliação de parâmetros fisiológicos	45
4.4.3. Avaliação ecocardiográfica	46
4.4.4.1. Avaliação ventricular esquerda	46

4.4.4.2. Avaliação convencional da função auricular esquerda	46
4.4.4.3. Avaliação fluxo transmitral e fluxo de VP por <i>Doppler</i> pulsado	47
4.4.4.4. Avaliação do anel mitral por <i>Doppler</i> tecidual	48
4.4.4.5. Avaliação da deformação longitudinal auricular por <i>speckle tracking</i>	49
4.5. Avaliação analítica	50
4.6. Procedimentos invasivos	52
4.7. Instrumentação e manutenção dos modelos	53
4.8. Protocolo farmacológico	53
4.9. Análise estatística	54
4.10. Considerações éticas e legais.....	54
5. Resultados	56
5.1. População e amostras finais	56
5.2. Alterações estruturais.....	57
5.3. Função auricular	61
5.3.1. Volumes de ejeção e frações de ejeção auriculares	61
5.3.2. IDT anel mitral	61
5.3.3. <i>Doppler</i> pulsado fluxo transmitral	62
5.3.4. <i>Doppler</i> pulsado das VP	63
5.3.5. Deformação longitudinal miocárdica auricular	66
5.4. Avaliação analítica	68
5.5. Avaliação biométrica e de parâmetros fisiológicos.....	76
6. Discussão de resultados	79
6.1. Limitações ao estudo.....	92
6.2. Considerações finais.....	93
7. Conclusão	95
8. Bibliografia	96
Apêndices	
Apêndice 1 – Protocolo de preparação do modelo	CXVI
Apêndice 2 – Protocolo de aquisição e análise ecocardiográfica	CXVIII
Apêndice 3 – Protocolo de avaliação analítica	CXX
Apêndice 4 – Implantação de dispositivo de oclusão do AAE/Momento basal	CXIV
Apêndice 5 – Seguimento a 10 dias e 45 dias	CXXVI
Apêndice 6 – Seguimento a 90 dias	CXXVII
Anexos	CXXIX

Índice de anexos

Anexo 1 – Recomendações da <i>European Society of Cardiology</i> para profilaxia do tromboembolismo na FA	CXXIX
Anexo 2 – Parecer da Comissão de Ética	CXXXI

Índice de tabelas

Tabela 1 – Componentes da função auricular esquerda.....	10
Tabela 2 – Classificação da Fibrilhação Auricular.....	16
Tabela 3 – Risco anual de AVC em doentes com FA não-valvular não anticoagulados de acordo com o modelo de CHADS ₂	22
Tabela 4 – Risco anual de AVC em doentes com FA não-valvular não anticoagulados de acordo com o modelo de CHA ₂ DS ₂ -VASC.....	23
Tabela 5 – Modelo de avaliação de risco hemorrágico HAS-BLED.....	24
Tabela 6 – Contraindicações para ACO com varfarina.....	26
Tabela 7 – Eventos adversos major PROTECT AF.....	33
Tabela 8 – Recomendações Sociedade Europeia de Cardiologia para oclusão/excisão do AAE.....	34
Tabela 9 – Avaliação das fases da função auricular e cálculos relativos.....	39
Tabela 10 – Procedimentos realizados durante a fase experimental, divididos por momento de contato.....	44
Tabela 11 – Variáveis de avaliação biométrica.....	45
Tabela 12 – Variáveis de parâmetros fisiológicos.....	45
Tabela 13 – Variáveis de avaliação do VE em Modo M.....	46
Tabela 14 – Variáveis de avaliação convencional da função auricular esquerda.....	47
Tabela 15 – Variáveis de avaliação <i>Doppler</i> pulsado do fluxo transmitral.....	48
Tabela 16 – Variáveis de avaliação <i>Doppler</i> pulsado do fluxo pulmonar.....	48
Tabela 17 – Variáveis de avaliação IDT do anel mitral.....	48
Tabela 18 – Variáveis de avaliação da função auricular por <i>speckle tracking – strain</i>	50
Tabela 19 – Variáveis de avaliação da função auricular por <i>speckle tracking – strain rate</i>	51
Tabela 20 – Variáveis de avaliação analítica.....	52
Tabela 21 – Dimensões dos dispositivos implantados nos modelos do Grupo Experimental.....	56
Tabela 22 – Resultados da avaliação da estrutura e função auricular por método convencional.....	58
Tabela 23 – Resultados da avaliação do ventrículo esquerdo por Modo M.....	60
Tabela 24 – Velocidades miocárdicas por <i>Doppler</i> tecidual do anel mitral.....	61
Tabela 25 – Velocidades de fluxo transmitral por <i>Doppler</i> pulsado.....	63
Tabela 26 – Velocidades de fluxo das veias pulmonares por <i>Doppler</i> pulsado.....	64
Tabela 27 – Taxa de deformação longitudinal miocárdica auricular – <i>Strain</i> auricular.....	66
Tabela 28 – Velocidade de deformação longitudinal miocárdica auricular – <i>Strain Rate</i> auricular.....	68
Tabela 29 – Comparação entre as concentrações médias de PNA no SP, AD e AE antes e após expansão de volume.....	70
Tabela 30 – Resultados de amostras biológicas de sangue e urina.....	71
Tabela 31 – Comparação entre as concentrações médias de sódio no SP, U antes e após expansão de volume e administração de NaCl 20%.....	74
Tabela 32 – Avaliação biométrica dos modelos.....	77
Tabela 33 – Avaliação parâmetros fisiológicos.....	77

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Variação da área e volume auricular	59
Gráfico 2 – Variação da Massa ventricular esquerda.....	60
Gráfico 3 – Variação das velocidades miocárdicas por <i>Doppler</i> tecidual do anel mitral..	62
Gráfico 4 – Variação das velocidades do fluxo transmitral por <i>Doppler</i> pulsado.....	64
Gráfico 5 – Variação das velocidades do fluxo das veias pulmonares por <i>Doppler</i> pulsado.....	65
Gráfico 6 – Variação da concentração média de PNA no sangue periférico antes e após expansão de volume.....	72
Gráfico 7 – Variação da concentração de média NT proBNP.....	72
Gráfico 8 – Variação da concentração de média ureia e creatinina e do rácio ureia/creatinina.....	73
Gráfico 9 – Variação da concentração de sódio no sangue periférico antes e após perfusão e saturação com NaCl 20%.....	75
Gráfico 10 – Variação da concentração de sódio no sangue periférico antes e após perfusão saturação com NaCl 20%.....	75
Gráfico 11 – Variação do peso e comprimento.....	78

Índice de figuras

Figura 1 – (A) – Aspetto posterior da AE, com visualização da inserção das VP. (B) – Aspetto lateral esquerdo da AE, mostrando o AAE e a sua relação com a VPSE. (C) – Corte sagital de AE em cadáver.....	7
Figura 2 – Diagrama de pressão-volume da AE durante o ciclo cardíaco, mostrando as fases componentes da função auricular.....	8
Figura 3 - Diferentes morfologias do AAE.....	11
Figura 4 – Curva de <i>Doppler</i> pulsado do padrão de fluxo do AAE de doente em ritmo sinusal.....	12
Figura 5 – (A) – Representação esquemática da transcrição do gene Pre-proPNA e processo de translação e clivagem enzimática do PNA B) – Estrutura da molécula de PNA e sequência da cadeia de aminoácidos.....	13
Figura 6 – Ações do PNA nos sistemas orgânicos.....	14
Figura 7 – Trombo localizado no AAE.....	19
Figura 8 – Fatores contributivos para a trombogénese na FA – Triade de Virchow’s.....	21
Figura 9 – Oclusão incompleta do AAE após cirurgia da válvula mitral, visualizando-se fluxo no apêndice por <i>Doppler</i> cor.....	27
Figura 10 – Dispositivo de oclusão percutânea do AAE PLAATO®.....	28
Figura 11 – Fluxograma PROTECT AF.....	31
Figura 12 – Dispositivo de oclusão percutânea do AAE WATCHMAN®.....	35
Figura 13 – Cânulas de acesso transeptal com curva dupla e simples, para diferentes anatomias do AAE.....	35
Figura 14 – Medição do volume da AE por método de <i>Simpson</i> biplano via apical 2 câmaras.....	37
Figura 15 – Curva de <i>Doppler</i> tecidual do anel mitral.....	40
Figura 16 – Medição do <i>strain</i> longitudinal auricular em via apical 2 câmaras.....	41
Figura 17 – Dispositivo implantado.....	56
Figura 18 – Análise da deformação longitudinal auricular por <i>speckle tracking</i> num dos modelos do grupo de controlo.....	67

Lista de abreviaturas

AAE – Apêndice auricular esquerdo
ACO – Anticoagulantes orais
AD – Aurícula direita
AE – Auricular esquerda
AIT – Acidente isquêmico transitório
ASC – Área de superfície corporal
AVC – Acidente vascular cerebral
AVK – Antagonistas da vitamina K
BNP – Péptido natriurético cerebral
CNP – Péptido natriurético tipo C
ESC – European Society of Cardiology
ETE – Ecocardiograma transesofágico
ETT – Ecocardiograma transtorácico
FA – Fibrilhação auricular
FC – Frequência cardíaca
FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda
Gc – Grupo de controlo
Ge – Grupo experimental
HDL – Lipoproteínas de alta densidade
ICE – Ecocardiograma intracardíaco
IDT – Imagem *Doppler* tecidual
IMA – Índice de massa corporal
INR – Razão internacional normalizada
IVT – Integral velocidade-tempo
LDL – Lipoproteínas de baixa densidade
MAE – Eventos adversos *major*
MB – Momento basal
NaCl – Cloreto de sódio
NACO – Novos anticoagulantes orais
OR – *Odds ratio*
PA – Pressão arterial
PNA – Péptido natriurético auricular
PP – Parede posterior
RM – Ressonância magnética

RR – Risco relativo
RS – Ritmo sinusal
S10 d – Seguimento a 10 dias
S45 d – Seguimento a 45 dias
S90 d – Seguimento a 90 dias
SIV – Septo interventricular
TC – Tomografia computadorizada
TFG – Taxa de filtração glomerular
VE – Ventrículo esquerdo
VETD – Ventrículo esquerdo telediástole
VETS – Ventrículo esquerdo telesistole
VP – Veias pulmonares
VPID – Veia pulmonar inferior direita
VPIE – Veia pulmonar inferior esquerda
VPSD – Veia pulmonar superior direita
VPSE – Veia pulmonar superior esquerda

1. Introdução

A Fibrilhação Auricular (FA) é a arritmia cardíaca sustida mais comum, com uma prevalência de 1,5% na população mundial, prevendo-se o seu aumento nas próximas décadas, essencialmente devido ao envelhecimento da população e à coexistência de outras comorbilidades cardíacas^{1,2,3,4}.

A FA é uma doença multifatorial, caracterizada pela ativação elétrica auricular descoordenada com conseqüente deterioração das suas capacidades funcionais⁵. A função auricular pode ser dividida em três componentes ou fases, a função de reservatório, na qual a aurícula esquerda (AE) acumula o sangue proveniente das veias pulmonares (VP) durante a fase sistólica do ciclo cardíaco; a fase de condução na qual o sangue passa da circulação pulmonar para o ventrículo esquerdo (VE), funcionando a AE como um conduto; e a fase de função contrátil ou de bomba, onde a AE funciona como uma câmara contrátil impulsionando o seu volume residual para o VE⁶. Nos doentes com FA, a função de bomba fica abolida durante os episódios da arritmia e, com a progressão natural da doença, também os restantes componentes da função auricular são afetados, particularmente devido às alterações induzidas pelo *remodelling* estrutural, com aumento do volume da cavidade e diminuição da sua *compliance*^{7,8}.

Aliado ao *remodelling* estrutural, a AE sofre também um *remodelling* eletrofisiológico, sendo através da conjugação destes dois fenómenos que se acentua o carácter de auto-perpetuação da arritmia⁷.

Durante os episódios de FA assistem-se a alterações importantes na hemodinâmica auricular, com um predomínio de diminuição da velocidade de fluxo e conseqüente estase sanguínea. A estase sanguínea, associada à disfunção endotelial do pavimento endocárdico auricular e sobre-expressão de fatores de coagulação constitui o mecanismo subjacente a fenómenos trombóticos na FA^{9,10}.

A FA é um fator independente de mortalidade e morbidade, essencialmente pelo risco de acidente vascular cerebral (AVC), estando 20 a 25% de todos os eventos cardioembólicos responsáveis por AVC relacionados com a FA, destacando-se na anatomia auricular o apêndice auricular esquerdo (AAE) como local predominante na gênese de trombos^{11,12,13}.

Noventa e um por cento dos trombos auriculares são provenientes ou estão localizados no AAE, o que representa uma incidência 6,6 vezes superior à restante cavidade auricular^{14,15}.

A instituição de terapêutica tromboembólica profilática na FA, baseia-se na avaliação do risco de eventos tromboembólicos (modelo de CHA₂DS₂-VASc) e no risco hemorrágico (modelo HAS-BLED), sendo a anticoagulação oral (ACO) a terapêutica recomendada¹⁶. No entanto, a ACO, nomeadamente com varfarina apresenta algumas limitações, quer por ser um fármaco de difícil gestão terapêutica, quer por apresentar contra-indicações ou intolerância em alguns doentes, o que conduz a que uma faixa da população com FA não possa beneficiar da sua prescrição, e mesmo aqueles que possam beneficiar da sua instituição, não apresentem os níveis de proteção desejados^{17,18,19}.

A hipótese de exclusão do AAE como medida profilática do tromboembolismo cardíaco tem já décadas de história, estando associada à valvulotomia mitral, ou à cirurgia de *Maze*, mas com resultados aquém dos satisfatórios^{20,21}. A oclusão percutânea do AAE é uma técnica recente e que demonstrou resultados satisfatórios nos objetivos de selagem completa do AAE e segurança do procedimento, quer em experiência clínica inicial, quer em estudos clínicos não randomizados (PLAATO)^{22,23,24,25}. O PROTECT AF, um estudo multicêntrico randomizado de não inferioridade oclusão v.s. varfarina, mostrou que 87% dos doentes do grupo de oclusão puderam interromper a ACO 45 dias após o procedimento, com uma taxa de eventos adversos de 3,0 por 100 anos/doente, no seguimento a 1 ano, contra uma taxa de 4,9 verificada no grupo de controlo²⁶. Este estudo, ao comprovar a não inferioridade da oclusão relativamente à ACO com varfarina, abriu caminho à inclusão desta técnica como uma hipótese terapêutica em doentes com contra-indicação para ACO nas recomendações da *European Society of Cardiology* (ESC), como uma recomendação classe IIb, nível de evidência B¹⁶. Prevê-se que com a inclusão desta técnica nas recomendações da ESC, o número de doentes a serem referenciados para esta terapêutica aumente exponencialmente, o que levanta algumas questões anátomo-fisiológicas relativamente ao AAE que ainda não foram completamente esclarecidas.

Em ritmo sinusal (RS), o AAE apresenta uma fração de ejeção média de 46%, contribuindo com cerca de 15% para o débito cardíaco total²⁷. Apesar de durante os episódios de FA esta contribuição ser praticamente nula, em doentes com FA paroxística, durante os períodos em RS, a oclusão, pode representar uma diminuição importante do contributo auricular para a *performance* cardíaca. Por outro lado a limitação da *compliance* auricular, por exclusão de uma câmara de expansão, pode conduzir a que o volume auricular aumente precocemente em doentes com FA paroxística, contribuindo para o *remodelling* estrutural e acelerar deste modo a progressão natural da FA.

O AAE, apresenta também importantes funções endócrinas, contribuindo para a modulação da relação pressão-volume²⁸. O AAE é o principal local de produção de péptido natriurético auricular (PNA), que intervém na regulação da homeostasia pressão-volume através de ação no sistema vascular, função renal e adrenal, além de outras funções que lhe são também reconhecidas^{28,29,30,31}. Embora esteja provado o efeito protetor da oclusão percutânea do AAE na profilaxia de fenómenos cardioembólicos, e serem conhecidas as alterações provocadas na estrutura da AE pela FA, não está ainda estudado quais as alterações induzidas pela oclusão do AAE na estrutura e função auricular esquerda, bem como na produção de PNA, e que em certa medida podem exacerbar o efeito da FA no *remodelling* estrutural da AE e provocar alterações na homeostasia pressão-volume e nos processos fisiológicos mediados pelo PNA.

2. Objetivos e hipóteses

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo geral

Descrever e caracterizar o efeito da oclusão percutânea do AAE na estrutura, função mecânica e função endócrina auricular esquerda, avaliada por técnicas ecocardiográficas e doseamento sanguíneo, em modelo experimental animal, até aos 90 dias de seguimento após procedimento de oclusão, comparativamente com grupo de controlo.

2.1.2. Objetivos específicos

1. Descrever, caracterizar e comparar evolução nos parâmetros biométricos dos modelos até aos 90 dias de seguimento, no grupo experimental (Ge) e no grupo de controlo (Gc).
2. Descrever, caracterizar e comparar alterações nos parâmetros fisiológicos (pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC)) até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.
3. Descrever, caracterizar e comparar alterações nas dimensões da AE (volume e área) avaliadas por ecocardiografia transtorácica convencional (ETT), até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.
4. Descrever, caracterizar e comparar alterações na função da AE avaliada por ETT convencional, *Doppler* convencional e tecidual e análise da deformação miocárdica por *speckle tracking*, até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.
5. Descrever, caracterizar e comparar alterações na *performance* cardíaca, avaliada por ETT convencional e *Doppler* convencional e tecidual, até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.
6. Descrever, caracterizar e comparar alterações na concentração de PNA plasmático até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.

7. Descrever, caracterizar e comparar alterações na concentração de PNA plasmático em resposta a sobrecarga de volume, até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.
8. Descrever, caracterizar e comparar alterações na natriurese até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.
9. Descrever, caracterizar e comparar alterações na natriurese em resposta a sobrecarga de volume e hipersaturação sérica de cloreto de sódio, no Ge e no Gc.
10. Descrever, caracterizar e comparar alterações no perfil lipídico até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.
11. Descrever, caracterizar e comparar alterações na função renal, através da análise da evolução de marcadores de função renal, até aos 90 dias de seguimento, no Ge e no Gc.

2.2. Hipóteses de investigação

1. A oclusão percutânea do AAE promove dilatação AE.
2. A oclusão percutânea do AAE provoca alterações nos componentes da função da AE (função de reservatório, função de condução e função de bomba).
3. A oclusão percutânea do AAE diminui a *performance* cardíaca, através de indução de alterações no enchimento do VE.
4. A oclusão percutânea do AAE provoca alterações na função endócrina cardíaca, com diminuição da produção de PNA.
5. A oclusão percutânea do AAE provoca hiperlipidémia e alterações na mobilização lipídica.
6. A oclusão percutânea do AAE provoca alterações na função renal.
7. A oclusão percutânea do AAE promove diminuição da natriurese.
8. A oclusão percutânea do AAE provoca aumento da PA e FC.
9. A oclusão percutânea do AAE provoca alterações no crescimento dos modelos.

3. Enquadramento teórico

3.1. Estrutura e função auricular

A relação entre a anatomia da aurícula e a sua função está bem estabelecida e é globalmente reconhecida³². A função auricular pode condicionar a *performance* cardíaca, sendo o conhecimento da estrutura e da microestrutura auricular fundamental para compreender a sua função e fisiologia^{32,33}.

3.1.1. Anatomia e embriologia auricular

A AE, observando o coração numa posição ântero-posterior, está localizada do lado esquerdo e maioritariamente na face posterior³². Anatomicamente pode ser dividida num componente venoso (um vestíbulo), um apêndice e um corpo protuberante. A parede posterior constitui o componente venoso, com os *ostia* das veias pulmonares (VP), sendo diretamente confluyente com o corpo, circundado o orifício mitral³². Relativamente ao AAE este será abordado de forma detalhada mais à frente.

As aurículas no coração adulto possuem mais que uma origem embriológica, que através de processos de diferenciação, fusão e septação de uma aurícula embrionária única, se separa através da formação do septo interauricular, dando origem às duas cavidades auriculares³⁴. As porções trabeculadas (apêndices) da AE e aurícula direita (AD) representam pouco mais que as aurículas primitivas, enquanto as porções posteriores com paredes lisas se originam da incorporação de vasos venosos³⁵. Na AE a parede posterior é formada a partir da incorporação das VP, que apesar de múltiplas variações anatómicas quanto ao seu número e posição, são normalmente quatro: superior direita (VPSD), inferior direita (VPID), superior esquerda (VPSE) e inferior esquerda (VPIE)^{35,36}. Anatomicamente, os *ostia* das VP esquerdas estão localizados num plano horizontal superior aos das VP direitas. A VPSD encontra-se imediatamente atrás da veia cava superior ou da AD e as VP esquerdas estão posicionadas entre o *óstium* do AAE e a aorta descendente. As VP superiores projetam-se ântero-superiormente, enquanto as inferiores póstero-inferiormente³⁶ (Figura 1).

A maior parte da superfície da AE, incluindo a componente septal, é de textura lisa. Apesar de aparentemente uniformes, as paredes auriculares são constituídas por uma,

2 ou 3 camadas musculares sobrepostas, com diferentes alinhamentos das fibras miocárdicas, o que provoca variações regionais de espessura da parede auricular³⁶.

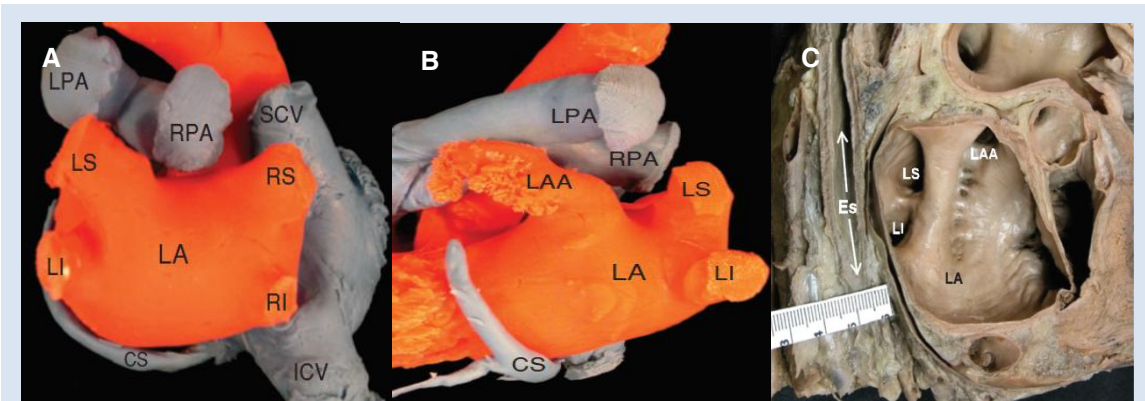


Figura 1 – (A) – Aspecto posterior da AE, com visualização da inserção das VP. (B) – Aspecto lateral esquerdo da AE, mostrando o AAE e a sua relação com a VPSE. (C) – Corte sagital de AE em cadáver. Adaptado de, *Calkins, H. et al. Anatomy of the left atrium and pulmonary veins. In: Natale, A. Raviele, A. Atrial Fibrillation Ablation: The State of the Art Based on the Venicechart International Consensus Document. s/l. John Wiley & Sons. 2008. p. 1 – 10*

LA – aurícula esquerda, **LS** – veia pulmonar superior esquerda; **LI** - veia pulmonar inferior esquerda; **RS** - veia pulmonar superior direita; **RI** - veia pulmonar inferior direita; **CS** – seio coronário; **ICV** – veia cava inferior; **SCV** – veia cava superior; **RPA** – ramo direito artéria pulmonar; **LPA** – ramo esquerdo artéria pulmonar; **LAA** – AAE.

As paredes auriculares consistem em feixes intercalados de fibras musculares orientadas circunferencialmente e longitudinalmente, sendo as fibras circunferenciais mais características na base da aurícula, enquanto os feixes longitudinais são maioritariamente encontrados ao nível das paredes internas. A musculatura auricular na junção aurículo-ventricular está completamente separada da massa muscular ventricular por planos fibro-adiposos que permitem isolar eletricamente a aurícula do ventrículo²⁷. Esse arranjo das fibras, bem como a variação do número de camadas musculares, conduz a diferenças marcadas na espessura das paredes, sendo mais espessa a parede superior com 3,5 a 6,5 mm, ao contrário da parede anterior, imediatamente atrás da aorta, que apenas possui 1,5 a 4,8 mm de espessura. A nível histológico, as camadas musculares auriculares possuem miócitos de dimensões mais reduzidas do que os encontrados nas paredes ventriculares, sendo também caracterizadas pela existência de cadeias de miosina com expressão fetal, o que está associado a uma menor duração do potencial de ação³³.

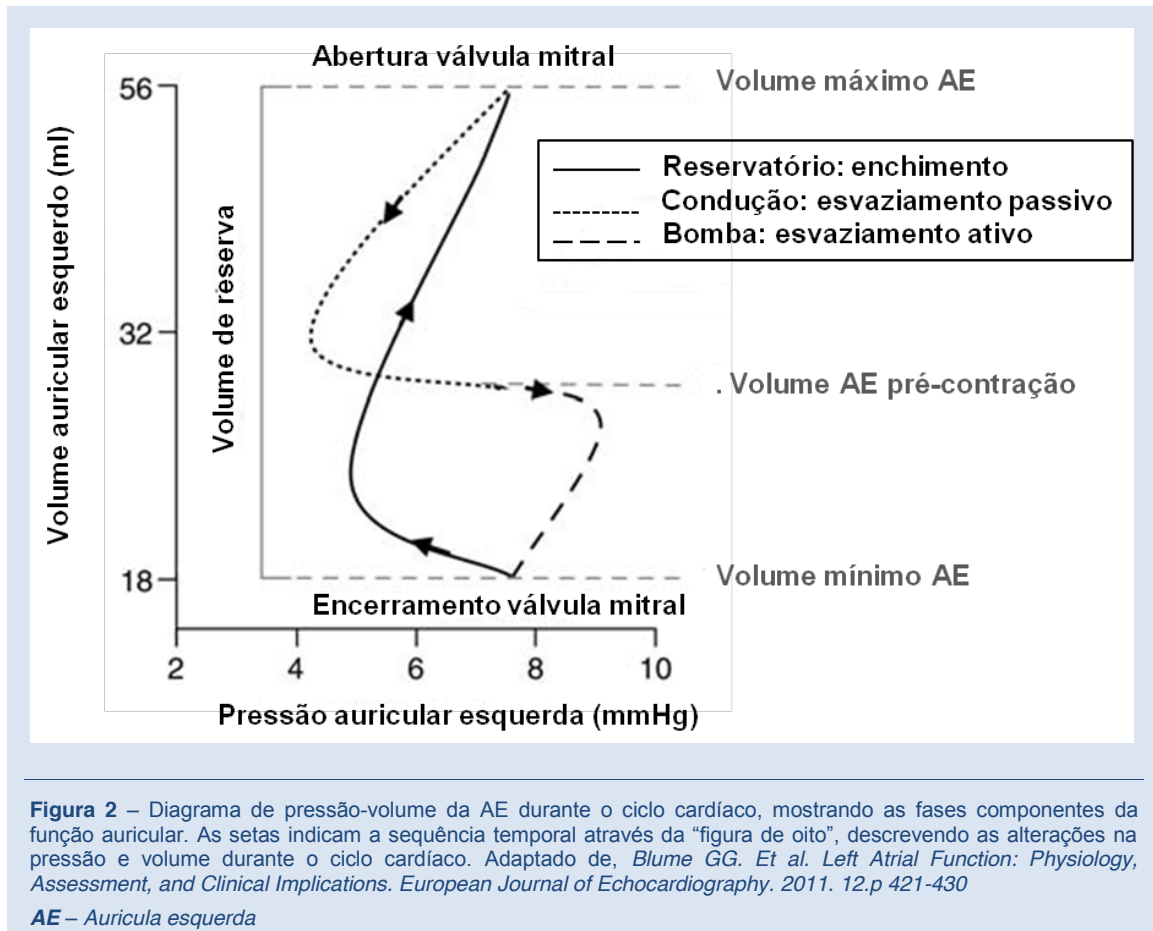
3.1.2. Considerantes fisiológicas da função auricular esquerda

Longe de ser uma simples câmara de transporte passivo, a AE possui um papel fundamental no enchimento ventricular esquerdo, estabelecendo com o VE uma relação interativa e dinâmica^{6,33,37,38}.

A principal função mecânica da AE é facilitar e modular o enchimento do VE com sangue proveniente da circulação pulmonar, atuando como um **reservatório** para o

fluxo das VP durante o enchimento auricular, quando a válvula mitral está encerrada; como um **conduto** durante a fase inicial da diástole, transferindo para o VE o sangue acumulado na AE e também diretamente das VP para o VE; e finalmente como uma **bomba** aquando da contração auricular que conclui o enchimento telediastólico do VE^{6,33}.

A AE possui ainda uma função de modulação parácrina do sistema circulatório, podendo a sua função mecânica ser descrita por uma relação entre a pressão e o volume³³ (Figura 2).



3.1.2.1. Função reservatório

Durante a sístole ventricular e relaxamento isovolumétrico, quando a válvula mitral está fechada, a AE funciona como um reservatório elástico acomodando o volume de sangue proveniente das VP⁶. Esta fase pode ser dividida em duas sub-fases: na primeira, logo após a sístole auricular e o encerramento da válvula mitral, ocorre o relaxamento auricular que modula o fluxo das VP, provocando o rápido aumento do volume auricular; a segunda fase, com um menor aumento do volume auricular, é dominada pelo encurtamento longitudinal sistólico do VE, que provoca a deiscência do plano valvular mitral, originando uma força de sucção que força o sangue das VP para a AE e, pela contração ventricular direita que contribui para o enchimento auricular,

uma vez que origina uma onda de pressão transpulmonar que exerce pressão na coluna de sangue das VP, empurrando-o para a cavidade auricular³³. No período ativo que se segue, o fluxo das VP entra na AE de acordo com um gradiente de pressão, modulado pelas características elásticas da parede auricular³³. O volume de sangue acumulado na AE durante a função de reservatório é responsável por 40% do volume de ejeção ventricular³³.

3.1.2.2. Função de condução

Esta fase da função auricular inicia-se com a abertura da válvula mitral e termina com a contração auricular permitindo o esvaziamento auricular passivo durante a diástole e diástase ventricular⁶. Nesta fase, a aurícula atua como um *pipeline* por onde transita o sangue vindo da circulação pulmonar para o VE. Esta dinâmica sanguínea é mantida através de um gradiente de pressão entre a AE e o VE³⁷. Em corações saudáveis, a fase de condução pouco contribui para o volume de ejeção ventricular. No entanto em doentes com disfunção diastólica, a contribuição desta fase da função auricular para o débito cardíaco ganha preponderância, sendo esta acrescida se associada a diminuição da função de reservatório ou contrátil³³.

3.1.2.3. Função contrátil ou bomba

No final da diástole, a AE funciona também como uma bomba muscular contrátil, cujo funcionamento está dependente da sua pré-carga, de acordo com o mecanismo de *Frank-Starling*⁶. Nesta fase, a contração auricular é responsável pela manutenção de um volume telediastólico ventricular adequado através do esvaziamento ativo, contribuindo com cerca de 15 a 30% do volume de ejeção ventricular^{6,33,38}. Em pacientes com FA ou *pacing* ventricular, esta contribuição diminui podendo mesmo ser nula³³.

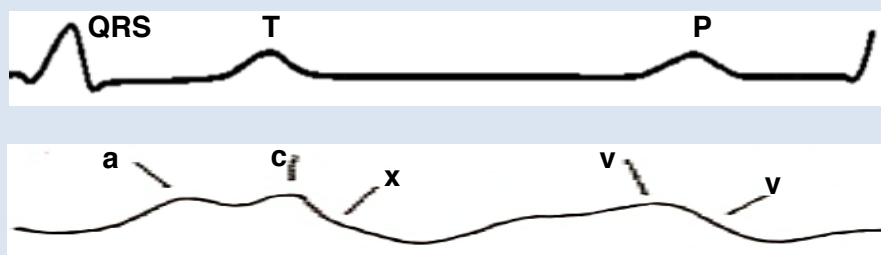
A compreensão de cada uma destas funções é crucial para a correta interpretação das alterações nas dimensões e padrões de fluxo auriculares *in and out* durante o ciclo cardíaco⁶ (Tabela 1).

3.2. Um caso particular – AAE

O AAE é um remanescente da AE embrionária localizado dentro do saco pericárdico, em contacto direto com a parede livre ventricular^{28,39,40}. É uma estrutura tubular, longa e adunca que pode apresentar um ou mais lóbulos (uni ou multilobar)^{28,39}. Quanto à sua morfologia, o AAE também pode ser caracterizado como tendo morfologia *chicken-wing* ou *non-chicken wing*⁴¹(Figura 3)

Tabela 1 – Componentes da função auricular esquerda. Adaptado de: *I Badano L, Fox K, Sicari R, Zamorano JL, editors. The EAE Textbook of Echocardiography. New York: Oxford University Press; 2011.*

	Fase I Reservatório	Fase II Condução	Fase II Contrátil/bomba
Período	Sístole mecânica, incluindo relaxamento isovolumétrico	Protodiástole e diástase	Telediástole (contração auricular), em ritmo sinusal
Início	Encerramento válvula mitral Final onda Am Doppler Início QRS (ECG)	Abertura válvula mitral Início onda Em Doppler Final onda T (ECG)	Início onda Am Doppler Início onda P (ECG)
Final	Abertura válvula mitral Início onda E Doppler Final onda T (ECG)	Início onda Am Doppler Início onda P (ECG)	Encerramento válvula mitral Final onda Am Doppler Início QRS (ECG)
Alteração volume	Aumento (enchimento) AE começa com o seu volume mínimo e atinge o seu volume máximo no final da fase I	Diminui (esvaziamento passivo) Curva descendente relativamente rápida e precoce Alteração mínima de volume durante a diástase Volume no final da fase II corresponde ao pré-load para a contração auricular	Diminui (esvaziamento tardio/ativo) Volume auricular mínimo no final da contração
Alteração pressão	Aumenta Desde onda mínima "x" até ao pico da onda "v"	Diminui Diminuição rápida inicial ("y" descendente)	Aumenta (em ritmo sinusal) Pico da onda "a"



Am – onda A fluxo transmitral; Em – onda E fluxo transmitral; ECG – eletrocardiograma; AE – AE

No coração desenvolvido, o AAE está ligado à AE através de um orifício com cerca de 10 a 40 mm de diâmetro entre a VPSE e o anel mitral^{28,40}. O seu volume pode variar entre 0,77 a 19,27 cm³, com uma acentuada variação no seu eixo longo (profundidade) que pode ir desde os 16 aos 51 mm. Em cerca de 70% dos espécimes analisados em necropsia, este eixo é arqueado ou espiralado o que provoca diferenças entre a avaliação da sua dimensão e forma por ecocardiograma transesofágica (ETE), relativamente à sua análise *in vivo*^{28,39,40}. A variação das suas características morfológicas pode influenciar a sua *performance* funcional em indivíduos saudáveis, mas acima de tudo pode condicionar a incidência de eventos embólicos em indivíduos com arritmias auriculares⁴¹.

Na sua ultra-estrutura anatómica, é semelhante ao resto do coração, apenas com diferença na espessura do epicárdio que parece ser superior no AAE³⁹.

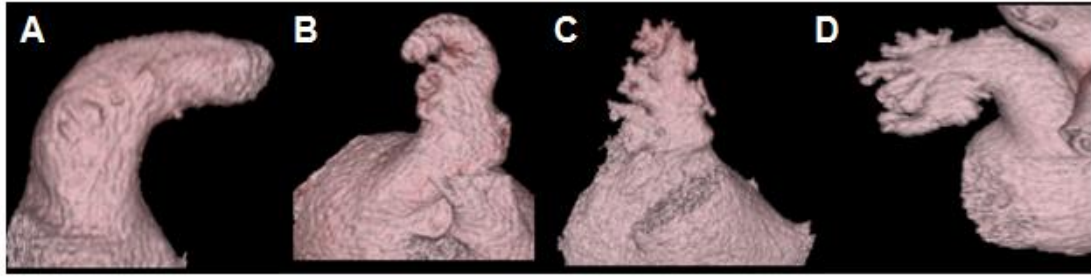


Figura 3 - Diferentes morfologias do AAE. **A** – *Chicken-wing*; **B, C, D** – *Non-Chicken-wing* ; **B** – *Windsock*, **C** – *Cactus*; **D** - *Cauliflower*. Adaptado de: *Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M et al. Does the left atrial appendage morphology correlates with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. J Am Coll Cardiol 2012;60:531-538*

No entanto, é no arranjo da estrutura endocárdica que reside uma das particularidades do AAE, sendo essa superfície formada por feixes de bandas musculares com cerca de 1mm de espessura que formam um rede trabécular – os músculos pectíneos^{28,39,40,42}.

Apesar de no passado ser considerado insignificante, são hoje reconhecidas importantes funções fisiológicas e implicações patológicas ao AAE³⁹. Devido à sua elevada distensibilidade, atua como câmara de descompressão quando existe um aumento do volume sanguíneo na aurícula, contribuindo para a prevenção do aumento da pressão intraauricular. Em indivíduos em RS, o AAE apresenta uma elevada capacidade contrátil, contribuindo para o débito cardíaco através da sua influência no enchimento ventricular, tendo uma fração de ejeção média de 46%, contribuindo com cerca de 15% do débito cardíaco total^{28,39,40,43,44}.

No entanto, o seu padrão contrátil difere da restante AE. O fluxo sanguíneo do AAE é um fluxo quadrifásico composto por 2 fases de enchimento e 2 fases de esvaziamento^{28,39}. O ciclo inicia-se com uma fase esvaziamento que ocorre imediatamente após o início da protodiástole ventricular, seguida de uma curta fase de fluxo de enchimento. A primeira fase de esvaziamento é fixa com o início da protodiástole sugerindo uma relação causal entre o relaxamento ventricular e o esvaziamento inicial do AAE. Uma segunda fase de fluxo de saída coincide com a contração auricular, seguida de uma outra fase de esvaziamento ativo provocada pela elevada elasticidade do AAE. Esta sequência é constante e independente da FC³⁹ (Figura 4). Foi demonstrado em estudos experimentais com modelos animais, que a magnitude e padrão da velocidade de esvaziamento do AAE dependem essencialmente das suas condições de carga, sofrendo as velocidades de fluxo maior influência da função ventricular esquerda do que de alterações na função auricular²⁸.

O AAE está ainda associado a outras funções fisiológicas nomeadamente a modulação da relação pressão/volume através da libertação de fatores endócrinos^{28,39,40}.

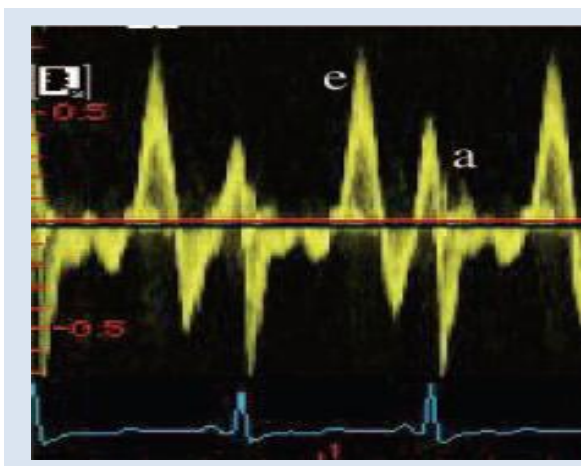


Figura 4 – Curva de *Doppler* pulsado do padrão de fluxo do AAE de doente em ritmo sinusal, podendo verificar-se o seu complexo padrão quadrifásico, com duas fases de enchimento (acima da linha) e duas fases de esvaziamento (abaixo da linha). Durante a sístole auricular (após a onda P do ECG) verifica-se um claro fluxo de saída, seguido de um fluxo de enchimento durante a sístole ventricular (QRS). A segunda fase de fluxo de saída ocorre com o relaxamento ventricular e a segunda fase de enchimento está provavelmente relacionada com a elasticidade do AAE. Adaptado de: *Donal E, Yamada H, Leclercq C et al. The left atrial appendage, a small blind-endend structure: a review of its echocardiographic evaluation and its clinical role. Chest 2005;128:1853-1862*

3.3. O coração como órgão endócrino

Além da sua função de bomba, é também atribuída ao coração uma importante função endócrina, isto é, a síntese e secreção de hormonas de sinalização que modulam outras funções orgânicas. Enquanto algumas hormonas que são produzidas noutros órgãos podem também ser encontradas no coração, os péptidos natriuréticos parecem ser as hormonas caracteristicamente cardíacas⁴⁵. Estudos com microscopia eletrónica da aurícula de coração de mamíferos no final da década de 70 sugeriram, através de análise fenotípica, uma função mista dos cardiomiócitos auriculares de contratilidade e secreção³⁰. A função endócrina cardíaca foi inequivocamente estabelecida através da injeção de estratos de aurícula em ratos, verificando-se aumento da diurese e natriurese assim como diminuição do hematócrito^{29,30,46}.

O fator que provocou estas alterações foi denominado genericamente de fator natriurético auricular. Em 1981, este fator foi isolado, purificado e sequenciado geneticamente em estratos auriculares de ratos, tendo sido denominado PNA. Seguidamente foram isolados outros elementos da família dos péptidos natriuréticos, incluído o PNA humano, o péptido natriurético cerebral (BNP), também denominado péptido natriurético tipo B, e o péptido natriurético tipo C (CNP)³⁰.

O PNA e BNP são sintetizados primariamente nas células musculares da aurícula, embora tenham também como origem, mas em menores quantidades, os ventrículos e outros locais não cardíacos, incluindo o sistema nervoso central e os rins, sendo o CNP maioritariamente sintetizado no endotélio endovascular^{29,30}. Estudos experimentais comprovaram que estas hormonas são secretadas essencialmente como resposta ao aumento do trabalho cardíaco⁴⁵.

Apesar do PNA e BNP serem as hormonas mais associadas à atividade endócrina cardíaca, existem outras hormonas que são sintetizadas no coração, como é o caso da adrenomodulina, o *cardiophin-1* e a aldosterona³⁰.

O doseamento de péptidos natriuréticos apresenta várias aplicações clínicas, sendo o do BNP/NTproBNP o mais utilizado na prática clínica na deteção e seguimento de disfunções ventriculares, insuficiência cardíaca e doença coronária^{47,51}.

Neste estudo foi dada particular relevância ao PNA cujas características e funções fisiológicas serão discutidas adiante.

3.3.1. PNA

O gene do PNA está localizado no cromossoma 1 em humanos. A transcrição do gene do PNA produz um ácido ribonucleico mensageiro que codifica o Pre-proPNA, que é convertido por clivagem em pro-PNA, sendo esta a principal forma de armazenamento do PNA. O pro-PNA é transportado através do complexo de Golgi para grânulos secretores no cardiomiócitos auriculares e finalmente libertados por exocitose para o espaço extracelular. O pro-PNA, também designado como NTproPNA é separado, por clivagem, no seu fragmento N-terminal e na forma de PNA. Apesar de serem produzidas em quantidades iguais, o PNA é a forma biologicamente ativa^{31,49}. Quimicamente, o PNA é um aminoácido polipéptico com 28 grupos amino^{29,31,50} (Figura 5).

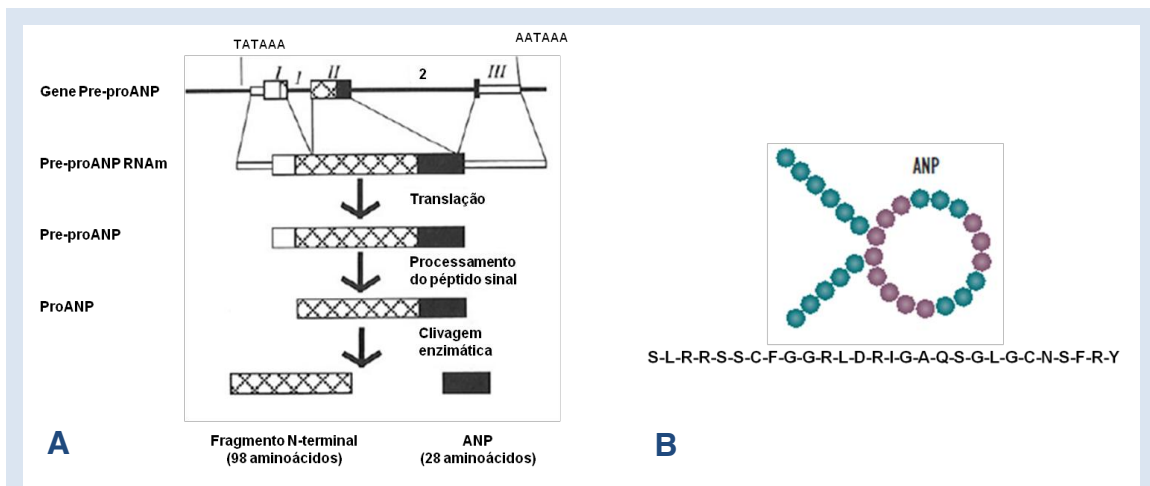


Figura 5 – (A) – Representação esquemática da transcrição do gene Pre-proPNA e processo de translação e clivagem enzimática do PNA. Adaptado de: Lee D, Lim AT. *The heart as an endocrine organ. Singapore Med J* 1996; 37:7-17.

(B) – Estrutura da molécula de PNA e sequência da cadeia de aminoácidos. Adaptado de: Collison PO. *Natriuretic peptides – a review. European Cardiology*, 2005;1(1):66-69

ANP – Péptido natriurético auricular

Desde a sua descoberta no início da década de 80, tem vindo a ser provada a intervenção desta hormona na mediação de vários mecanismos biológicos, através da sua atividade reguladora.

Apesar de discussão acerca do local exato de maior produção de PNA nas aurículas humanas, a análise de AAE excisados mostrou conteúdos superiores a 30% de todo o PNA cardíaco, contendo maior densidade de grânulos que a AE, sendo mesmo descritos em estudos experimentais quantidades 40 vezes superiores de PNA no AAE comparativamente com as restantes estruturas cardíacas^{28,39,51}.

O estímulo predominante para a libertação de PNA é o estiramento das paredes auriculares devido à expansão de volume. No entanto, estados de hipoxia, aumento da FC e estimulação simpática podem também mediar esse efeito^{29,49,52,53}. Os principais efeitos do PNA podem ser resumidos de uma forma global, como ações precursoras da manutenção da homeostasia pressão/volume, tendo ação a nível da hemodinâmica renal, sistema renina-angiotensina-aldosterona, hemodinâmica cardiovascular e distribuição de fluido extracelular^{29,30,31} (Figura 6).

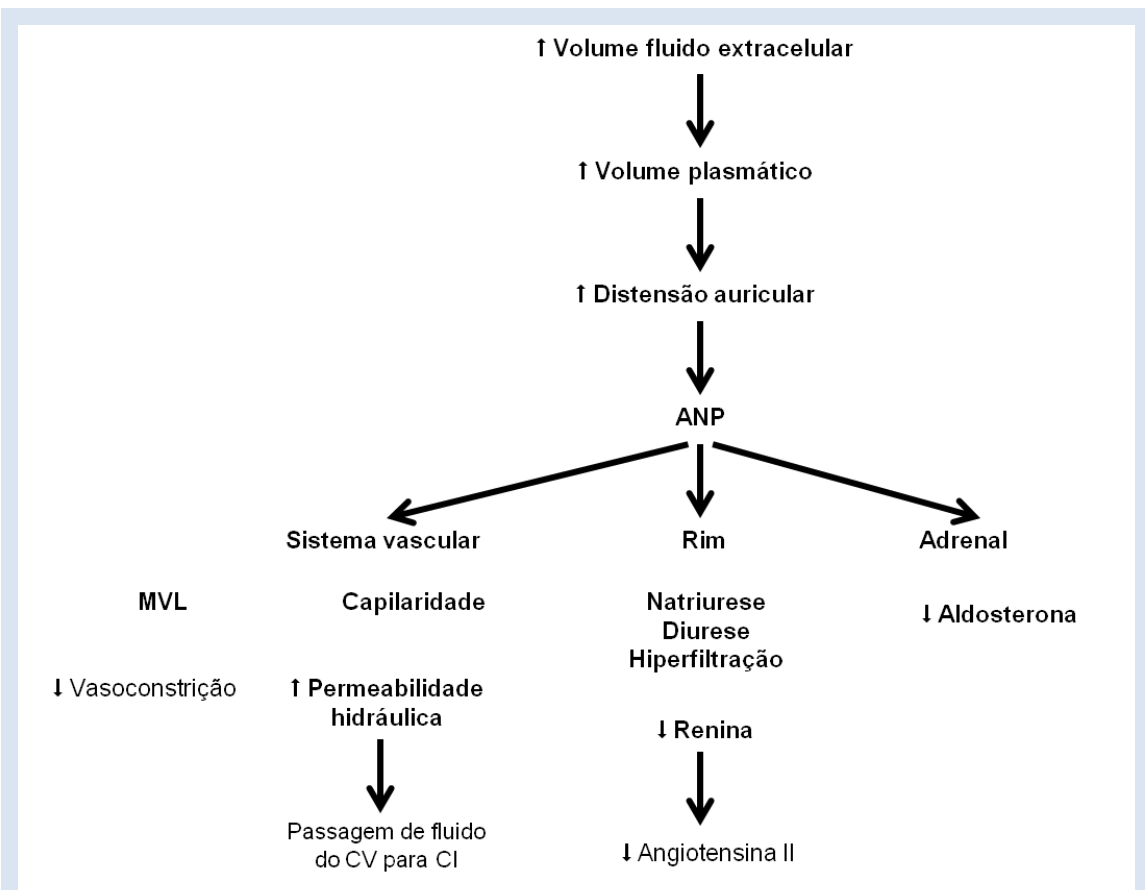


Figura 6 – Ações do PNA nos sistemas orgânicos. Adaptado de: *Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. Kidney International 1996;49:1732-1737*

ANP – Péptido natriurético auricular, **MVL** – Musculo vascular liso; **CV** – Compartimento vascular; **CI** – Compartimento intersticial

A nível renal, o PNA influencia a excreção de sódio (natriurese) e a taxa de filtração glomerular (TGF), antagonizando a vasoconstrição renal e inibindo a secreção de renina, com conseqüente aumento da diurese^{28,29,30,31,54}. No sistema cardiovascular, o PNA antagoniza a vasoconstrição e medeia a transferência de fluido do compartimento intravascular para o compartimento intersticial, com conseqüente diminuição de volume circulante, através do aumento da permeabilidade capilar. Na sua ação adrenal, o PNA é um potente inibidor da síntese da aldosterona^{29,39,55}.

Além destas, têm sido descritas outras funções do PNA, como a mediação do reflexo da sede, o controlo da lipólise e mobilização de lípidos e ácidos gordos não esterificados em humanos^{28,56,57}.

Apesar de não ser considerado rotineiramente na prática clínica, o doseamento do PNA plasmático pode ser uma potente ferramenta diagnóstica em doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda¹.

3.4. FA, tromboembolismo e AVC

3.4.1. FA

A FA é a arritmia cardíaca sustida mais comum, com uma prevalência de 1,5% na população mundial, estimando-se que afete 2,3 milhões e Americanos e 4,5 milhões de Europeus^{2,3,36,59}. Segundo o estudo FAMA (**F**ibrilhação **A**uricular e **M** Portug**AI**), a prevalência de FA foi de 2,5% numa amostra de 10447 indivíduos com mais de 40 anos, representativos da população portuguesa⁶⁰.

Projeções de dados do estudo ATRIA (***An**Ticoagulation and **R**isk factor **In** **A**trial fibrillation*) apontam que o número de norte-americanos com FA subirá para 5,6 milhões nos próximos 50 anos⁵⁹. Este aumento de incidência deve-se essencialmente ao envelhecimento da população, uma vez que a FA está associada à idade avançada⁵⁹. Em indivíduos com mais de 40 anos, a prevalência atinge os 2,3%, subindo até aos 5,9% em indivíduos acima de 65 anos de idade. De fato a população geriátrica (definida pela Organização Mundial de Saúde como indivíduos com idade superior a 65 anos) inclui 75% de todos os indivíduos com FA. Existe também uma distribuição assimétrica entre géneros, sendo o sexo masculino mais afetado que o sexo feminino, com 1,1% e 0,8% respetivamente⁴. No entanto estes dados podem estar subvalorizados, devido a apresentações assintomáticas da FA. Estudos de monitorização eletrocardiográfica sistemática, indicam que uma porção substancial de episódios de FA são assintomáticos e usualmente auto-limitados^{2,12,36}. Quando

sintomática a FA, foi associada à diminuição da qualidade de vida por 68% dos indivíduos com esta arritmia⁴.

A FA é uma doença complexa e multifatorial, sendo a sua classificação efetuada de acordo com a sua apresentação clínica, o que se torna essencial para adequação das opções terapêuticas para o seu tratamento^{5,7} (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação da Fibrilhação Auricular. A. Adaptado de: Lévy S, Camm AJ, Sakena S et al. *International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation – A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Europace 2003;5:119-122*

Classificação	Características clínicas	Padrão arritmogénico	Implicações terapêuticas
Evento inicial (primeiro episódio detetado)	Sintomática Assintomática (primeiro episódio detetado) Início desconhecido (primeiro episódio detetado)	Pode ou não recorrer	Sem indicação para terapêutica antiarrítmica, exceto se sintomatologia severa
Paroxística	Autolimitada < 7 dias, mais frequentemente < 48h	Recorrente	Prevenção da recorrência. Controlo de ritmo e anticoagulação de acordo com a necessidade
Persistente	Não autolimitada. Duração > 7 dias ou cardioversão prévia	Recorrente	Controlo de ritmo e anticoagulação de acordo com a necessidade e/ou cardioversão e terapêutica antiarrítmica profilática
Permanente	Não terminada Terminada mas recidivante Cardioversão não tentada	Estabelecida	Controlo de ritmo e anticoagulação de acordo com a necessidade

De acordo com a sua etiologia, a FA também pode ser classificada em valvular ou não valvular, se estiver ou não associada a doença mitral, com predomínio da estenose mitral⁶¹.

Essencialmente a FA caracteriza-se pela ativação elétrica descoordenada da aurícula, com conseqüente deterioração da sua função mecânica⁵. Embora possa ocorrer na ausência de doença estrutural cardíaca, é mais comum estar associada a fatores de risco cardiovasculares convencionais e outras comorbilidades, incluindo a hipertensão arterial, diabetes, obesidade, doença coronária, doença pulmonar, doença valvular e insuficiência cardíaca⁷.

O curso clínico da FA é frequentemente progressivo, iniciando-se com um aumento de ectopias supraventriculares, progredindo para curtos períodos de FA, tipicamente transitórios e autolimitados. Com a evolução da doença os episódios tendem a aumentar de frequência e duração, tornando-se então persistente^{7,12}. A progressão de paroxística para persistente e, posteriormente para permanente, envolve alterações estruturais da aurícula definidas genericamente como *remodelling*, tendo uma vertente de rearranjo estrutural e outra de alterações eletrofisiológicas^{4,7,8,36,62}.

O *remodelling* estrutural, assenta em alterações no número de miócitos, deposição intersticial de colagénio, alterações de canais iónicos e proliferação de fibroblastos⁷. As alterações nos miócitos auriculares em doentes com FA assemelham-se às encontradas em miócitos ventriculares em indivíduos com cardiopatia isquémica associada a fluxo lento, apresentando características de miocárdio hibernante^{7,8,61}. As adaptações fenotípicas dos miócitos auriculares ocorrem no sentido de uma fase fetal do desenvolvimento (desdiferenciação) sendo a alteração mais proeminente o aumento das dimensões celulares, associada a destruição de bandas de sarcómeros (miólise) e acumulação perinuclear de glicogénio. Esta hibernação é heterogeneamente distribuída, coexistindo células fortemente afetadas com células virtualmente intactas⁸. Enquanto alterações provocadas por períodos de FA paroxística de curta duração estão provavelmente associadas a alterações bioquímicas e iónicas, nomeadamente na distribuição do cálcio, a FA persistente ou paroxística de longa duração pode induzir alterações estruturais profundas causando disfunção auricular^{7,8}. Por outro lado, o conjunto de alterações que afetam a excitabilidade e atividade elétrica dos miócitos, é denominado *remodelling* eletrofisiológico^{4,7,8,36,62}.

Como consequência da FA, existe uma sobrecarga hemodinâmica da aurícula o que promove a sua dilatação e o aumento da fibrose intersticial, particularmente em doentes com insuficiência cardíaca congestiva⁷. Estudos em modelos animais descreveram aumento de 45% da área da AE após período de 6 semanas de estimulação auricular rápida, simulando FA³. A extensão de fibrose contribui de sobremaneira para a inducibilidade da FA, ou seja para o *remodelling* eletrofisiológico, aumentando desta forma a persistência da arritmia e conferindo-lhe a sua natureza de auto perpetuação, através de um mecanismo de *feedback*^{4,7,36,37,63,64}. Dependendo da duração da FA e do estadió de *remodelling*, as aurículas dos indivíduos com FA podem apresentar grandes variações na sua anatomia⁴.

Apesar de indivíduos com FA tenderem a ter aurículas de maiores dimensões propagando o mecanismo da FA, o inverso também se verifica e, após restabelecimento de ritmo sinusal, por técnicas de ablação, ocorre regressão da dilatação auricular^{4,65}.

O início súbito da FA está também associado a um aumento de pressão intra-auricular, com aumento da onda *v* de pressão auricular. Este incremento inicial representa um mecanismo de compensação que, se mantido, conduz a dilatação progressiva da AE, afetando a *compliance* auricular^{33,37}.

No entanto, a principal alteração mecânica provocada pela FA é a perda da função de bomba. A perda da função contrátil unificada, resulta num esvaziamento auricular inadequado, com impacto negativo no débito cardíaco devido a diminuição do

enchimento ventricular^{33,37,63,66}. Essa disfunção contrátil é causada por uma atividade elétrica auricular rápida e irregular. Em modelos experimentais foi estabelecido que em FA induzida por estimulação elétrica, o período refratário auricular é marcadamente reduzido e que a contratilidade auricular é completamente abolida. Estudos usando modelos animais provaram que a onda *a* da pressão auricular, correspondente à contração auricular, estava ausente na FA e, mesmo após cardioversão, essa onda só voltava a ser visível após um determinado período de tempo, o que apontava para uma demora dos miócitos auriculares em retornar às suas capacidades originais^{7,8,11,37}. Através de estudos ecocardiográficos, foi possível confirmar que a disfunção contrátil auricular se relacionava com a FA e que a duração do tempo de recuperação se correlacionava com o tempo de duração do episódio de FA^{8,12,65}.

Tal como a função da AE, também a função do AAE é afetada pela FA. Estruturalmente, o AAE também sofre dilatação durante a FA, o que pode condicionar o prognóstico destes doentes, no que toca a episódios tromboembólicos^{12,13}.

A comparação da fração de ejeção do AAE entre indivíduos em RS e indivíduos em FA, mostrou fração de ejeção gravemente deprimida no grupo com FA, não sendo mesmo possível distinguir o padrão típico do fluxo sanguíneo no AAE, mas apenas uma fase de enchimento passivo e uma fase de esvaziamento, devendo-se o esvaziamento do AAE nos doentes com FA não à sua capacidade contrátil, mas sim à compressão mecânica desta estrutura pelo VE contra o pericárdio. Uma vez que o débito cardíaco é influenciado pela FC e tempo de enchimento diastólico, a magnitude do esvaziamento do AAE e sua contribuição para a *performance* cardíaca, é inversamente correlacionada com a resposta ventricular à FA⁶⁷.

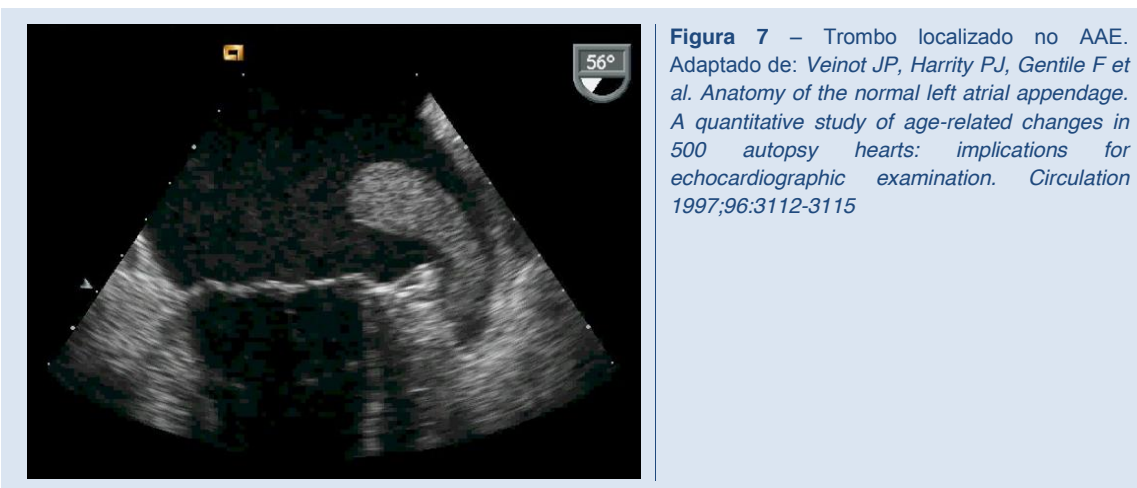
Também a produção de PNA é afetada pela FA. Em estadios iniciais, a FA aumenta a produção de PNA, como resposta à sobrecarga auricular, de forma a normalizar a hemodinâmica cardiovascular, através da natriurese e vasodilatação. Com a conversão a RS essa sobreprodução cessa, voltando a níveis normais. Contudo, foi já demonstrado que a FA prolongada ou permanente, devido à deterioração da estrutura auricular, está associada à redução da capacidade da aurícula e nomeadamente do AAE de produzir PNA. O elevado conteúdo de colagénio e fibroblastos na estrutura auricular, como marcadores da degeneração auricular, correlacionam-se com baixos níveis de PNA plasmático, sugerindo que o nível plasmático de PNA pode servir como marcador da integridade auricular e auxiliar na seleção de doentes para intervenção terapêutica^{68,69,70,71}.

3.4.2. Tromboembolismo e AVC

Apesar de normalmente bem tolerada pelos doentes, a FA tem demonstrado o seu efeito deletério, maioritariamente pelo aumento do risco de AVC, duplicando a taxa de mortalidade em indivíduos afetados, independente de outras comorbilidades cardiovasculares conhecidas, sendo a FA um fator de risco independente no aumento da mortalidade e morbidade *per se*^{11,12,64,72,73}.

Globalmente, 20 a 25% de todos os AVC têm causa cardioembólica relacionada com a FA, sendo estes desproporcionadamente mais incapacitantes devido à oclusão de artérias intracranianas de maiores dimensões, conduzindo a maior área cerebral afetada^{12,64,67,74,75,76}. A taxa de ocorrência de AVC em doentes com FA é 5% ao ano, o que é 2 a 7 vezes superior ao risco ajustado para a idade de indivíduos sem FA^{4,15,72,75,76,77,78}.

Na gênese dos AVC associados à FA está a elevada trombogenicidade associada a este distúrbio rítmico. A consequência clínica mais importante da disfunção contrátil descrita na FA é a diminuição da velocidade de fluxo sanguíneo na aurícula, o que contribui significativamente para o risco trombótico^{12,37,66}. Também neste ponto o AAE apresenta relevante importância clínica, uma vez que é o local mais comum para a formação de trombos¹³ (Figura 7). A maioria dos trombos responsáveis por AVC cardioembólicos é proveniente do AAE, com registo de 91% dos trombos auriculares estarem localizados no AAE, quase sempre na sua porção distal, o que representa uma incidência 6,6 vezes superior à restante cavidade auricular^{15,43,75,76,78}.



Vários fatores concorrem para localização preferencial dos trombos no AAE, assentando maioritariamente na sua função e morfologia. A presença de trombos no AAE está associada à sua dilatação e hipocontratibilidade, mesmo em doentes em RS^{67,75}. O estudo SPAF III (**S**troke **P**revention in **A**trial **F**ibrillation III) demonstrou uma correlação forte entre a formação de trombos ou presença de autocontraste no AAE com velocidades de fluxo de enchimento/esvaziamento inferiores a 20 cm/s, avaliadas

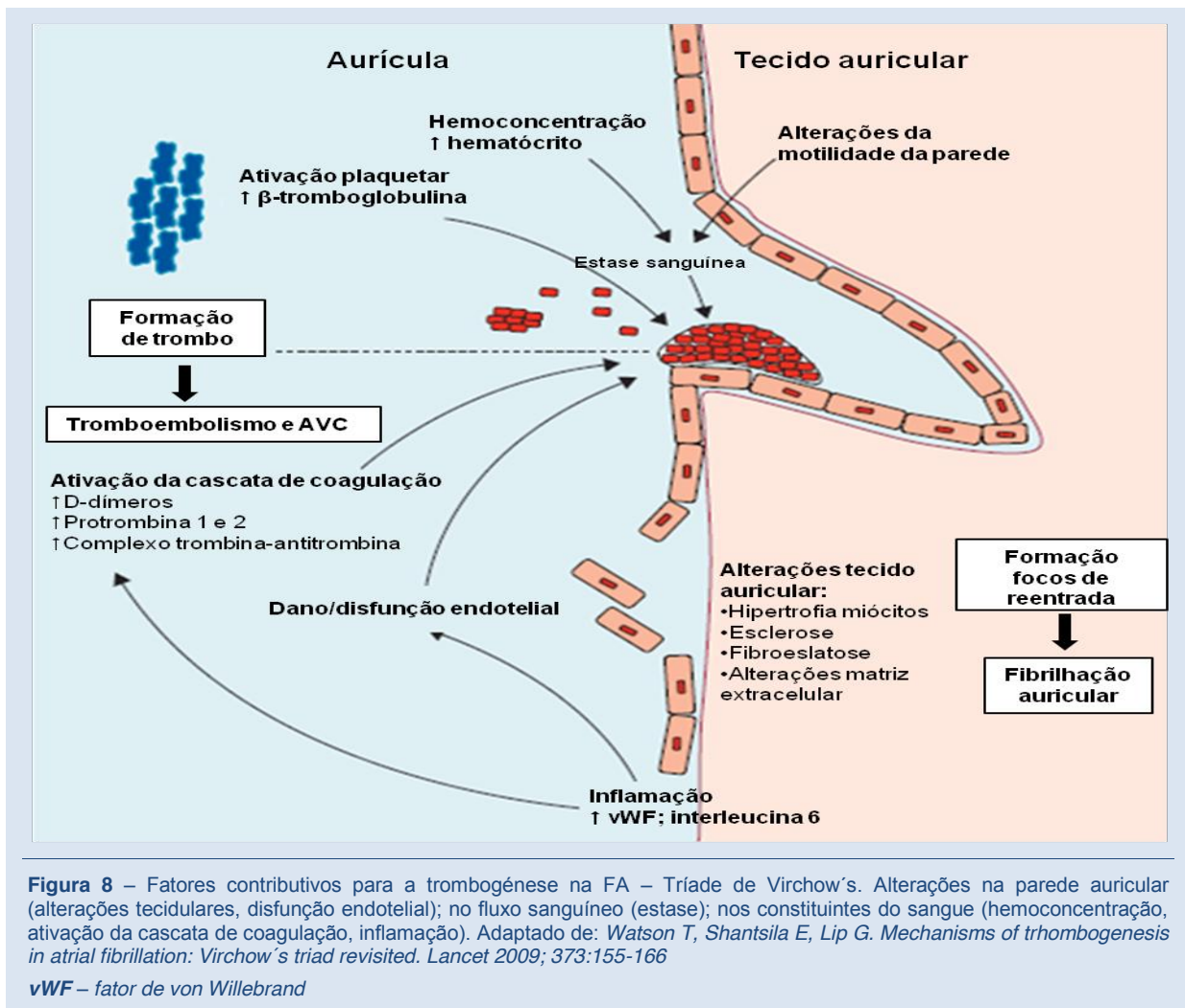
por *Doppler* pulsado, demonstrando que a baixa velocidade, bem como a diminuição da fração de ejeção estão relacionadas com tromboembolismo^{39,40,64,67}. Também a própria morfologia do AAE está interligada com o risco trombogénico e tromboembólico. A dilatação da AE avaliada por ETE está associada em 59% dos casos a dilatação do AAE, com os AAE de maior volume a serem mais predisponíveis a estase sanguínea e consequente formação de trombos, sendo considerado como fator de risco uma área superior a 6 cm²^{13,39,43}. Estudos morfológicos com recurso a tecnologia de imagem (ETE, ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC)) comprovaram que variações na morfologia do AAE podem influenciar a formação de trombos, mostrando que a morfologia *non-chicken wing* está mais associada à ocorrência de eventos cardioembólicos, sendo mesmo um fator preditor independente de AVC/Acidente Isquémico Transitório (AIT) com *odds ratio* (OR) de 2,95⁴¹. Por outro lado, AAE com *ostia* mais alargados apresentam velocidades de fluxo mais lentas o que também condiciona uma suscetibilidade superior para a formação de trombos e eventos cardioembólicos⁷⁵.

Também o tempo de estabelecimento da arritmia influencia a trombogénese. A avaliação por ETE de 233 doentes não anticoagulados, com episódio de FA de duração superior a 48 horas, mostrou a existência de trombos em 15% dos indivíduos e apenas num dos casos o trombo não se localizava no AAE. Noutra série com 272 doentes, a ocorrência de trombos foi de 8%, todos localizados no AAE com as dimensões dos trombos encontrados a variar entre os 0,2 e os 4,2 cm^{39,43,79}. O tempo de estabelecimento e a duração do episódio de FA são fatores que contribuem grandemente para o subdiagnóstico de AVC cardioembólico. Por um lado, os trombos não são estruturas fixas, estando continuamente a formarem-se e a dissolverem-se³⁹. Por outro lado, é frequente a classificação de AVC isquémico de causa indeterminada em doentes com FA paroxística, que se encontravam em RS aquando da admissão⁶⁴. Preconiza-se que a maioria dos eventos tromboembólicos ocorra precocemente após conversão (espontânea, elétrica ou farmacológica) de episódios de FA paroxística a RS. A incidência de tromboembolismo superior a 90% nos primeiros 10 dias após conversão leva a supor que trombos auriculares formados durante o episódio arritmico são deslocados da parede auricular e mais especificamente do AAE devido ao restauo da contratilidade^{8,12}. No entanto estes eventos podem ocorrer semanas após a conversão. Como já foi descrito anteriormente, a recuperação da função contrátil após conversão da FA não é imediata e está dependente do tempo de duração do episódio, que pode condicionar a duração do período de *stunning*. Esse período é ainda mais prolongado no AAE, sugerindo um potencial mecanismo pelo qual novos

trombos se podem formar após conversão a RS, mesmo quando não estavam presentes antes da terminação da arritmia^{8,37,80}.

É importante referir que existem outros mecanismos além da dilatação e disfunção contrátil da AE e AAE que concorrem para a trombogênese reconhecida na FA, e que se revestem de importância acrescida por serem alvos terapêuticos na profilaxia do tromboembolismo^{16,81}. Enquanto a estase sanguínea é sem dúvida o elemento primordial para a trombogênese, fatores coagulantes originados a nível tecidual local, ou circulantes com ação em lesões endoteliais, devem ser também levados em linha de conta. Uma tríade de fatores que inclui o distúrbio do fluxo, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade – Tríade de *Virchow's* – pode ser aplicada na explicação da formação de trombos na FA^{9,10,14,82,83,84} (Figura 8).

Considerados coletivamente, a dilatação do AAE com diminuição da função e velocidade de fluxo sanguíneo, estiramento e redução do volume de músculos pectíneos, associado a perda da integridade da superfície endocárdica, pode criar um ambiente protrombótico^{9,10}.



Está bem documentado que a FA está associada a estados protrombóticos e de hipercoagulabilidade, como demonstrado por níveis elevados de fibrinogénio plasmático, fator de *von Willebrand*, D-dímeros e fibrina nestes doentes. Estudos em modelos animais mostraram correlação forte entre os marcadores de disfunção endotelial, fatores de coagulação e volume de AE e AAE, preconizando que a dilatação da AE e AAE causam disfunção endotelial, aumentando a probabilidade de formação de trombos^{9,79,82,83,84,85}.

O reconhecimento do carácter multifatorial da FA conduz também à percepção que o risco de AVC na FA não é homogéneo, mas que pelo contrário varia de acordo com a existência de outros fatores de risco clínicos, ou estruturais cardíacos^{5,72}. O reconhecimento desses fatores levou à formulação de modelos de estratificação de risco de AVC e tromboembolismo em doentes com FA, sendo esta avaliação um fator chave na determinação do benefício de instituição de terapêutica anticoagulante crónica ou na opção por outras técnicas de profilaxia do tromboembolismo^{72,75}. Em doentes com FA não valvular o preditor independente mais forte de AVC é o AVC ou Acidente Isquémico Transitório (AIT) prévio, com risco relativo (RR) de 1,9 a 3,7, aumentado o risco anual de AVC em 12% em doentes sem terapêutica e 10% em doentes sob terapêutica com aspirina. A idade aumenta o risco relativo de AVC em 1,4 por cada década de vida. Outros fatores de risco independentes incluem a HTA e diabetes *Mellitus*, com RR de 1,7 e a insuficiência cardíaca recente ou disfunção ventricular esquerda moderada a grave com RR de 1,4⁷⁹. Com base nestes dados, foram criados modelos de risco para avaliação dos doentes com FA. O mais comumente aceite é o CHADS₂ (*Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 years, Diabetes, Stroke x 2*), validado em 2006, e que atribui um ponto por cada um dos fatores contribuintes para o modelo, enfatizando os eventos isquémicos prévios com a atribuição de 2 pontos^{79,86} (Tabela 3).

Tabela 3 – Risco anual de AVC em doentes com FA não-valvular não anticoagulados de acordo com o modelo de CHADS₂. Adaptado de, *Medi C, Hankey G, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. Stroke. 2010;41:2705-2713*

Letras	Características clínicas	Pontos	Pontuação CHADS ₂	Risco ajustado AVC (%)	IC (95%)	Doentes (n=1733)
			0	1,9	1,2 – 3,0	120
C	Insuficiência cardíaca congestiva	1	1	2,8	2,0 – 3,8	463
H	Hipertensão	1	2	4,0	3,1 – 5,1	523
A	Idade ≥ 75 anos	1	3	5,9	4,6 – 7,3	337
D	Diabetes <i>mellitus</i>	1	4	8,5	6,3 – 11,1	220
S	AVC/ AIT prévio	2	5	12,5	8,2 – 17,5	65
			9	18,2	10,5 – 27,4	5

AVC – Acidente vascular cerebral; **AIT** – Acidente isquémico transitório; **IC** – Intervalo de confiança

a – Enfarte agudo do miocárdio prévio, doença vascular periférica, presença de placas ateroscleróticas na aorta.

No entanto, este modelo de risco apenas providência uma estimativa do risco apresentando algumas lacunas ao não ter em linha de conta a severidade e a duração

dos fatores de risco, nem outros fatores predisponentes a tromboembolismo como o sexo feminino, a idade muito avançada e a doença vascular periférica.

A criação do CHA₂DS₂-VASC (**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥ 75 x2, **D**iabetes Mellitus, **S**troke x 2 – **V**ascular disease, **A**ge 65-74, **S**ex category) é uma evolução do CHADS₂, assentando em fatores de risco “definitivos” (idade ≥ 75 e AVC/AIT prévio e uma combinação de todos os outros fatores de risco (Tabela 4). Este modelo apresentou uma capacidade preditiva superior ao modelo de CHADS₂, pelo que é atualmente o modelo adotado pela ESC^{86,87}. O crescimento da prevalência da FA em conjunto com o aumento do risco de AVC e mortalidade irão aumentar o peso sobre os cuidados de saúde, o que enfatiza a importância da correta estratificação de risco, destacada pelo fato da terapêutica anticoagulante adequada diminuir significativamente o risco de eventos^{59,65}.

Tabela 4 – Risco anual de AVC em doentes com FA não-valvular não anticoagulados de acordo com o modelo de CHA₂DS₂-VASC. Adaptado de: *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal. 2010; 31:2369–2429.*

Letras	Características clínicas	Pontos	Pontuação CHA ₂ DS ₂ -VASC	Risco ajustado AVC (%)	Doentes (n=7329)
			0	0%	1
C	Insuficiência cardíaca congestiva	1	1	1,3%	422
H	Hipertensão	1	2	2,2%	1230
A	Idade ≥ 75 anos	2	3	3,2%	1730
D	Diabetes Mellitus	1	4	4,0%	1718
S	AVC/ AIT prévio	2	5	6,7%	1159
V	Doença vascular ^a	1	6	9,8%	679
A	Idade 65 – 74	1	7	9,6%	294
SC	Sexo (i.e. feminino)	1	8	6,7%	82
			9	15,2%	14

a – Enfarte agudo do miocárdio prévio, doença vascular periférica, presença de placas ateroscleróticas na aorta.

3.5. Profilaxia do tromboembolismo na FA

O tratamento da FA é realizado sob diversas abordagens terapêuticas, com o intuito de reduzir a sintomatologia e as complicações associadas. O alívio de sintomas de sintomas assenta essencialmente no controlo do ritmo ventricular através do controlo de ritmo ou controlo da FC, quer seja por fármacos antiarrítmicos, cardioversão ou terapia de ablação, concomitantemente com o tratamento adequado de fatores de risco e outras patologias subjacentes. A prevenção das complicações tem a sua ação fulcral na profilaxia do tromboembolismo⁸¹.

Como referido anteriormente, a avaliação do risco de eventos tromboembólicos é um fator primordial na seleção e instituição de esquemas terapêuticos para profilaxia de tromboembolismo na FA. Assim, as recomendações para terapêutica antitrombótica devem ser baseadas na presença ou ausência de fatores de risco para AVC e tromboembolismo⁸¹.

Segundo a ESC, a terapêutica antitrombótica está recomendada para todos os doentes com FA, exceto os de baixo risco (idade inferior a 45 anos e FA isolada), ou com contraindicação para anticoagulação, sendo a escolha da terapêutica baseada no risco absoluto de AVC ou tromboembolismo, no risco hemorrágico e no RR de benefício para o doente^{16,81} (Anexo 1)

A ACO com antagonistas da vitamina K (AVK), nomeadamente a varfarina, mostrou uma redução de RR de AVC de 64%, correspondendo a uma diminuição do risco absoluto anual de 2,7%, quando comparado com doentes sem terapêutica antitrombótica. Esta redução foi similar tanto em prevenção primária como em prevenção secundária. Suportado nesta evidência, a ACO com AVK deve ser considerada em doentes com pontuação CHA₂DS₂-VASC superior ou igual a 2, em dose ajustada com razão internacional normalizada (INR) 2,0-3,0^{16,81,86}.

No entanto a ACO está associada a complicações hemorrágicas importantes, com taxas de complicações *major* de 1 a 2% ano e complicações *minor* de 5 a 10% ano^{15,76}. A avaliação do risco hemorrágico, deve ser parte integrante da avaliação do doente, prévia à prescrição de ACO. O modelo de avaliação de risco hemorrágico HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly > 65 years, Drugs or alcohol*), é o modelo vigente nas recomendações da ESC como forma de avaliação de risco hemorrágico e controlo da terapêutica com ACO, onde uma pontuação superior ou igual a 3, representa um alto risco hemorrágico^{81,88} (Tabela 5).

Tabela 5 – Modelo de avaliação de risco hemorrágico HAS-BLED. Adaptado de : Lip G. Implications of the CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2011. 124:111-114.

Letra	Características clínicas	Pontuação	Pontuação HAS-BLED	Hemorragias por 100 doentes/ano*
H	Hipertensão	1	0	1,13
A	Alteração função renal e hepática (1 ponto cada)	1 ou 2	1	1,02
S	AVC	1	2	1,88
B	Hemorragia	1	3	3,74
L	INR lábil	1	4	8,70
E	Idosos	1		
D	Fármacos ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2		
Máximo 9 pontos				

INR – Razão internacional normalizada; **AVC** – acidente vascular cerebral

"Hipertensão" definida com pressão sistólica superior a 160 mmHg; **"Alteração da função renal"** definida como presença de diálise crónica, transplantação renal ou creatinina sérica superior a 200 µmol/l; **"Alteração da função hepática"** definida como doença hepática crónica (ex.cirrose) ou evidência bioquímica de perturbação hepática (ex. bilirrubina 2 x superior ao limite normal, em associação com aspartate transaminase/ alanine transaminase/ fosfatase alcalina 3 x superior ao limite normal); **"Hemorragia"** refere-se a história de hemorragias prévias ou predisposição para hemorragias (ex. diátese hemorrágica, anemia); **"INR lábil"** refere-se a INR instáveis/elevados ou pouco tempo em INR terapêutico (<60%); **"Drogas/álcool"** refere-se ao uso concomitante de fármacos, tais como agentes antiagregantes plaquetares ou anti-inflamatórios não esteroides.

(*) – baseado na validação inicial da coorte reportada por Pisters et al, como eventos insuficientes em pontuações HAS-BLED iguais ou superiores a 5 para serem calculadas taxas.

A varfarina é um fármaco de difícil gestão terapêutica, muito devido à sua estreita janela terapêutica, com necessidade de monitorização da coagulação e ajustes de dose frequentes, e a múltiplas interações medicamentosas e alimentares^{17,89,90}.

Recentemente outros fármacos anticoagulantes como os inibidores diretos da trombina (dabigatran) e inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabano e epixaban) forma disponibilizados para uso na terapêutica anticoagulante, tendo sido alvo de inclusão na revisão de 2012 das recomendações da ESC sobre terapêutica antitrombótica, identificados como novos anticoagulantes orais (NACO)¹⁶ (Anexo 1)

No entanto, em termos de custo efetividade, a varfarina é economicamente mais viável que os NACO, mesmo considerando os custos de monitorização da coagulação, pelo que é ainda a terapêutica mais amplamente usada^{72,90}. As maiores preocupações na terapêutica com varfarina na FA não valvular estão relacionadas com os determinantes hemorrágicos, dificuldade de controlo da coagulação, necessidade de interrupção da terapêutica e resistência ou contra-indicação (Tabela 6) em subpopulações específicas, o que leva a que muitos doentes com indicação para ACO, não beneficiem desta terapêutica. Considerando todos estes fatores estima-se que estejam medicados com varfarina apenas 50% dos doentes elegíveis para ACO a longo termo⁸⁹.

Tabela 6 – Contra-indicações para ACO com varfarina. Adaptado de: *Ministério da Saúde, Infarmed. Prontuário Terapêutico on Line [Internet]. Infarmed; 2012 [cited 2012 Set 09].; Roca RA, López NP, Teixeira DS. A Anticoagulação Oral para os Cuidados de Saúde Primários: anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K [Internet]. Roche; 2006 [cited 2012 Mar 5] Pag. 17.*

Contra-indicações absolutas

- Diátese hemorrágica
- Hemorragias ativas/recentes
 - Úlcera sangrante
 - Neoplasia ulcerada
 - Retinopatia hemorrágica
 - Hemorragia intracraniana prévia ou risco da mesma (tumores/cirurgia)
 - Hemorragia gastrointestinal ou urológica
- Aneurismas intracranianas
- Aneurismas dissecantes
- Varizes esofágicas de grandes dimensões
- HTA severa não controlada (TD>120 mmHg)
- Trombocitopenia (<50 x10⁹ /l)
- Endocardite bacteriana
- Hipersensibilidade ao fármaco ou excipientes
- Não aderência à terapêutica ou monitorização
- Gravidez

Contra-indicações relativas

- Insuficiência renal
- Insuficiência hepática
- Alcoolismo
- Uso crónico de AINE's
- Anemia inexplicadas
- Coagulopatias
- Comorbilidades múltiplas
- Pericardite com derrame
- Síncopes recorrentes ou elevado risco de queda
- Participação em atividades com elevado risco de trauma
- Demência
- Patologia psiquiátrica com tendência para suicídio

HTA – hipertensão arterial; **TD** – telediastólica; **AINE** – anti-inflamatórios não esteroides

A lacuna terapêutica na população que não pode fazer ACO deixou espaço para o desenvolvimento de outras tecnologias não farmacológicas de profilaxia do tromboembolismo na FA, sendo estas exclusivamente centradas no AAE.

3.5.1. Oclusão do AAE

O reconhecimento de que a maioria dos trombos responsáveis por eventos cardioembólicos estão associados à FA e que a formação desses trombos ocorre maioritariamente no AAE, aliado à identificação de uma percentagem de doentes oscilando entre 14 e 44% com contra-indicações para ACO e por isso com risco acrescido de AVC, levou a um crescente interesse no desenvolvimento de estratégias terapêuticas não farmacológicas, particularmente centradas no AAE, que ajudem a reduzir o risco de AVC²².

A ideia de remover o AAE como forma de prevenção de AVC em doentes com FA remonta aos primeiros procedimentos de valvulotomia mitral nos anos 30 do século passado^{20,91}. O primeiro registo publicado da excisão cirúrgica do AAE data de 1949 por *Maddens et al*, tendo sido publicados também por este autor mais dois casos nesse mesmo ano, não tendo tido no entanto resultados aceitáveis pelo que o interesse pela técnica se desvaneceu²². O interesse pela exclusão do AAE reacendeu-se com os trabalhos de *James Cox* e a cirurgia de tratamento da FA – cirurgia de *Maze-Cox* – em 1987. Além do procedimento cirúrgico que visava o tratamento da arritmia através da criação de barreiras anatómicas à propagação do estímulo elétrico, a cirurgia de *Maze-Cox* incluía também a excisão ou laqueação do AAE^{22,92}.

No ensaio multicêntrico LAAOS (*Left Atrial Appendage Occlusion Study*) em 52 doentes do grupo de oclusão foi aleatoriamente realizada laqueação por sutura ou exclusão por agrafos, verificando-se sucesso do procedimento em apenas 72% no grupo de exclusão e 45% no grupo de laqueação. A razão predominante apontada para o insucesso do procedimento foi a oclusão incompleta do AAE, verificando-se fluxo persistente quando avaliado por *Doppler* cor^{22,93} (Figura 9).

Uma meta-análise incluindo 310 estudos, séries e casos publicados entre 1950 e 2009, contendo 5 estudos clínicos, incluindo um estudo clínico randomizado e controlado com cerca de 1400 doentes submetidos a oclusão cirúrgica do AAE, não demonstrou um claro benefício para a oclusão do AAE. De fato, dos 5 maiores estudos incluídos nesta meta-análise, apenas um mostrou benefício estatístico para oclusão do AAE, enquanto três foram neutros e um mostrou aumento de risco. Este fato prendeu-se essencialmente com a dificuldade em conseguir oclusão completa do AAE, com a maioria dos estudos desta meta-análise a reportarem taxas de sucesso de apenas 55

a 66%, independentemente da técnica cirúrgica utilizada, demonstrando também que quando incompleta, a oclusão do AAE pode aumentar o risco²¹.

Apesar de ser clinicamente aplicada há décadas, não existe evidência que a excisão ou oclusão cirúrgica do AAE reduza o risco de AVC em doentes com FA¹⁶.

Paralelamente ao desenvolvimento das técnicas cirúrgicas de oclusão do AAE, e baseado nos resultados insatisfatórios destas, conjugadas com a sua elevada invasibilidade, foi levantada a hipótese de que ocluir o AAE através de uma técnica simples e minimamente invasiva, atingindo resultados mais fiáveis, poderia providenciar uma alternativa segura para a profilaxia do tromboembolismo em doentes com FA não valvular. É com base nesta hipótese que se assiste ao desenvolvimento de dispositivos de oclusão do AAE por via percutânea^{20,91}.

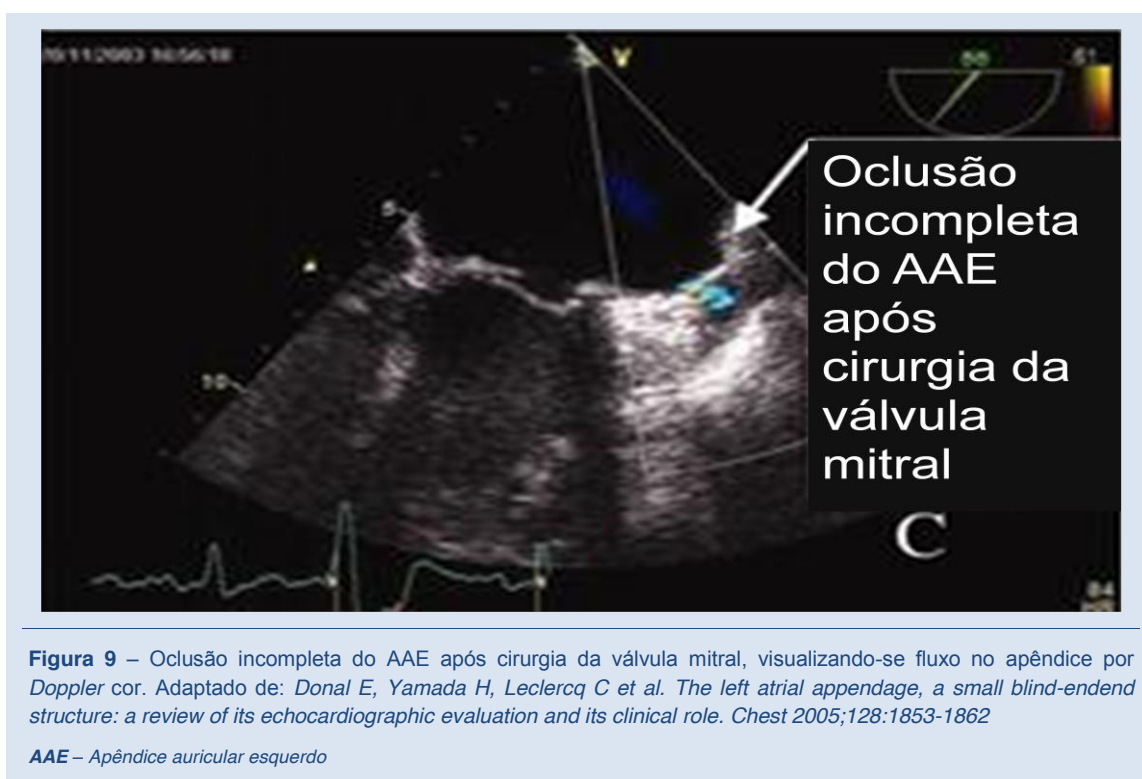


Figura 9 – Oclusão incompleta do AAE após cirurgia da válvula mitral, visualizando-se fluxo no apêndice por Doppler cor. Adaptado de: Donal E, Yamada H, Leclercq C et al. *The left atrial appendage, a small blind-endend structure: a review of its echocardiographic evaluation and its clinical role.* *Chest* 2005;128:1853-1862

AAE – Apêndice auricular esquerdo

As primeiras descrições acerca de um dispositivo de aplicação percutânea são publicadas em 2002 por *Nakai et al*, que reporta a implantação, em modelo animal, de um dispositivo de oclusão do AAE formado por uma estrutura autoexpansível “em jaula” de nitinol, coberta por uma membrana de politetrafluoroetileno (ePTFE) na face auricular, que ficava fixa no óstium do AAE através de pequenos ganchos e da sua própria compressão – dispositivo PLAATO® (*EV3, Plymouth, MN, USA*) (Figura10).

Este estudo visava atestar a exequibilidade e segurança da técnica e as características da cicatrização do dispositivo na oclusão do AAE²⁰. Com esta avaliação inicial pôde ser provado o conceito de oclusão percutânea do AAE, ao ser possível executar a técnica em todos os modelos, com cicatrização completa avaliada por

estudo histológico em 90% dos casos até ao 1 mês de seguimento e na totalidade dos casos aos 3 meses^{20,22}. No mesmo ano foi publicados por *Sievert et al* os resultados da experiência clínica inicial com este dispositivo em humanos. Nesta experiência inicial foi incluída uma coorte de 15 doentes com contraindicação para ACO, essencialmente por desordens hemorrágicas, existindo história prévia de eventos tromboembólicos em 3 dos doentes, apesar de ACO. A experiência com este dispositivo em humanos suportou o conceito que a sua implantação pode ser realizada de forma segura, tendo apenas ocorrido uma complicação (hemopericárdio) não relacionada com o dispositivo mas com a punção transeptal.

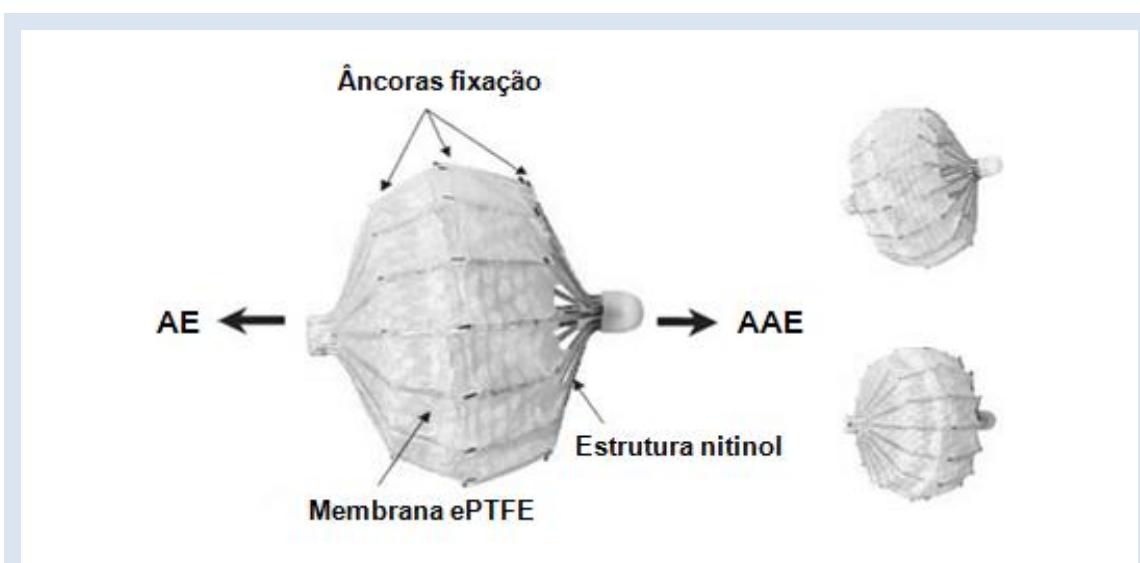


Figura 10 – Dispositivo de oclusão percutânea do AAE PLAATO® (EV3, Plymouth, MN, USA). Adaptado de: *Sievert H, Lesh M, Trepels T. et al Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: Early clinical experience. Circulation. 2002;105.1887-1889*

AE – Aurícula esquerda; **AAE** – Apêndice auricular esquerdo; **ePTFE** – politetrafluoroetileno

Na totalidade destes doentes foi descontinuada a varfarina tendo sido instituída terapêutica com clopidogrel 75 mg/dia até aos seis meses após o procedimento e aspirina 200 mg/dia *ad eternum*. No seguimento a 1 mês, a avaliação por ETE mostrou estabilidade do dispositivo, sem evidência de migração, erosão ou invasão de estruturas circundantes, tendo-se verificado cicatrização da superfície auricular do dispositivo sem trombos aderentes²³.

Concomitantemente com estes dados publicados de estudos em modelos animais e experiências clínicas iniciais, teve início o primeiro ensaio clínico multicêntrico não randomizado de oclusão percutânea do AAE. O estudo PLAATO (*Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion study*) tinha como objetivo principal a avaliação da ocorrência de eventos adversos *major* (MAE) (AVC de novo, morte cardíaca ou neurológica, enfarte do miocárdio e necessidade de cirurgia cardíaca urgente) relacionados com o procedimento no primeiro mês após implantação. Os

objetivos secundários do estudo consistiam na avaliação da capacidade do dispositivo em ocluir completamente o AAE e MAE durante o internamento, formação de trombos móveis auriculares e MAE até aos seis meses após o procedimento. A *performance* do dispositivo foi avaliada através do sucesso de implantação, definido como implante do dispositivo no AAE com sucesso e ausência de MAE no seguimento a um mês, sendo o sucesso do tratamento definido como implante com sucesso e oclusão completa do AAE, visualizado por angiografia imediatamente após o implante. Os critérios de elegibilidade dos doentes para oclusão percutânea do AAE baseavam-se na história prévia de AVC/AIT e na existência de pelo menos um fator de risco para eventos tromboembólicos. Após o implante do dispositivo foi descontinuada a terapêutica anticoagulante, tendo sido substituída por terapêutica anti-agregante. Relativamente ao objetivo primário, verificou-se uma taxa de MAE durante os primeiros 30 dias de 0,9%, com um doente a necessitar de cirurgia cardíaca urgente, por tamponamento cardíaco, que devido a complicações resultou numa morte intra-hospitalar de causa neurológica. No seguimento a seis meses a taxa de doentes livres de eventos e/ou trombos auriculares móveis foi de 97,9% (com base em 95 dos 97 doentes que completaram 6 meses de seguimento), tendo ocorrido além da morte neurológica já mencionada, um AVC isquémico num doente 173 dias após o procedimento. Na avaliação da *performance* do dispositivo, verificou-se uma taxa de sucesso de implante de 95,6% (108 implantações em 113 procedimentos tentados em 111 doentes), não tendo sido possível implantar o dispositivo em três doentes devido a presença de trombo intra-auricular (n=1) (que tinha sido considerado como um critério de exclusão do estudo), perfuração da veia femoral durante o acesso vascular (n=1) e tamponamento cardíaco após punção transeptal (n=1). O número de total de MAE no tempo de seguimento efetuado foi de 7 em 5 doentes (2 AVC, 1 cirurgia cardíaca urgente, 4 mortes cardíacas ou neurológicas). A mortalidade total foi de 5,4% (n=6), não tendo sido nenhuma das mortes considerada relacionada com o dispositivo. Os resultados deste estudo permitiram concluir que a oclusão do AAE com dispositivo PLAATO® é exequível e com risco aceitável, podendo ser considerado como uma alternativa à estratégia de anticoagulação com varfarina em doentes com contraindicação para ACO⁹⁴.

A descontinuação do dispositivo PLAATO® por parte da EV3, deu lugar a outro dispositivo de oclusão do AAE, baseado no mesmo princípio e que seria o precursor do estudo mais importante no que concerne à oclusão percutânea do AAE.

Este dispositivo denominado WATCHMAN® *Left atrial appendage closure device* (Atritech Inc., Plymouth, Minnesota, EUA), que será abordado de forma mais detalhada adiante, partilha com o PLAATO® algumas características, como os

ganchos de fixação e a estabilização por compressão, bem como a estrutura de nitinol e a membrana na face auricular.

A experiência clínica inicial com dispositivo WATCHMAN® foi reportada por *Sick et al* em 2007, descrevendo os resultados da implantação deste dispositivo em 75 doentes²⁵. Este estudo piloto tratava-se de um estudo multicêntrico, não randomizado e *open-label*, tendo como intuito, demonstrar a segurança e exequibilidade da técnica. Os critérios de inclusão foram definidos como presença documentada de FA não valvular crônica ou paroxística em doentes elegíveis para ACO com varfarina, com pontuação de CHADS₂ de pelo menos 1. O objetivo primário deste estudo piloto foi avaliar o sucesso de implantação do dispositivo e selagem do AAE, sendo a taxa de sucesso calculada como a percentagem de doentes com o dispositivo apropriadamente posicionado no AAE e selagem completa com ausência de fluxo peridispositivo ou fluxo mínimo (jato com largura < 3 mm por *Doppler* cor) avaliada por ETE aos 45 dias de seguimento, bem como a taxa de MAE definidos como morte de qualquer causa, AVC, embolismo sistêmico e hemorragia *major* requerendo tratamento invasivo ou transfusão sanguínea. A implantação foi conseguida em 66 dos 75 doentes recrutados, o que perfaz uma taxa de implante de 88%. As causas de não possibilidade de implantação prenderam-se essencialmente com anatomia desfavorável do AAE (n=7). A pontuação de CHADS₂ média nos doentes em que foi conseguido o implante foi de 1,8±1,1, indicando um risco moderado de AVC. No dia seguinte ao implante do dispositivo os doentes receberam alta hospitalar, salvo complicações, medicados com aspirina 81 a 100 mg/dia e varfarina em dose ajustada, com estratégia de descontinuação da ACO, aquando evidência de selagem do AAE por ETE, e manutenção da antiagregação em monoterapia. O esquema de seguimento compreendia ETE aos 45 dias e 6 meses e avaliação clínica anual até aos 5 anos após procedimento. No ETE aos 45 dias efetuado em 58 doentes, a taxa de selagem com oclusão completa foi de 93% (54 de 58). O tempo de seguimento médio foi de 24±11 meses, com 13 doentes a cumprirem tempo de seguimento superior a 4 anos, 20 doentes mais de 3 anos e 29 doentes mais de 2 anos. Registou-se a ocorrência de 3 derrames pericárdicos durante o procedimento sem necessidade de transfusão e 2 com necessidade de transfusão, relacionados com a punção transeptal. A varfarina foi descontinuada em 91,7% dos doentes aos 45 dias de seguimento, não tendo sido registados AVC ou embolias sistêmicas durante um período de seguimento médio de 24 meses. Verificaram-se 2 óbitos durante o período de estudo, não estando os mesmos relacionados com o dispositivo. Esta experiência inicial mostrou que, apesar de algumas complicações, a oclusão do AAE com WATCHMAN® é segura, e com baixa taxa de AVC apesar de descontinuação da ACO²⁵.

No entanto, a evidência fornecida por estes estudos revela-se parca, quer devido a não serem estudos randomizados comparados com terapêutica-padrão, quer devido ao pequeno número de doentes incluídos.

O ensaio clínico PROTECT AF (*The WATCHMAN[®] LAA Closure Technology for Embolic PROTECTion in Patients With Atrial Fibrillation*) veio, em parte, colmatar esta lacuna, definindo-se como um ponto de viragem na hipótese da oclusão do AAE como profilaxia da tromboembolismo em doentes com FA não valvular. Trata-se de um estudo prospetivo randomizado multicêntrico (59 centros na Europa e EUA), que visava avaliar a não inferioridade da oclusão do AAE relativamente à ACO com varfarina. O recrutamento decorreu entre Fevereiro de 2005 e Junho de 2008, tendo sido critérios de elegibilidade a presença documentada de FA paroxística, persistente ou crónica e CHADS₂ superior ou igual a 1. Doentes com contraindicação para ACO com varfarina ou outras comorbilidades com indicação formal para ACO, presença de trombos no AAE, *foramen* oval permeável com aneurisma septal e *shunt* direito-esquerdo, ateroma aórtico móvel ou doença carotídea sintomática foram excluídos do estudo. A randomização foi realizada após *screening* basal com alocação nos grupos de intervenção ou de controlo com rácio 2:1, com preferência do grupo de intervenção (Figura 11)

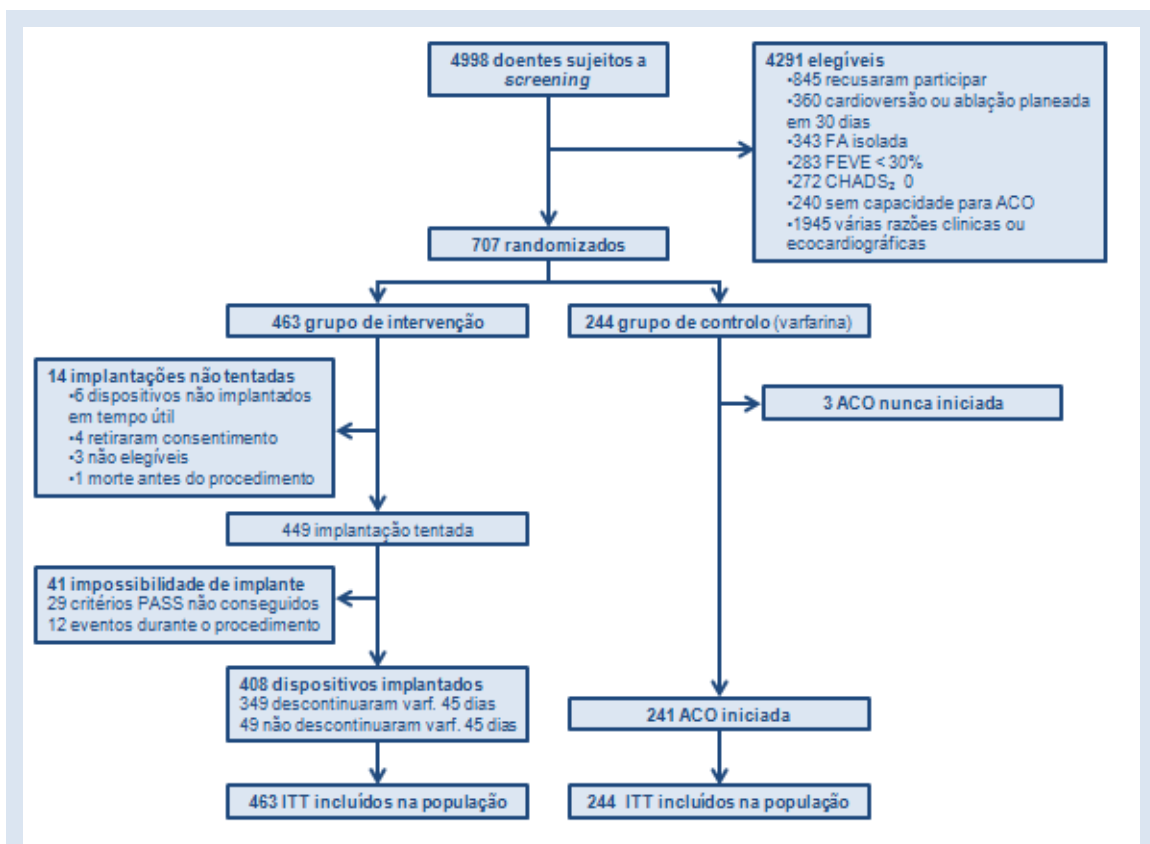


Figura 11 – Fluxograma PROTECT AF. Adaptado de: Holmes D, Reddy V, Turi Z, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374:534-542

Após implante do dispositivo, foi instituída terapêutica ACO com varfarina durante pelo menos 45 dias após os quais foi descontinuada (ou aquando da evidência de oclusão completa do AAE ou fluxo peri-dispositivo inferior a 5 mm de largura por *Doppler* cor), sendo substituída por antiagregação dupla com clopidogrel 75 mg/dia e aspirina 81 a 325 mg/dia até seis meses após procedimento, período a partir do qual foi descontinuado o clopidogrel ficando os doentes em monoterapia anti-agregante com aspirina *ad-eternum*. Os doentes do grupo de controlo receberam ACO com varfarina durante todo o estudo, com dose ajustada para INR de 2,0-3,0, sendo a monitorização da coagulação efetuada a cada duas semanas nos primeiros seis meses após randomização e mensalmente até ao final do estudo. Os momentos previstos de seguimento tiveram lugar aos 45 dias, 6, 9 e 12 meses e duas vezes por ano, após completar 1 ano a partir da data de intervenção. No grupo de intervenção foi realizado ETE de controlo aos 45 dias, 6 e 12 meses, com o objetivo de avaliar a estabilidade, posicionamento e presença de fluxo residual peri-dispositivo. Foi realizada avaliação neurológica específica aquando do *screening*, aos 12 e 24 meses ou aquando da ocorrência de qualquer evento neurológico. O objetivo primário deste ensaio clínico, como já referido anteriormente foi avaliar se a oclusão do AAE com dispositivo WATCHMAN[®] era não inferior à ACO com varfarina na prevenção de fenómenos tromboembólicos, utilizando para esse fim um *end-point* composto de eficácia que consistia na ocorrência de AVC (isquémico ou hemorrágico), morte cardiovascular ou inexplicada e embolismo sistémico e um *end-point* composto de segurança, consistindo na presença de hemorragia grave (ex. intracraniana ou gastrointestinal) ou complicações relacionadas com o procedimento (derrame pericárdico grave requerendo drenagem e/ou transfusão, embolização do dispositivo ou AVC relacionado com o procedimento). A taxa de eventos foi calculada como o número de eventos por 100 anos seguimento doente cifrando-se o tempo de seguimento médio nos 18±10 meses.

A taxa de sucesso de implante foi de 88% (408 em 463) nos doentes randomizados para intervenção, correspondendo a 91% (408 de 449), naqueles em que foi realmente tentada. Aos 45 dias de seguimento 86% (349 de 408) cumpriram os critérios de sucesso de intervenção sem fluxo peri-dispositivo ou fluxo residual, pelo que foi descontinuada a terapêutica anticoagulante. No grupo de controlo, os doentes apresentaram INR em valores terapêuticos durante 66% do tempo de estudo.

No *end-point* composto de eficácia, a taxa de eventos foi de 3,0 por 100 anos/doente no grupo de intervenção contra 4,9 no grupo de controlo. A probabilidade de não inferioridade da intervenção foi assim superior a 99,9%. Aos dois anos de seguimento, a taxa cumulativa de eventos no grupo de intervenção foi de 5,9% e de 8,3% no grupo

de controlo. Nos doentes que interromperam a ACO aos 45 dias, a taxa de eventos foi de 1,9% no grupo de intervenção e de 4,6% no grupo de controlo sob ACO. No entanto verificou-se uma taxa superior de AVC isquémico no grupo de intervenção, sendo a taxa de AVC hemorrágico superior no grupo de controlo.

Registaram-se 21 óbitos no grupo de intervenção (2 por AVC, 6 por causa desconhecida ou outras causas cardiovasculares e 15 de causas não cardíacas), não estando nenhum associado ao dispositivo de oclusão do AAE. No grupo de controlo registaram-se 18 óbitos (6 por AVC, 6 por causa desconhecida ou outras causas cardiovasculares e 6 por causa não cardíaca), o que se traduziu numa mortalidade cumulativa para o grupo de intervenção e para o grupo de controlo de 3,0% e 3,1% a 1 ano e de 5,9% e 9,1% a 2 anos, respetivamente. A taxa de eventos relacionada com a segurança, que caracteriza o *end-point* composto de segurança, foi superior no grupo de intervenção, destacando-se a ocorrência de 22 derrames pericárdicos severos (Tabela 7). No entanto, foi possível verificar que a taxa de complicações ao longo do estudo diminuiu no sentido inverso da experiência do operador, o que aponta que a curva de aprendizagem é em parte responsável pela diminuição da ocorrência de complicações relacionadas com o procedimento.

Tabela 7 – Eventos adversos major PROTECT AF. Adaptado de: Holmes D. Reddy V, Turi Z. et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374:534-542

	Intervenção (n=463)	Controlo (n=244)
Derrame pericárdico severo	22 (4,8%)	0
Hemorragia major	16 (3,5%)	10 (4,1%)
AVC isquémico relacionado com o procedimento	5 (1,1%)	0
Embolização do dispositivo	3 (0,6%)	0
AVC Hemorrágico	1 (0,2%)	6 (2,5%)
Outros	2 (0,4%)	0

O PROTECT AF permitiu concluir que a estratégia de oclusão percutânea do AAE é não inferior à ACO com varfarina no que toca a MAE (qualquer AVC, morte cardiovascular e embolismo sistémico) e que apesar da taxa de eventos adversos no capítulo da segurança ser superior no grupo de intervenção, estes não apresentaram consequências a longo prazo para o doente e a sua incidência diminuía com a curva de aprendizagem do operador⁸⁹. Este fenómeno foi corroborado pelo registo CAP (*Continued Access Registry*) que se seguiu ao PROTECT AF, seguindo a mesma estrutura de avaliação, e que demonstra que com o aumento do número de casos por operador, a taxa de complicações diminuiu, confirmando que a experiência é fulcral para a diminuição dos eventos relacionados com a segurança²⁶.

Apesar de uma animada discussão na comunidade médica acerca do fato da oclusão do AAE eliminar ou não a necessidade de ACO, particularmente na era dos NACO,

baseando-se na evidência de que os doentes que mais beneficiariam da oclusão do AAE são também os que apresentam um maior risco tromboembólico e que apenas a oclusão do AAE não conseguiria solucionar^{95,96}, os resultados do PROTECT AF projetaram a oclusão do AAE para um patamar elevado de hipótese terapêutica a considerar, o que conduziu a que as recomendações da ESC na gestão da FA, integrassem na revisão de 2012 a opção de oclusão do AAE, com a alegação de que apesar do conceito parecer razoável, a evidência de eficácia e segurança é correntemente insuficiente para recorrer a esta abordagem a outros doentes, além daqueles aos quais a ACO a longo termo está contraindicada, sendo atribuído à oclusão percutânea do AAE uma recomendação classe IIb/B¹⁶ (Tabela 8).

Tabela 8 – Recomendações Sociedade Europeia de Cardiologia para oclusão/excisão do AAE. Adaptado de: *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation [Internet]. European Heart Journal. 2012 [Cited 2012 Agt 30].*

Recomendações	Classe	Nível
Oclusão do AAE pode ser considerado em doentes com elevado risco de AVC e contraindicação para anticoagulação oral a longo termo	IIb	B
Exclusão cirúrgica do AAE pode ser considerada em doentes submetidos a cirurgia cardíaca	IIb	C

Classe – classe de recomendação, **Nível** – nível de evidência

AVC – Acidente vascular cerebral

3.6. Watchman®

O sistema de oclusão do AAE WATCHMAN® compreende um conjunto de 3 componentes, consistindo numa bainha ou cânula de acesso transeptal, um cateter ou sistema de entrega e um dispositivo implantável. Este sistema, e particularmente o dispositivo implantável, teve como precursor a tecnologia desenvolvida pela EV3 para o PLAATO®, daí que os dois dispositivos partilhem algumas semelhanças. O sistema desenvolvido pela *Atritech* foi desenhado de forma a facilitar a implantação do dispositivo via acesso venoso femoral com acesso ao AAE através de cateterização transeptal.

O dispositivo implantável consiste numa estrutura autoexpansível de nitinol, com ganchos de fixação, que visam melhorar a estabilidade do dispositivo, e uma membrana de poliéster permeável que cobre a sua face auricular, desenvolvida com o objetivo de facilitar a endotelização do mesmo²⁵ (Figura 12). De forma a poder abarcar o maior número possível de doentes, o dispositivo está disponível em diâmetros de 21, 24, 27, 30 e 33 mm, podendo por isso acomodar-se a diferentes anatomias do AAE²⁵. A seleção da dimensão do dispositivo deve ter em conta medições do *óstium* e profundidade do AAE efetuadas por ETE. Para correta avaliação, devem ser

adquiridas imagens em ângulos de 0°, 45°, 90° e 145°, ao nível da AE, com otimização para visualização do AAE. A dimensão do dispositivo selecionado para um determinado doente deve ultrapassar em 10 a 20% o diâmetro medido por ETE, de forma a permitir compressão suficiente do dispositivo para que este fique com posicionamento estável. A cânula para acesso transeptal, com diâmetro de 14Fr, está disponível em duas configurações com curva simples (90°) ou curva dupla permitindo, dependendo da anatomia do doente, melhor acesso e alinhamento com o AAE (Figura 13). Esta cânula serve também de condutor para o sistema de entrega do dispositivo²⁵.

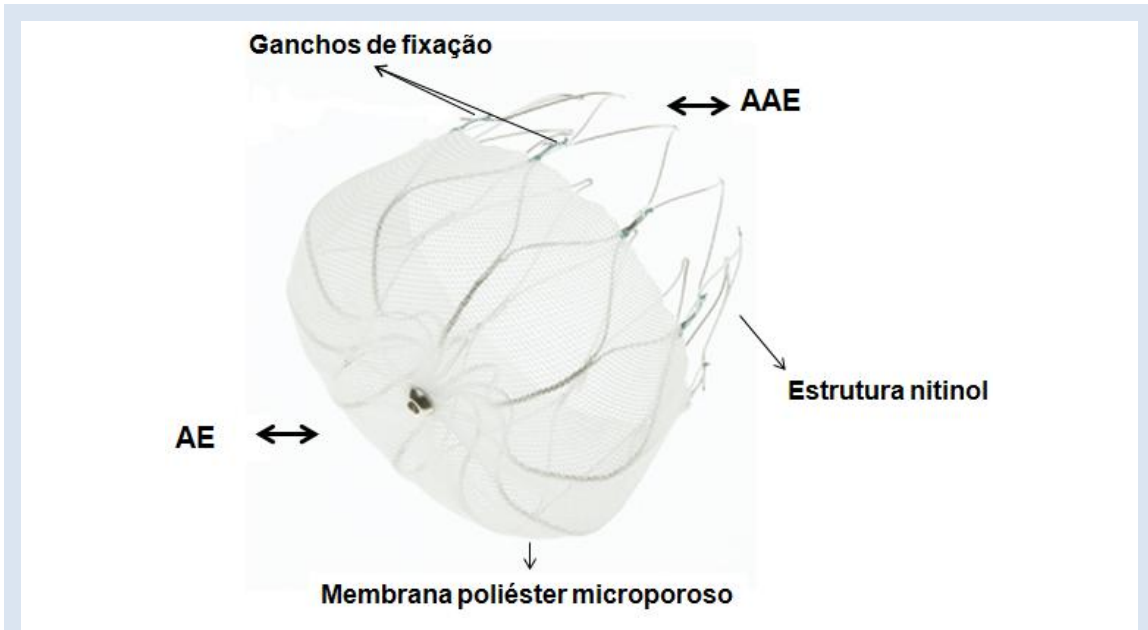


Figura 12 – Dispositivo de oclusão percutânea do AAE WATCHMAN® (Atritech Inc., Plymouth, Minnesota, EUA). Adaptado de: Sick PB, Schuler G, Hauptmann K. et al. Initial worldwide experience with the Watchman Left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1490-1495

AE – Aurícula Esquerda; AAE – Apêndice auricular esquerdo



Figura 13 – Cânulas de acesso transeptal com curva dupla e simples, para diferentes anatomias do AAE. Adaptado de: Sick PB, Schuler G, Hauptmann K. et al. Initial worldwide experience with the Watchman Left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1490-1495

O dispositivo implantável WATCHMAN[®], é aberto no AAE através da retração do sistema de entrega, podendo ser parcialmente recapturado e reaberto se posicionamento sub-ótimo, ou completamente recapturado para substituição por dispositivo de outra dimensão que melhor se adapte à anatomia do AAE do doente²⁵.

Uma vez que se trata de um procedimento moroso, e com utilização intensiva de ETE, deve ser realizado com o doente sob anestesia geral ou sedação profunda, de forma a melhorar o conforto do doente e a otimizar as condições de estabilidade do procedimento em si.

Antes de se proceder à libertação do dispositivo, devem ser avaliados e satisfeitos critérios de implante – critérios PASS (*Position, Anker, Size, Seal*). O posicionamento (*Position*) do dispositivo deve ser o mais co-axial possível com o eixo longitudinal do AAE, estando o dispositivo completamente expandido; a ancoragem (*Anker*) é testada através da aplicação de tração no sistema de entrega e avaliando a estabilidade e fixação do dispositivo no AAE; a dimensão do dispositivo (*Size*), refere-se à dimensão do dispositivo após implante, o que está associado à taxa de compressão, calculada através do rácio entre a dimensão do dispositivo depois de implantado/ dimensão real do dispositivo sendo a taxa de compressão ótima entre 80 a 92%; a selagem (*Seal*) é avaliada através da presença/ausência de fluxo peri-dispositivo visualizado por *Doppler* cor. Se estes critérios forma satisfeitos, é então seguro proceder à libertação do dispositivo, ficando o mesmo implantado no AAE.

3.7. Avaliação ecocardiográfica da função auricular

A avaliação ecocardiográfica da função auricular pode ser abordada sobre várias vertentes, estando descritas na bibliografia várias técnicas que, direta ou indiretamente, permitem a avaliação global da função auricular, bem como as suas componentes de reservatório, condução e bomba, de uma forma independente. Não é possível descurar no entanto a avaliação ventricular esquerda uma vez que a função auricular está intimamente relacionada com a função ventricular durante o ciclo cardíaco. As técnicas ecocardiográficas utilizadas neste estudo para avaliação da função auricular fornecem também informação relativamente à função ventricular. Foi também realizada avaliação do VE através da medição de parâmetros específicos como as dimensões diastólicas da parede posterior (PP) e septo interventricular (SIV) e dimensões sistólica e telediastólica ventriculares medidas em Modo M, que permitiram calcular a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) por método de

Teich e a fração de encurtamento ventricular, bem como o cálculo da massa ventricular e a avaliação da performance miocárdica por índice de *Tei*, avaliada por *Doppler* tecidual do anel mitral^{6,97,98,99,100,101}.

3.7.1. Avaliação volumétrica da função auricular

A avaliação da função auricular através da medição dos seus volumes é a técnica não invasiva mais convencional, tendo sido já amplamente validada, sendo mais precisa do que a medição linear dos eixos auriculares³⁸.

De forma a avaliar a função física da AE são medidos os volumes através do método de *Simpson* biplano em pontos determinados do ciclo cardíaco^{6,38,102,103,104,105}. Para medição, devem ser consideradas o bordo endocárdico auricular e a linha através do anel mitral. Quando visualizados, o AAE e as VP devem ser excluídos da medição¹⁰³ (Figura 14). Através dos valores obtidos nestas medições, é possível calcular parâmetros adicionais de avaliação da função (Tabela 9). Cada parâmetro medido e/ou calculado, tem relação com as fases componentes da função auricular^{38,104,106}.



Figura 14 – Medição do volume da AE por método de *Simpson* biplano via apical 2 câmaras. Notar que o volume máximo é medido em diástole antes da abertura da válvula mitral. O AAE, origens das VP e válvula mitral são excluídas da medição. Adaptado de: *Leung DY, Boyd A, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: Current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications, Am Heart J. 2008;156(6):1056-64*

Tabela 9 – Avaliação das fases da função auricular e cálculos relativos. Adaptado de: *Blume GG. Et al. Left Atrial Function: Physiology, Assessment, and Clinical Implications. European Journal of Echocardiography. 2011. 12.p 421-430*

Fase da função auricular	Parâmetros de análise	Fórmulas de cálculo
Função reservatório	Volume de ejeção total	$V_{\text{máx}} - V_{\text{min}}$
	Fração de ejeção total	$(V_{\text{máx}} - V_{\text{min}})/V_{\text{máx}}$
Função de condução	Volume de ejeção passiva	$V_{\text{máx}} - V_{\text{pre A}}$
	Fração de ejeção passiva	$(V_{\text{máx}} - V_{\text{pre A}})/V_{\text{máx}}$
Função de bomba	Volume de ejeção ativa	$V_{\text{pre A}} - V_{\text{min}}$
	Fração de ejeção ativa	$(V_{\text{pre A}} - V_{\text{min}})/V_{\text{pre A}}$

V_{máx} – volume máximo; *V_{min}* – volume mínimo; *V_{pre A}* – volume pré-contração auricular

Para comparação destes volumes em estudos experimentais ou observacionais, os mesmos devem ser indexados à área de superfície corporal do indivíduo³⁸. Sendo o método de avaliação mais convencional, consegue refletir alterações da função auricular quando afetada por patologias. No entanto, pode apresentar algumas limitações, estando descritas na bibliografia séries onde se verificou subestimação dos volumes auriculares quando medidos por ETT, comparativamente aos medidos nos mesmos indivíduos por RM ou TC¹⁰⁶.

3.7.2. Avaliação da função auricular por estudo de *Doppler* pulsado

A utilização do *Doppler* pulsado na avaliação das velocidades do fluxo transmitral e das VP pode também ser usado na avaliação da função auricular, com bons resultados, além da sua utilização convencional na avaliação da função diastólica e pressões de enchimento ventricular¹⁰⁵.

3.7.2.1. Fluxo transmitral

O fluxo transmitral é um fluxo bifásico formado por dois picos de velocidades diastólicas. O primeiro pico, a onda E, mostra a velocidade de pico na protodiástole e durante a fase de enchimento rápido e passivo do VE que ocorre imediatamente após a abertura da válvula mitral. O segundo pico, a onda A, é telediastólico e corresponde ao aumento da velocidade de fluxo transmitral provocado pela contração da AE⁹⁷.

Apesar da onda E refletir o enchimento ventricular e ser um bom indicador da função diastólica do VE, apenas é um indicador indireto da função condução da AE. Na avaliação da função auricular por esta técnica, as atenções centram-se na onda A e seu integral velocidade-tempo (IVT)^{97,105}. A velocidade de pico da onda A é comumente usada como método de avaliação da função mecânica contrátil da AE, na ausência de FA^{38,107}.

No entanto, a velocidade de pico da onda A é influenciada pela frequência cardíaca e pelas condições de enchimento auricular de acordo com o princípio de *Frank-Starling*.

3.7.2.2. Fluxo das VP

O padrão de fluxo das VP é determinado simultaneamente pelo fluxo transmitral e função auricular esquerda^{97,102}. Considerando que o fluxo transmitral pode ser influenciado pelo relaxamento e enchimento ventricular, o fluxo das VP está fortemente associado à função diastólica ventricular esquerda¹⁰².

No entanto, a análise das velocidades de fluxo das VP fornece informação importante acerca do comportamento mecânico da AE^{37,106}.

A curva das velocidades de fluxo das VP é composta por três picos ou deflexões, sendo dois positivos e um negativo, que se correlacionam com cada uma das fases da função auricular^{37,97,102,105}. A primeira deflexão positiva, a onda S, ocorre na fase sistólica do ciclo cardíaco, sendo a sua magnitude indicadora da função de reservatório auricular, estando fortemente correlacionado com o volume de reserva auricular medido usando o diagrama de pressão-volume^{37,102,106}. Em patologias de carácter restritivo, pode ocorrer uma diminuição da velocidade de pico da onda S, indicador de compromisso da função de reservatório. A segunda deflexão positiva correspondente à onda D, ocorre durante o relaxamento ventricular, imediatamente após a abertura da válvula mitral¹⁰². Este fluxo pulmonar anterógrado acontece como resultado do decréscimo rápido da pressão intra-auricular que acompanha o enchimento inicial rápido do VE, sendo por isso um índice de avaliação da função de condução da AE^{37,102,105}. Fatores que atenuem o enchimento ventricular tais como a disfunção diastólica ventricular podem provocar redução da velocidade da onda D, revelando severa afeção da função de condução auricular.

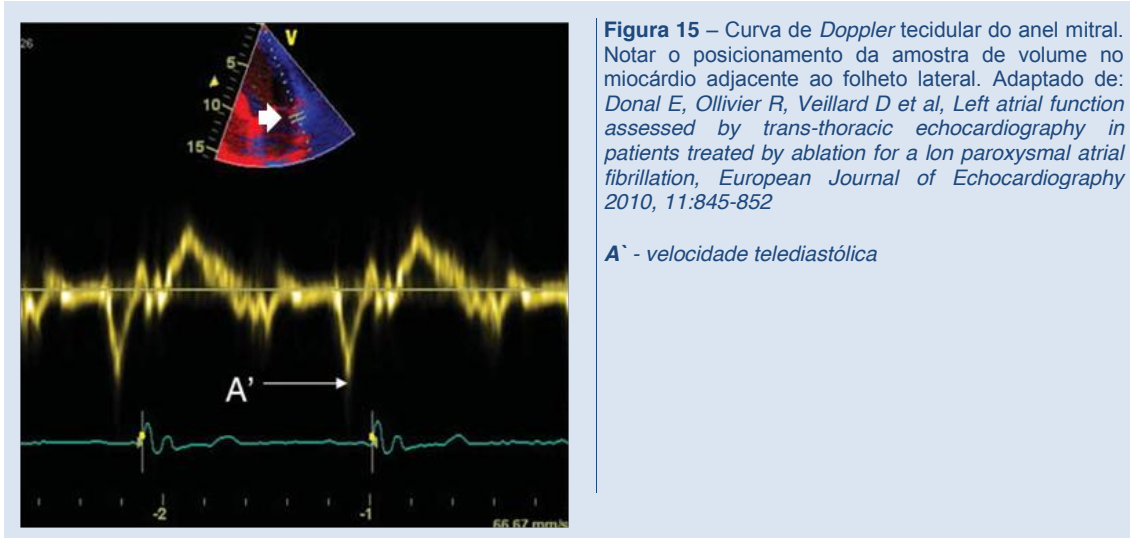
A onda negativa do fluxo das VP, a onda A, representa a função de bomba auricular, enviando um fluxo de sangue retrogradamente para as VP durante a contração auricular^{37,97,102,105}.

Através da magnitude desta onda é possível avaliar a *performance* contrátil da AE. É importante notar no entanto que o padrão da curva da velocidade de fluxo das VP tem demonstrado ser altamente dependente da otimização do alinhamento do feixe de ultrassons com o fluxo, das condições de enchimento e capacidade contrátil auricular, e da função ventricular esquerda pelo que as conclusões acerca de alterações da função auricular usando apenas este método acusam alguma imprecisão e requerem interpretação dentro das restrições das potenciais limitações³⁷.

3.7.3. Avaliação da função auricular por *Doppler* tecidual do anel mitral

A imagem de *Doppler* tecidual (IDT) é uma ferramenta ecocardiográfica robusta e reprodutível que permite uma avaliação quantitativa da função regional e global de eventos miocárdicos, bem como o seu *timing* de ocorrência, através da caracterização das baixas velocidades da parede miocárdica usando uma elevada frequência de amostragem^{33,108}. As curvas de velocidade recolhidas por este método, refletem o deslocamento do anel mitral em relação ao ápex ventricular durante o ciclo cardíaco, sendo o perfil da curva de IDT do anel mitral composto por 3 deflexões importantes: a velocidade de pico sistólico ou onda s`, a velocidade de pico protodiastólico ou onda e`

e a velocidade de pico telediastólico ou onda a' estando esta associada à contração auricular^{38,107,108,109,110,111} (Figura 15).



Apesar do IDT do anel mitral ser um bom indicador da função sistólica ventricular, reveste-se também de alguma importância na avaliação da função auricular^{38,107,108}. Vários estudos demonstraram que a velocidade miocárdica do pico a' ao nível do anel mitral pode ser usada com segurança como um marcador da função contrátil auricular, com uma forte correlação com a energia cinética de contração da AE, estando esta velocidade diminuída em estados patológicos associados a disfunção auricular¹⁰⁷. No entanto, a avaliação da onda a' do DTI do anel mitral apenas fornece informação acerca da função auricular esquerda global, não permitindo avaliação regional da função da AE³⁸.

3.7.4. Avaliação da função auricular por *speckle tracking*

A avaliação da deformação miocárdica usando as velocidades do IDT é amplamente afetada pelas estruturas adjacentes e pela angulação do feixe de ultrassons³⁸.

A análise por *speckle tracking* é uma nova técnica de avaliação de imagem ecocardiográfica bidimensional que permite a avaliação da deformação miocárdica durante o ciclo cardíaco expressa por unidades não dimensionadas, não estando dependente do perfeito alinhamento do feixe de ultrassons^{38,112}.

Esta técnica de análise utiliza o seguimento do padrão de *speckle* (unidades acústicas de tecido miocárdico) *frame-by-frame*, usando uma abordagem estatística baseada na detecção do movimento dos *speckles* durante o ciclo cardíaco, assumindo-se que a alteração da posição dos *speckles* representa a deformação do miocárdio¹¹³.

Para caracterização da função auricular por *speckle tracking* devem ser adquiridas imagens ecocardiográficas por via apical 2 e 4 câmaras, usando imagem

bidimensional convencional em escala de cinzentos^{112,113,114}. Esta análise é realizada *off-line* em pós-processamento, pelo que deve ser dada particular atenção à otimização da escala de cinzentos, de forma a permitir o delineamento preciso do tecido miocárdico¹¹³.

Após delineamento do bordo endocárdico auricular, o *software* de análise gera uma curva de *strain* e *strain rate* para cada um dos segmentos analisados¹¹³. O *strain* define-se como a deformação de um objeto quando sujeito a determinada pressão ou carga, portanto, a nível miocárdico, quando existe encurtamento miocárdico será verificado um valor de deformação negativo, expresso em valores percentuais de deformação. O *strain rate*, representa a velocidade com que essa deformação ocorre ao longo do ciclo cardíaco. Sendo uma medição instantânea, corresponde à deformação ou *strain* por unidade de tempo, sendo expressa por s^{-1} ^{6,112,113}. Uma vez obtidas as curvas de *strain* e *strain rate*, são efetuadas medições nos pontos de interesse. Neste caso, são medidos os valores referentes à sístole auricular ou telediástole ventricular, o pico sistólico e o pico protodiastólico^{112,113,114,115}.

A medição na curva de *strain* do pico sistólico e protodiastólico são indicadores da função de reservatório e de condução da auricular, enquanto o pico telediastólico representa a função de bomba da AE^{114,116} (Figura 16)

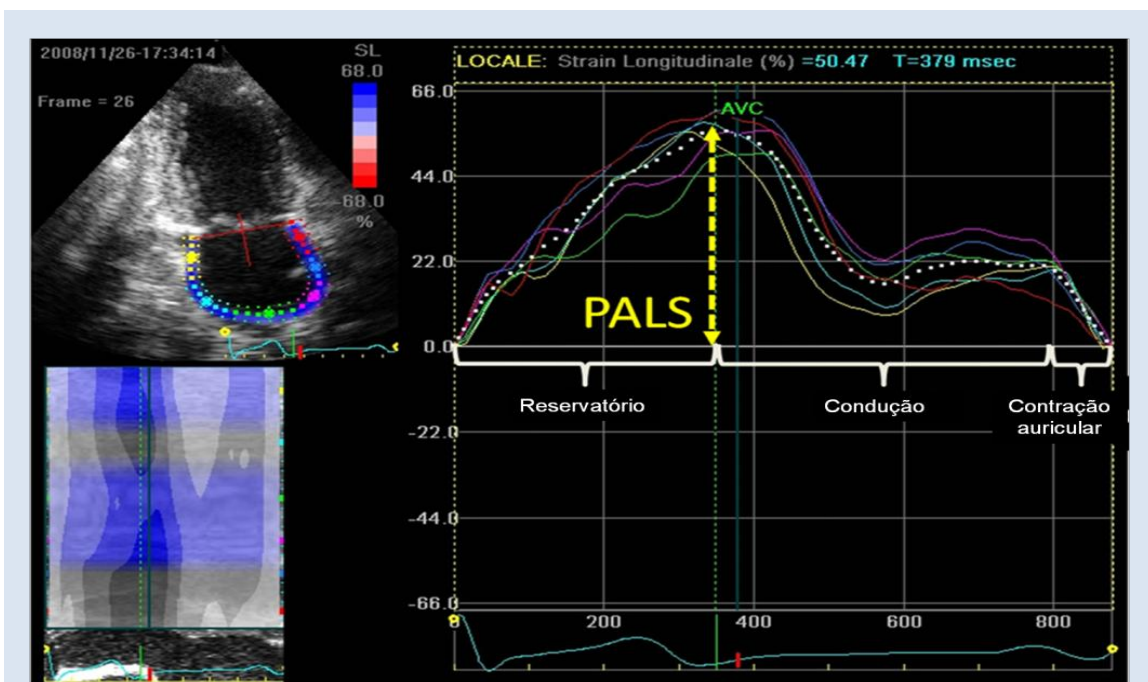


Figura 16 – Medição do *strain* longitudinal auricular em via apical 2 câmaras.. Adaptado de: Cameli M, Lisi M, Mondillo S et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular Ultrasound* 2010; 8:14

AVC – encerramento válvula aórtica

Considerando as limitações das técnicas clássicas de análise da função auricular, a avaliação do *strain* e *strain rate* auricular por *speckle tracking* pode representar um técnica relativamente rápida, eficaz e reprodutível para explorar a função auricular¹¹⁵.

3.7.5. Outros parâmetros de avaliação ecocardiográfica da função da AE

No decurso deste estudo, foram também calculados e estudados outros índices não convencionais de avaliação da função auricular, sendo eles a energia cinética auricular e a *compliance* auricular.

A energia cinética auricular traduz a energia produzida pela contração auricular e apresenta excelente correlação com o índice de trabalho auricular¹¹⁷. Pode ser obtida de forma não invasiva através da fórmula $0,5 \times V_{ej\ act} \times \rho \times V^2$, onde $V_{ej\ act}$ representa o volume de ejeção ativo auricular, ρ corresponde à constante de densidade do sangue ($1,06\text{ g/cm}^3$) e V a velocidade de pico da onda A do fluxo transmitral avaliada por *Doppler* pulsado^{38,117}. Apesar de ainda não ter sido descrita utilização clínica para este parâmetro, tem sido utilizado em investigação como forma de avaliação da *performance* auricular^{38,117,118}.

A *compliance* auricular ou índice de expansão auricular traduz a capacidade de distensão elástica auricular e é um importante determinante do enchimento diastólico ventricular esquerdo e função auricular, correlacionado com a função de reservatório¹⁰⁵.

4. Metodologia

4.1. Abordagem metodológica e desenho de estudo

O presente estudo tem uma abordagem metodológica do tipo quantitativo dedutivo, com desenho de estudo de tipologia verdadeiro experimental, com grupo de teste ou experimental e grupo de controlo.

4.2. População e amostra

A população deste estudo foi constituída por 10 modelos de suíno comum (*sus domesticus*) que foram divididos, através de amostragem aleatória simples (por sorteio) em dois grupos com 5 modelos – o Ge e o Gc. Foram excluídos da análise final os modelos que apresentassem critérios de disfunção cardíaca moderada a grave de qualquer tipo, na avaliação inicial.

4.3. Dimensões e categorias de estudo

Foram definidas para este estudo duas dimensões principais, que conduziram à divisão do mesmo em 4 categorias. Assim, podemos considerar dimensões do estudo:

- ✓ Efeito da oclusão do AAE na função cardíaca global e especificamente na função auricular esquerda
- ✓ Efeito sistémico da oclusão do AAE

No que toca às categorias do estudo, estas podem ser descritas como:

- ✓ Avaliação biométrica
- ✓ Avaliação de parâmetros fisiológicos
- ✓ Avaliação ecocardiográfica
 - Estudo ecocardiográfico bidimensional e Modo M da AE e VE
 - Estudo *Doppler* pulsado de fluxo transmitral e VP
 - Estudo IDT do anel mitral
 - Estudo da deformação longitudinal auricular por *speckle tracking*
- ✓ Avaliação analítica

- Análise eletrolítica
- Análise endócrina
- Análise bioquímica

O dimensionamento e categorização do estudo, deu origem a várias variáveis a serem analisadas. Para melhor percepção das mesmas, estas encontram-se referidas junto da descrição das categorias específicas.

4.4. Fase experimental

Para avaliar o efeito da oclusão do AAE, cada modelo foi avaliado em 4 momentos: momento basal (MB), e seguimentos aos 10 (S10 d), 45 (S45 d) e 90 dias (S90 d)(final da fase experimental). A avaliação do modelo foi realizada através de avaliação biométrica, avaliação de parâmetro fisiológicos, avaliação ecocardiográfica e avaliação analítica. Os procedimentos realizados foram iguais em ambos os grupos, com exceção da não oclusão do AAE no Gc (Tabela 10).

Tabela 10 – Procedimentos realizados durante a fase experimental, divididos por momento de contato

Momento de contato	Procedimentos
Basal	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação biométrica • Avaliação de parâmetros fisiológicos • Avaliação ecocardiográfica • Procedimento invasivo <ul style="list-style-type: none"> ✓ Grupo experimental – oclusão do AAE ✓ Grupo de controlo – colheita de amostras intracardíacas • Avaliação analítica
Seguimento a 10 dias	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação biométrica • Avaliação de parâmetros fisiológicos • Avaliação analítica
Seguimento a 45 dias	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação biométrica • Avaliação de parâmetros fisiológicos • Avaliação analítica
Seguimento a 90 dias	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação biométrica • Avaliação de parâmetros fisiológicos • Avaliação ecocardiográfica • Avaliação analítica • Sacrifício do modelo

4.4.1. Avaliação biométrica

A avaliação biométrica foi realizada como parte da preparação dos modelos para os restantes procedimentos (Apêndice 1). Os dados colhidos durante a avaliação

biométrica foram o peso do modelo, obtido por balança de suspensão UCM 100 (*Baxtran/Giropés, Girona, Espanha*) e o comprimento (fita métrica comum), tendo como referência anatômica a linha dorsal imaginária longitudinal entre a ponta do focinho e a inserção da cauda. Com base nos valores colhidos foram calculados o índice de massa corporal (IMC) ($IMC = \text{massa (Kg)} / (\text{comprimento (cm)} \times \text{comprimento})$), e a área de superfície corporal (ASC) ($ASC(m^2) = \sqrt{(\text{massa (kg)} \times \text{comprimento (m)} / 3600)$) (Tabela 11). A avaliação biométrica foi realizada no MB, S10 d, S45 d e S90 d.

Tabela 11 – Variáveis de avaliação biométrica

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“Peso”	Peso do modelo (Kg)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Comprimento”	Comprimento do modelo (m)	Quantitativa	Métrica	Continua
“IMC”	Índice de massa corporal	Quantitativa	Métrica	Continua
“ASC”	Área de superfície corporal (m ²)	Quantitativa	Métrica	Continua

4.4.2. Avaliação de parâmetros fisiológicos

A avaliação de parâmetros fisiológicos, tal como a avaliação biométrica foi realizada como parte da preparação dos modelos para os restantes procedimentos, tendo sido efetuada em todos os momentos de contacto.

Foram considerados como parâmetros fisiológicos a FC e a PA. A FC foi definida através da média de 5 registos consecutivos, com intervalos de um minuto entre registos, com equipamento de monitorização *Propaq 100 Series (Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY USA)*. A PA, sistólica e diastólica, foi avaliada por método não invasivo, através da média de 3 medições consecutivas, com intervalos de um minuto entre avaliações, com equipamento *Argus VCM (Schiller AG, Baar, Switzerland)*. Com os valores de pressão obtidos foi calculada a pressão arterial média ($(2 \times \text{pressão arterial diastólica} + \text{pressão arterial sistólica}) / 3$) (Tabela 12).

Tabela 12 – Variáveis de parâmetros fisiológicos

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“FC”	Frequência cardíaca (bpm)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PAS”	Pressão arterial sistólica (mmHg)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PAD”	Pressão arterial diastólica (mmHg)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PAM”	Pressão arterial média (mmHg)	Quantitativa	Métrica	Continua

4.4.3. Avaliação ecocardiográfica

A avaliação por ETT foi realizada no MB e no S90 d, seguindo sempre o mesmo protocolo de aquisição ecocardiográfico (Apêndice 2).

Todos os estudos ecocardiográficos foram realizados com equipamento *Vivid i*[®] (GE Medical Systems, Buckinghamshire, Reino Unido), e pelo mesmo operador, utilizando sonda multifrequência (1,75 – 3,5 MHz), com aquisição mínima de *cineloops* de 3 ciclos cardíacos em modo bidimensional na via paraesternal eixo longo e via apical 4 câmaras, com *frame rate* superior a 60 Hz/s. O armazenamento da imagem digital foi realizado em formato *raw data* para posterior análise *off-line* em *software* EchoPAC[®] (GE Medical Systems, Buckinghamshire, Reino Unido). Foi realizado estudo bidimensional da AE e Modo M do VE, *Doppler* pulsado do fluxo transmitral e VP, IDT do anel mitral e estudo da deformação longitudinal auricular por *speckle tracking*.

Todas as medições foram efetuadas de acordo com as recomendações da *European Association of Echocardiography / American Society of Echocardiography*^{119,120} sendo as medições de volumes, diâmetros e áreas indexadas à área de superfície corporal.

4.4.4.1. Avaliação ventricular esquerda

A avaliação ventricular foi efetuada através de medições em Modo M do SIV em diástole, PP em diástole e dimensões telediastólica (VETD) e telesistólica (VETS) do VE em via paraesternal longo eixo, tendo sido estimada a FEVE por método de *Teich*, e calculada a fração de encurtamento e massa ventricular (Tabela 13).

Tabela 13 – Variáveis de avaliação do VE em Modo M

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“Septo IV”	Dimensão septo interventricular (mm/m ²)	Quantitativa	Métrica	Continua
“VE dias”	Dimensão telediastólica VE (mm/m ²)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Parede P”	Dimensão parede posterior VE (mm/m ²)	Quantitativa	Métrica	Continua
“VE sist”	Dimensão telesistólica VE (mm/m ²)	Quantitativa	Métrica	Continua
“FEVE”	Fração ejeção VE avaliada pelo método de <i>Teich</i> (%)	Quantitativa	Métrica	Continua
“F enc”	Fração de encurtamento VE (%)	Quantitativa	Métrica	Continua
“I TEI”	Índice de <i>Tei</i> , índice de <i>performance</i> miocárdica	Quantitativa	Métrica	Continua
“Massa”	Massa VE (g/m ²)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Septo IV”	Dimensão septo interventricular (mm/m ²)	Quantitativa	Métrica	Continua

4.4.4.2 Avaliação convencional da função auricular esquerda

Para avaliação convencional da função auricular esquerda foram medidas através do método de *Simpson* em via apical 4 câmaras, a área e o volume máximo (de acordo com o final da onda T do ECG de superfície), a área e volume mínimo (de acordo com o QRS do ECG de superfície) e o volume pré-contracção (de acordo com o início da onda P do ECG de superfície). Com os valores medidos foi calculado o volume e

fração de ejeção auricular total (volume máximo – volume mínimo; (volume máximo – volume mínimo) / volume máximo x 100)); o volume e fração de ejeção auricular passiva (volume máximo – volume pré-contracção; (volume máximo – volume pré-contracção) / volume máximo x 100)) e o volume e fração de ejeção auricular ativo (volume pré-contracção – volume mínimo; (volume pré-contracção – volume mínimo) / volume pré-contracção x 100)).

Foi também calculada a *compliance* auricular ((volume de ejeção total/volume mínimo) x 100) e a energia cinética de contracção ($1/2 \times \text{volume ejeção ativo} \times \rho \times V^2$, onde ρ é a constante de densidade do sangue ($1,06 \text{ g.cm}^{-3}$) e V a velocidade da onda A do fluxo transmitral (Tabela 14).

Tabela 14 – Variáveis de avaliação convencional da função auricular esquerda

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“A máx”	Área auricular máxima (cm^2/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“A min”	Área auricular mínima (cm^2/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“V máx”	Volume auricular máximo (cm^3/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“V pre A”	Volume auricular pré-contracção (cm^3/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“V min”	Volume auricular mínimo (cm^3/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“V ej Total”	Volume de ejeção auricular total (cm^3/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“V ej Pass”	Volume de ejeção auricular passivo (cm^3/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“V ej Ativa”	Volume de ejeção auricular ativo (cm^3/m^2)	Quantitativa	Métrica	Continua
“F ej Total”	Fração de ejeção auricular total (%)	Quantitativa	Métrica	Continua
“F ej Pass”	Fração de ejeção auricular passiva (%)	Quantitativa	Métrica	Continua
“F ej Ativa”	Fração de ejeção auricular ativa (%)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Compliance”	<i>Compliance</i> auricular (%)	Quantitativa	Métrica	Continua
“E cinética”	Energia cinética de contracção ($\text{Kdynes.cm}/\text{m}^2$)	Quantitativa	Métrica	Continua

4.4.4.3. Avaliação fluxo transmitral e fluxo de VP por *Doppler* pulsado

A avaliação do fluxo transmitral e do fluxo das VP por *Doppler* pulsado foi realizada via apical 4 câmaras. Para avaliação do fluxo transmitral, a amostra de *Doppler* foi colocada na extremidade dos folhetos mitrais e foram medidas a velocidade de pico protodiastólico transmitral E_m , e a velocidade de pico telediastólico transmitral A_m . Com base nestas medições foi calculada a relação E_m/A_m . Foi também medido o IVT das ondas E_m e A_m , bem como o tempo de desaceleração da onda E_m e o tempo de semipressão (Tabela 15).

O fluxo das VP foi obtido posicionando a amostra 0,5 a 1 cm dentro da veia pulmonar superior direita, com alinhamento do feixe o mais paralelo possível ao eixo longo do fluxo. Foram medidas as velocidades de pico durante a sístole e diástole ventricular, bem como a velocidade de pico retrógrada durante a contracção auricular, expressas respetivamente com S_p , D_p e A_p . O rácio entre o componente sistólico e diastólico da onda de fluxo foi definido como o rácio S_p/D_p (Tabela 16).

Tabela 15 – Variáveis de avaliação *Doppler* pulsado do fluxo transmitral

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“Onda Em”	Velocidade de pico protodiastólico transmitral (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Onda Am”	Velocidade de pico telediastólico transmitral (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Em/Am”	Rácio E/A	Quantitativa	Métrica	Continua
“IVT Em”	Integral velocidade/tempo da onda E mitral	Quantitativa	Métrica	Continua
“IVT Am”	Integral velocidade/tempo da onda A mitral	Quantitativa	Métrica	Continua
“T desac”	Tempo de desaceleração da onda E mitral (ms)	Quantitativa	Métrica	Continua
“T s-pre”	Tempo de semipressão (ms)	Quantitativa	Métrica	Continua

Tabela 16 – Variáveis de avaliação *Doppler* pulsado do fluxo pulmonar

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“Onda Sp”	Velocidade de pico sistólico pulmonar (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Onda Dp”	Velocidade de pico telediastólico pulmonar (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Onda Ap”	Velocidade de pico retrograda pulmonar (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Sp/Dp”	Rácio S/D	Quantitativa	Métrica	Continua

4.4.4.4. Avaliação do anel mitral por *Doppler* tecidual

A avaliação por *Doppler* tecidual do anel mitral foi obtida via apical 4 câmaras, tendo sido a amostra colocada no miocárdio ventricular imediatamente adjacente ao anel mitral nos seus folhetos lateral e septal, com aumento de ganhos de forma a minimizar o “ruído” de fundo e permitir um sinal tecidual claro.

Em cada folheto foram medidas as velocidades de pico sistólico, s' ; pico protodiastólico, e' e pico telediastólico a' , tendo sido efetuada a média dos valores obtidos em cada folheto para caracterização do anel mitral. Foi também calculado o rácio Em/e' (Tabela 17).

Tabela 17 – Variáveis de avaliação IDT do anel mitral

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“Onda s' ”	Velocidade média do pico sistólico do anel mitral (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Onda e' ”	Velocidade média do pico protodiastólico do anel mitral (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Onda a' ”	Velocidade média do pico telediastólico do anel mitral (cm/s)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Em/ e' ”	Rácio Em/e'	Quantitativa	Métrica	Continua

4.4.4.5. Avaliação da deformação longitudinal auricular por *speckle tracking*

A análise da deformação longitudinal auricular por *speckle tracking* foi realizada através das imagens ecocardiográficas colhidas via apical 4 câmaras, usando imagem bidimensional convencional, tendo sido considerado para análise o ciclo com melhor qualidade de imagem de cada *cineloop* gravado.

Para análise da deformação auricular foi utilizado um sistema semiautomático de *tracking* do miocárdio, com demarcação manual do bordo endocárdico auricular na fase de menor volume, e ajustamento para a região de interesse. Segmentos nos

quais a qualidade do *tracking* foi considerada inadequada simultaneamente pelo operador e pelo sistema de análise automático, apesar de ajuste manual adequado, foram excluídos da análise. Em cada modelo foram analisadas a parede lateral e septal, cada uma dividida em 3 segmentos (basal, médio e teto da aurícula). Em cada um dos segmentos foram medidos na curva de *strain* o pico P (pico *strain* longitudinal auricular na protodiástole ventricular), o pico S (pico *strain* longitudinal auricular na sístole ventricular) e o pico G (pico *strain* longitudinal auricular na telediástole, tendo como referência o início da onda P do ECG de superfície). Foi também medido o tempo de até ao pico S.

Na curva de *strain rate*, foram medidos o pico E (pico *strain rate* auricular na protodiástole ventricular), o pico S (pico *strain rate* auricular na sístole ventricular) e o pico A (pico *strain rate* auricular na telediástole, tendo como referência o início da onda P do ECG de superfície).

Através dos valores registados nestas medições, foram calculados o *strain* e *strain rate* da parede lateral e da parede septal, o *strain* e *strain rate* dos segmentos basais, médios e apicais e o *strain* e *strain rate* global auricular (Tabela 18 e 19).

4.5. Avaliação analítica

Foi realizada avaliação analíticas dos modelos no MB e nos S10 d, S45d e S90 d. A avaliação analítica compreende a análise química de parâmetros bioquímicos, eletrolíticos e endócrinos em amostras biológicas (sangue e urina) recolhidas durante a fase experimental. As amostras sanguíneas foram recolhidas em sangue venoso periférico (veia femoral) e nas câmaras cardíacas (AD, AE e AAE) por cateterização, e as amostras de urina colhidas diretamente da bexiga, através de algaliação. No MB e no seguimento S90 d foram colhidas amostras de sangue periférico e intracavitário, enquanto no S10 d e S45 d, foram colhidas amostras sanguíneas apenas de sangue venoso periférico.

As amostras biológicas foram colhidas em dois momentos, em cada procedimento invasivo: em momento basal, sem manipulação prévias dos modelos e 30 minutos após administração de 200 ml em bólus de Cloreto de Sódio (NaCl) hipertónico 20% (*BBraun, Melsungen, Alemanha*), seguido de perfusão rápida de 1000 ml de NaCl 0,9% *Fleboflex® (Grifolds, Barcelona, Espanha)* a correr em 5 minutos por via venosa central. Nestas amostras foram analisados os parâmetros expressos na Tabela 20.

As técnicas laboratoriais utilizadas para doseamento de cada parâmetro analítico e os valores de referência para cada parâmetro analisado estão expressas no apêndice 3.

Tabela 18 – Variáveis de avaliação da função auricular por *speckle tracking – strain*

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“SLA _{pd} segmento basal parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento basal parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} segmento médio parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento médio parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} segmento teto parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento teto parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} segmento basal parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento basal parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} segmento médio parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento médio parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} segmento teto parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento teto parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{pd} Total”	<i>Strain</i> longitudinal auricular protodiastólico total	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs segmento basal parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico segmento basal parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs segmento médio parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico segmento médio parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs segmento teto parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico segmento teto parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs segmento basal parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico segmento basal parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs segmento médio parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico segmento médio parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs segmento teto parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico segmento teto parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLAs Total”	<i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico total	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} segmento basal parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico segmento basal parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} segmento médio parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico segmento médio parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} segmento teto parede septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico segmento teto parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} segmento basal parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico segmento basal parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} segmento médio parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico segmento médio parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} segmento teto parede lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico segmento teto parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _{td} Total”	<i>Strain</i> longitudinal auricular telediastólico total	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _g septal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular global parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _g lateral”	<i>Strain</i> longitudinal auricular global parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _g seg basal”	<i>Strain</i> longitudinal auricular global segmentos basais	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _g seg médio”	<i>Strain</i> longitudinal auricular global segmentos médios	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA _g teto auric”	<i>Strain</i> longitudinal auricular global teto da auricular	Quantitativa	Métrica	Continua
“SLA Global”	<i>Strain</i> longitudinal auricular global total	Quantitativa	Métrica	Continua
“Tempo SLAs”	Tempo para <i>Strain</i> longitudinal auricular sistólico total	Quantitativa	Métrica	Continua

Tabela 19 - Variáveis de avaliação da função auricular por *speckle tracking* – *strain rate*

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“SRLApd segmento basal parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento basal parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd segmento médio parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento médio parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd segmento teto parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento teto parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd segmento basal parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento basal parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd segmento médio parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento médio parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd segmento teto parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico segmento teto parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLApd Total”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular protodiastólico total	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs segmento basal parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico segmento basal parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs segmento médio parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico segmento médio parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs segmento teto parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico segmento teto parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs segmento basal parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico segmento basal parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs segmento médio parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico segmento médio parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs segmento teto parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico segmento teto parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAs Total”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular sistólico total	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd segmento basal parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico segmento basal parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd segmento médio parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico segmento médio parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd segmento teto parede septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico segmento teto parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd segmento basal parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico segmento basal parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd segmento médio parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico segmento médio parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd segmento teto parede lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico segmento teto parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAtd Total”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular telediastólico total	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAg septal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular global parede septal	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAg lateral”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular global parede lateral	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAg seg basal”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular global segmentos basais	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAg seg médio”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular global segmentos médios	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLAg teto auric”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular global teto da auricular	Quantitativa	Métrica	Continua
“SRLA Global”	<i>Strain rate</i> longitudinal auricular global total	Quantitativa	Métrica	Continua

Tabela 20 – Variáveis de avaliação analítica

Variável	Descrição	Qualificação	Escala	Definição
“Ureia”	Ureia avaliada em sangue periférico, basal (mg/dl)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Creatinina”	Creatinina avaliada em sangue periférico, basal (mg/dl)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Ureia/ Creatinina”	Rácio Ureia/Creatinina	Quantitativa	Métrica	Continua
“Renina”	Renina avaliada em sangue periférico, basal (pg/ml)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Aldosterona”	Aldosterona avaliada em sangue periférico, basal (ng/dl)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Cistatina C”	Cistatina C avaliada em sangue periférico, basal (mg/l)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Triglicéridos”	Triglicéridos avaliados em sangue periférico, basal (mg/dl)	Quantitativa	Métrica	Continua
“LDL”	Lipoproteínas baixa densidade avaliadas em sangue periférico, basal (mg/dl)	Quantitativa	Métrica	Continua
“HDL”	Lipoproteínas alta densidade avaliadas em sangue periférico, basal (mg/dl)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Sódio SP b”	Sódio avaliado em sangue periférico, basal (mmol/l)	Quantitativa	Métrica	Continua
“NT proBNP”	Percursor péptido Natriurético cerebral avaliada em sangue periférico, basal (ng/dl)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PNA SP b”	Péptido Natriurético auricular avaliada em sangue periférico, basal (pg/ml)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PNA AD b”	Péptido natriurético auricular avaliado na AD, basal (pg/ml)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PNA AE b”	Péptido natriurético auricular avaliado na AE, basal (pg/ml)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Sódio U b”	Sódio avaliado na urina, basal (mmol/l)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PNA SP pp”	Péptido Natriurético auricular avaliada em sangue periférico, basal (pg/ml)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PNA AE pp”	Péptido natriurético auricular avaliado na AE, pós-perfusão (pg/ml)	Quantitativa	Métrica	Continua
“PNA AD pp”	Péptido natriurético auricular avaliado na AD, pós-perfusão (pg/ml)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Sódio SP pp”	Sódio avaliado em sangue periférico, pós-perfusão (mmol/l)	Quantitativa	Métrica	Continua
“Sódio U pp”	Sódio avaliado na urina, pós-perfusão (mmol/l)	Quantitativa	Métrica	Continua

4.6. Procedimentos invasivos

Foram realizados procedimentos invasivos em todos os momentos de contacto com os modelos, tendo como base a preparação do modelo descrita no apêndice 1.

No MB o procedimento invasivo compreendeu a implantação do dispositivo de oclusão do AAE no Ge, e colheita de amostras sanguíneas intracárdicas e periféricas (Apêndice 4).

No S10d e S45d o procedimento invasivo teve apenas o intuito de colher amostras biológicas de sangue periférico (Apêndice 5), enquanto no S90d voltou a realizar-se

cateterização transeptal e colheita de amostras intracardíacas, além da colheita de amostras periféricas (Apêndice 6).

4.7. Instrumentação e manutenção dos modelos

Os modelos foram mantidos em condições ambientais controladas (ciclos de 12/12 horas luminosidade/obscuridade e temperatura ambiente de 23 ± 2 C°). Após o período de adaptação e estabilização nunca inferior a 7 dias teve início a fase experimental. A identificação do modelo foi feita no início da fase experimental, sendo atribuído a cada um uma identificação individual codificada, composta pelo número de identificação de brinco atribuído pela Autoridade Sanitária Veterinária (HSM e número de modelo intervencionado no ano transato), seguido de letra identificativa do grupo a que o modelo pertence, W – grupo experimental e C – grupo de controlo; ex. HSM 158/W – modelo número 175 pertencente ao grupo experimental. Durante a fase experimental todos os modelos permaneceram em *box* individual, tendo sido instituído jejum alimentar mínimo de 24 horas antes de procedimentos que envolvessem anestesia/sedação. A alimentação dos modelos foi efetuada com 500 g diários de ração de manutenção para suínos, Composto para Animais Soja 815 (Sorgal, Ovar, Portugal), com suplemento de 100 ml de óleo alimentar de girassol (El Corte Inglês, Madrid, Espanha) em dias alternados. O fornecimento de água foi indiscriminado de acordo com as necessidades do modelo. Após cada procedimento invasivo, o modelo ficou sob vigilância mínima de 4 horas até recobro da anestesia, e vigilância clínica durante um mínimo de 72 horas, sendo instituída terapêutica analgésica com Tramadol 50mg/ml (*Labesfal-Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*) se evidência de necessidade. Foram realizadas desparasitações dos modelos a cada 30 dias com *Combatriin*[®] suspensão oral 50 mg/ml (*Pfizer, New York, EUA*).

4.8. Protocolo farmacológico

Todos os modelos realizaram profilaxia antibacteriana com administração de 2 g de Cefazolina (*Labesfal-Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*) aquando do procedimento basal. Aos modelos que constituíram o grupo experimental, foi instituído esquema terapêutico de antiagregação plaquetar dupla com administração de doses de carga de clopidogrel, *Plavix*[®] 75 mg (*Sanofi, Paris, France*)

e ácido acetilssalicílico, Aspirina® 100 mg (*Bayer, Leverkusen, Alemanha*), prévias ao procedimento, de 600 e 250 mg respetivamente, mantendo terapêutica de manutenção com 75 mg de clopidogrel e 100 mg de ácido acetilssalicílico até S45d. Após este seguimento, foi suspenso o clopidogrel, tendo mantido antiagregação plaquetar com ácido acetilssalicílico até ao S90d.

4.9. Análise estatística

As variáveis foram descritas através do cálculo da média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e máximo, tendo sido consideradas para estas estatísticas duas casas decimais.

A comparação de diferenças medianas na avaliação dos parâmetros referentes a cada variável estudada foi efetuada através do teste de *Wilcoxon*, uma vez que os pressupostos para aplicação do teste T para amostras emparelhadas não foram cumpridos. As comparações entre o grupo de controlo e o grupo experimental, face à diferença (variação basal-90 dias) foram efetuadas através do teste T para amostras independentes ou correspondente teste não paramétrico (*Mann-Whitney*), quando o pressuposto da normalidade não foi verificado.

Os testes estatísticos foram efetuados para duas caudas (bilaterais) considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Foi ainda considerada a existência de tendência estatística para diferenças quando: $0,05 < p < 0,15$ (significância entre 5% e 15%).

A análise estatística dos dados foi efetuada através do *software* estatístico SPSS® versão 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences – IBM, New York, EUA*)

4.10. Considerações éticas e legais.

O presente estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Lisboa Norte/Faculdade de Medicina de Lisboa em 1 de Julho de 2011 (Anexo 2). No decorrer da fase experimental, foram cumpridas todas as normas nacionais, comunitárias e internacionais vigentes, referentes à investigação com fins científicos utilizando animais, nomeadamente a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados com Fins Experimentais e Outros Fins Científicos, de 18 de Março de 1986 (do Conselho da Europa)¹²¹, a Diretiva 86/609/CEE do

Conselho, de 24 de Novembro de 1986¹²², a Diretiva 2003/65/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de Julho de 2003¹²³, o Decreto-Lei nº 129/92, de 6 de Julho¹²⁴ e a Portaria nº 1005/92 de 23 de Outubro¹²⁵, quer na experimentação, manutenção dos modelos em vida e no abate dos mesmos de forma humana, procurando causar o mínimo de sofrimento.

O sacrifício dos modelos foi realizado de acordo com as recomendações para eutanásia de modelos experimentais, da Associação Americana de Medicina Veterinária¹²⁶

5. Resultados

Os resultados deste estudo refletem os fenómenos associado à oclusão percutânea do AAE. Para melhor percepção dos resultados obtidos, foi realizada comparação entre os dois grupos, em todos os tempos de contato, e da variação de cada um dos parâmetros de análise entre o MB e o S90d (Δ basal – 90 d), estando a comparação entre os grupos divididas pelas categorias de variáveis expressas na metodologia. Os valores de análise são apresentados como média \pm desvio padrão ($M \pm DP$), sendo considerados estatisticamente significativas as diferenças com valor $p \leq 0,05$ (intervalo de confiança de 95%). Dada a pequena dimensão da amostra, foi também considerada a existência de tendência estatisticamente significativa, quando valor $p \leq 0,150$ (intervalo de confiança de 95%).

5.1. População e amostras finais

Dos modelos inicialmente incluídos no estudo, foi excluído um dos modelos do Gc por apresentar critérios ecocardiográficos e marcadores de insuficiência cardíaca (NTproBNP) compatíveis com disfunção ventricular esquerda moderada a grave no MB.

No MB, os modelos apresentavam um peso médio no Ge e no Gd de $53,0 \pm 4,76$ Kg (mínimo 49,7 Kg; máximo 61,4 Kg) e de $57,6 \pm 12,85$ Kg (mínimo 48,0 Kg; máximo 76,2 Kg), respetivamente. Relativamente ao comprimento dos modelos, a média no Ge foi de $119,0 \pm 7,38$ cm (mínimo 110,0 cm; máximo 127,0 cm) e de $120,5 \pm 11,85$ cm no Gc (mínimo 112,0 cm; máximo 138,0 cm).

Os procedimentos invasivos intracardíacos de implantação de dispositivo de oclusão do AAE ou colheita de amostras biológicas intracardíacas foram realizados sob con fluoroscopia e ecocardiografia intracardíaca (ICE) (Figura 17), para controlo de cateterização transeptal, tendo-se registado um episódio de hipotensão e bradicardia extrema num dos modelos do Ge aquando da punção transeptal, mas que foi revertido com administração de 2 mg de atropina (*Labesfal – Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*). Não se registaram outras complicações relacionadas com o procedimento.

A dimensão média dos dispositivos implantados no Ge foi de $29,4 \pm 3,29$ mm, tendo sido necessário em dois dos modelos proceder à recaptura total do dispositivo por

subdimensionamento (Tabela 21). No Ge 4 modelos sobreviveram até ao seguimento aos 90 dias após procedimento de oclusão do AAE, registando-se o óbito de um dos modelos no S45d, não relacionado com o procedimento de oclusão (morte por aspiração alimentar pós-anestesia).

Tabela 21 – Dimensões dos dispositivos implantados nos modelos do Grupo Experimental

Modelo	Dimensão do dispositivo
HSM 158 W	33 mm
HSM 159 W	33 mm
HSM 166 W	27 mm
HSM 167 W	27 mm
HSM 168 W	27 mm
Média	29,4±3,29 mm

Neste grupo também se registou um óbito de um modelo durante o procedimento de S90d também não relacionada com o procedimento (avaria não detetada no ventilador), o que impossibilitou a recolha de amostras biológicas após a perfusão de NaCl 0,9% e bólus de NaCl 20%. As alterações aos números de modelos analisados nos diferentes tempos de seguimento encontram-se referidas nas tabelas de resultados. No Gc todos os modelos sobreviveram até ao final do estudo.

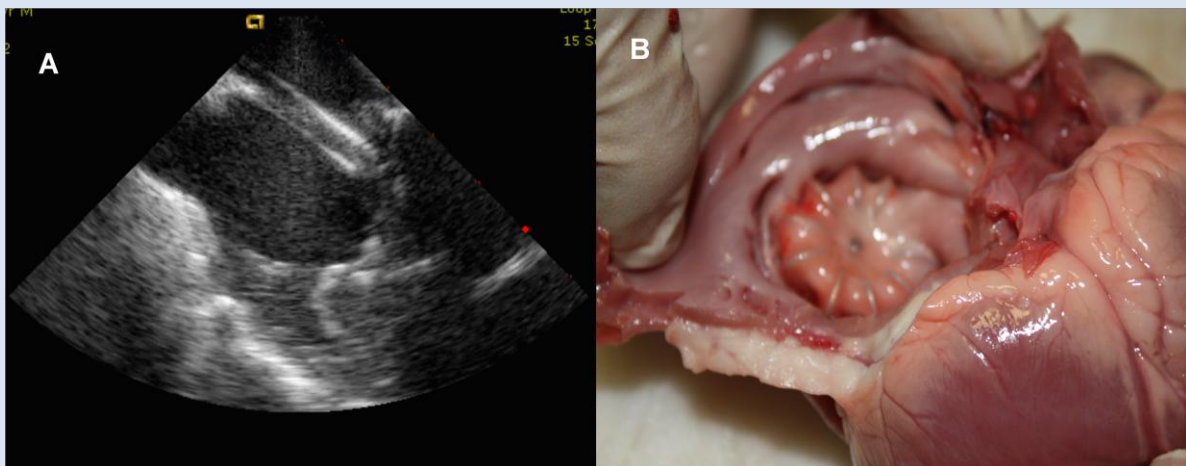


Figura 17 – Dispositivo implantado. A – verificação da posição e ancoragem do dispositivo no AAE por ICE colocado por Cateterização transeptal na AE. B – Análise tanatológica macroscópica de dispositivo após 90 dias de implantação

5.2. Alterações estruturais

Para avaliação das alterações estruturais induzidas na AE pela oclusão do AAE foram avaliadas as áreas (mínima e máxima) e os volumes (mínimo, pré-contracção e mínimo) auriculares através do método de *Simpson* em via apical 4 câmaras.

Não se registaram diferenças nas áreas auriculares entre os dois grupos no S90 d. No entanto, a variação da área mínima entre o MB e o S90 d, foi significativamente superior no Ge (Δ basal-90d Ge: $0,29\pm 0,65$ cm^2/m^2 vs Gc: $-0,58\pm 1,85$ cm^2/m^2 ;

$p=0,043$), mostrando que a área mínima da AE aumenta com a oclusão do AAE. Os volumes, máximo e mínimo, da AE mostraram uma tendência de aumento com a oclusão do AAE ($p=0,149$), verificando-se um aumento de 17% no volume máximo e de 35,2% no volume mínimo. Na comparação da variação do volume em ambos os grupos verificou-se uma diferença estatisticamente significativa do volume máximo e mínimo ($p=0,035$ e $p=0,05$, respetivamente), com uma variação positiva no Ge e negativa no Gc (Gráfico 1).

Apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa na avaliação basal entre os dois grupos, e apesar de mostrar uma tendência para ser superior no Ge, a variação do volume pré-contração do MB até S90 d não foi estatisticamente diferente nos dois grupos. A avaliação das dimensões do VE em Modo M mostrou que as alterações verificadas na estrutura da AE não tiveram reflexo no VE subjacente, a nível das dimensões desta cavidade na fase sistólica e diastólica do ciclo cardíaco (Tabela 22).

Tabela 22 – Resultados da avaliação da estrutura e função auricular por método convencional.

	Grupo Experimental			Grupo de Controlo			Valor p
	Basal $n_{Ge}=5$	S 90d $n_{Ge}=4$	Δ basal- 90d	Basal $n_{Gc}=4$	S 90d $n_{Gc}=4$	Δ basal- 90d	Basal; S90; Δ
A máx (cm^2/m^2)	8,76 \pm 1,53	9,16 \pm 1,1	0,26 \pm 0,65	8,65 \pm 1,02	8,07 \pm 1,26	-0,58 \pm 1,85	1; 0,248; 0,424
A mín (cm^2/m^2) ^a	5,33 \pm 1,43	5,68 \pm 1,62	0,29 \pm 0,48	5,39 \pm 1,15	4,41 \pm 1,8	-0,98 \pm 0,8	0,806; 0,248; 0,043
V máx (ml/m^2)	23,15 \pm 6,43	27,14 \pm 5,02	5,64 \pm 3,09	25,4 \pm 4,57	22,0 \pm 3,4	-3,39 \pm 5,91	0,462; 0,149; 0,035
V pre A (ml/m^2)	14,0 \pm 2,28	19,11 \pm 8,30	5,24 \pm 5,8	17,16 \pm 1,88	16,77 \pm 6,39	-0,39 \pm 8,05	0,05 ; 0,149; 0,300
V mín (ml/m^2)	10,38 \pm 3,38	14,03 \pm 5,89	3,73 \pm 2,05	11,12 \pm 1,56	9,57 \pm 5,01	-1,55 \pm 3,96	0,806; 0,149; 0,05
V ej Total (ml/m^2)	12,43 \pm 4,15	13,16 \pm 1,71	2,4 \pm 3,81	14,27 \pm 3,05	12,43 \pm 4,2	-1,83 \pm 6,86	0,327; 0,773; 0,322
V ej Pass (ml/m^2)	9,13 \pm 4,96	6,48 \pm 2,94	-1,11 \pm 5,99	8,23 \pm 5,81	6,78 \pm 1,98	-1,46 \pm 7,23	0,806; 0,663; 0,943
V ej Ativa (ml/m^2)	3,77 \pm 1,34	5,49 \pm 2,56	1,54 \pm 3,91	6,03 \pm 3,14	4,41 \pm 1,54	-1,62 \pm 2,15	0,219; 0,564; 0,206
F ej Total (%)	54,04 \pm 9,48	49,78 \pm 12,65	-1,74 \pm 8,57	55,9 \pm 2,64	57,24 \pm 18,96	1,34 \pm 19,65	0,806; 0,564; 0,783
F ej Pass (%)	37,36 \pm 11,35	25,79 \pm 16,65	-8,09 \pm 19,66	30,26 \pm 16,69	31,31 \pm 10,37	1,04 \pm 23,79	0,624; 0,386; 0,575
F ej Ativa (%)	27,72 \pm 15,75	25,89 \pm 5,94	-2,18 \pm 17,75	33,99 \pm 16,28	39,5 \pm 18,57	5,5 \pm 4,24	0,462; 0,248; 0,456
Compliance (%)	125,5 \pm 48,25	109,78 \pm 53,31	-2,46 \pm 41,14	127,32 \pm 12,90	122,06 \pm 53,31	-5,26 \pm 69,08	0,806; 1; 0,947
E cinético ($Kdynes.cm/m^2$) ^a	3,22 \pm 1,53	5,2 \pm 2,15	1,49 \pm 3,13	16,13 \pm 20,03	22,68 \pm 26,65	6,55 \pm 37,36	0,05 ; 0,043 ; 0,564

Basal – valores obtidos na avaliação basal; **S 90d** – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; **Δ basal-90d** – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

$p \leq 0,05$; $p \leq 0,150$

A máx – área máxima; **A mín** – área mínima; **V máx** – volume máximo; **V pre A** – Volume pré contração; **V mín** – Volume mínimo; **V ej Total** – Volume de ejeção total; **V ej Pass** – Volume de ejeção passiva; **V ej Ativa** – volume de ejeção ativa; **F ej Total** – fração de ejeção total; **F ej Pass** – fração de ejeção passiva; **F ej Ativa** – fração de ejeção ativa; **Compliance** – compliance auricular/índice de expansão auricular; **E cinético** – energia cinética de contração auricular.

a – t-test

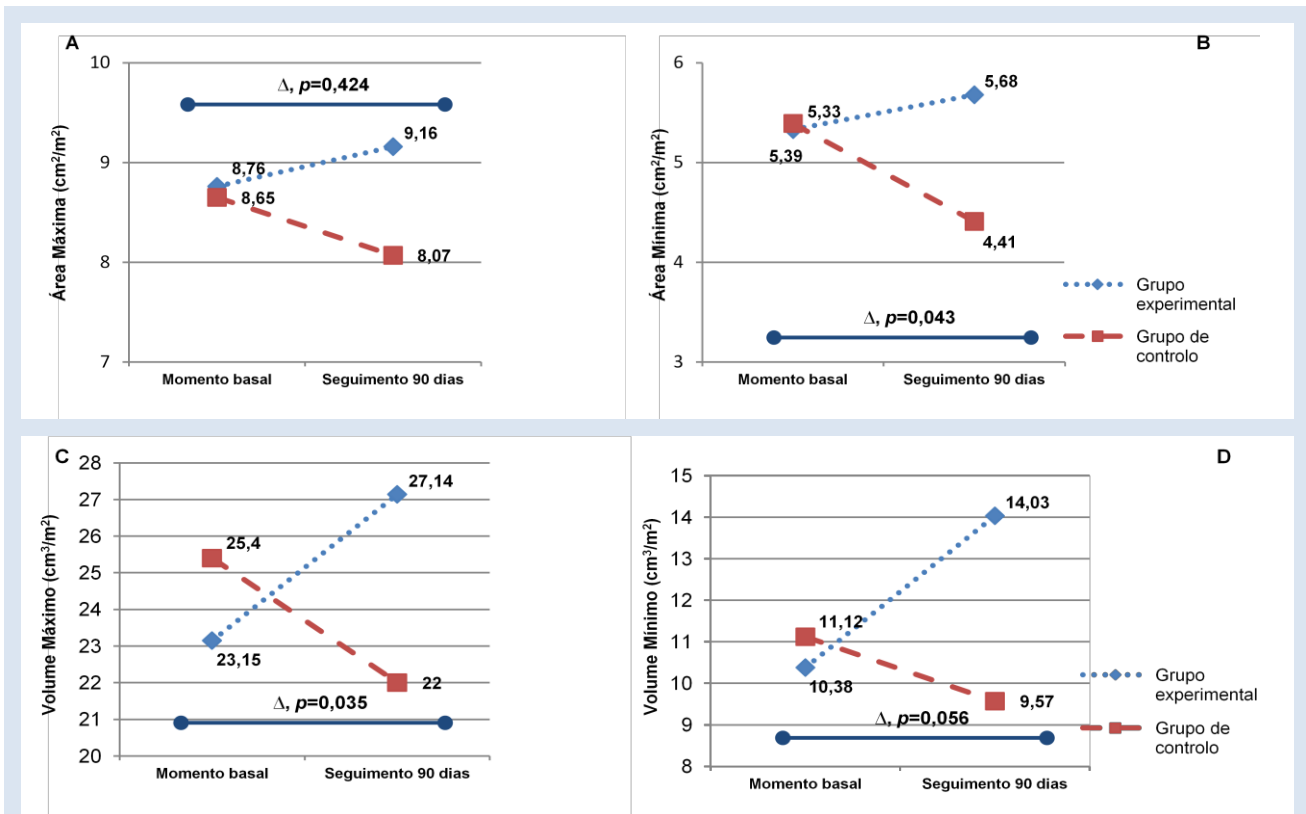


Gráfico 1 – Variação da área e volume auricular. A evolução da área mínima auricular com é divergente nos dois grupos, mas sem variação estatisticamente significativa (A). No caso da área mínima, essa variação atinge já significado estatístico, ($p=0,043$) (B). Na observação do comportamento dos volumes máximos e mínimos, é possível verificar um aumento do volume máximo no Ge, sendo essa variação estatisticamente significativa ($p=0,035$) (C). O volume mínimo apresenta comportamento semelhante mas a sua variação tem menor significado estatístico (D).

Ao nível da espessura das paredes, ocorreu uma diminuição da espessura da parede posterior do VE e do septo interventricular em ambos os grupos mas com maior expressão no Ge, o que se refletiu na massa ventricular, tendo o Ge diminuído a massa ventricular ao longo do estudo, enquanto no Gc se verificou um aumento da mesma (Gráfico 2), o que se traduziu numa diferença estatisticamente significativa na variação ao longo do tempo entre os dois grupos ($p=0,002$) (Tabela 23).

No entanto, a função ventricular esquerda avaliada pela FEVE (método de *Teich*), fração de encurtamento e *performance* ventricular (Índice de *Tei*) não foram afetadas por esta diminuição de massa e diminuição de espessura das paredes ventriculares, demonstrando que apesar do aumento dos volumes da AE após oclusão do AAE, não ocorreu qualquer alteração na função ventricular.

Tabela 23 – Resultados da avaliação do VE por Modo M.

	Grupo Experimental			Grupo de Controlo			Valor p
	Basal $n_{Ge}=5$	S 90d $n_{Ge}=4$	Δ basal- 90d	Basal $n_{Gc}=4$	S 90d $n_{Gc}=4$	Δ basal- 90d	
VE dias (mm/m ²)	34,05±4,12	29,76±2,34	-5,32±2,54	28,59±3,6	26,01±4,12	-2,59±3,77	<u>0,05</u> ; 0,149; 0,274
Septo IV (mm/m ²)	6,62±0,29	5,51±0,23	-1,07±0,43	5,53±1,11	5,51±0,87	-0,03±0,76	<u>0,142</u> ; 0,564 <u>0,053</u>
Parede p. (mm/m ²)	6,16±0,83	5,26±0,6	-1,18±0,6	5,63±0,79	5,11±0,74	-0,53±0,36	0,221; 0,773; <u>0,123</u>
VE sist (mm/m ²)	21,11±3,16	18,52±2,66	-2,7±1,32	17,21±1,25	15,4±3,99	-1,81±3,60	<u>0,027</u> ; 0,386; 0,669
FEVE (%)	67,8±7,39	67,75±6,24	-2,25±6,65	69,75±8,66	72,75±11,24	3±13,19	0,624; 0,564; 0,504
F enc (%)	37,8±5,76	38,0±4,76	-1,5±5,97	39,25±6,9	42,25±9,67	3±10,52	0,712; 0,56; 0,485
I TEI	0,72±0,18	0,51±0,13	-0,23±0,17	0,49±0,12	0,49±0,14	0,03±0,26	<u>0,065</u> ; 0,773; 0,198
Massa (g/m ²)	93,26±20,8	88,53±14,88	-11,35±4,15	63,65±21,13	92,11±25,29	28,47±13,93	<u>0,05</u> ; 0,773; <u>0,002</u>

Basal – valores obtidos na avaliação basal; **S 90d** – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ **basal-90d** – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

$p \leq 0,05$; $p \leq 0,150$

VE dias – dimensão telediastólica ventricular esquerda; **Septo IV** – espessura do septo interventricular; **Parede p.** – espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; **VE sist** – dimensão sistólica ventricular esquerda; **FEVE** – fração de ejeção ventricular esquerda; **F enc** – fração de encurtamento ventricular esquerda; **I TEI** – índice de Tei, **Massa** – massa ventricular esquerda

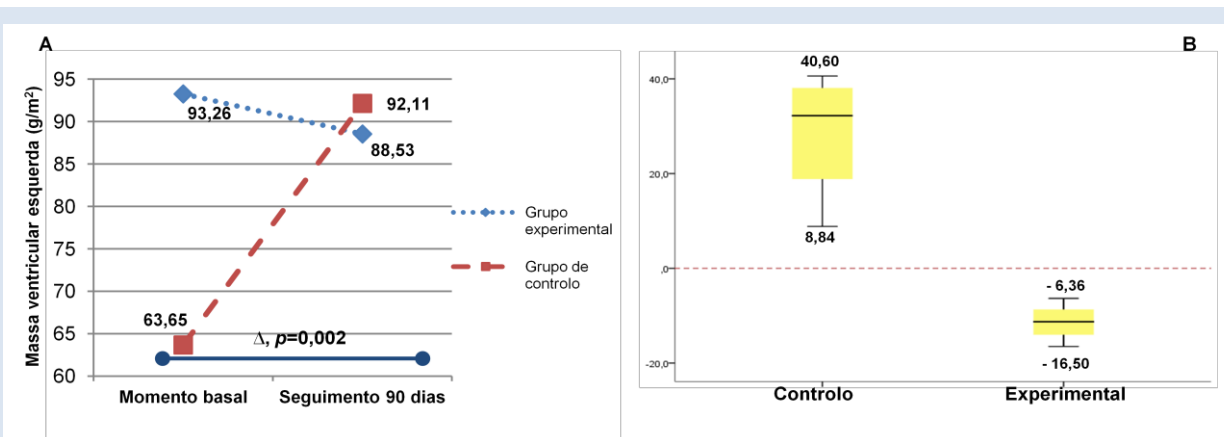


Gráfico 2 – Variação da Massa ventricular esquerda. (A) Os valores basais de massa ventricular esquerda na avaliação basal é significativamente diferente, com valor médio de massa superior no Ge. Após oclusão do AAE, verifica-se uma diminuição da massa no Ge, que não é correspondente no Gc, no qual a massa aumenta progressivamente ao longo do período de seguimento. **(B)** A variação basal-90 dias no Gc, apresenta maior dispersão de valores, como se pode verificar pela área da *boxplot*, e com a totalidade dos valores de variação positiva, situando-se a mediana em +32,2 g/cm². No Ge a dispersão é bastante menor, mas com os valores de variação a serem todos negativos, com uma mediana de variação de -11,27 g/cm², o que suporta a evolução divergente verificada entre os grupos.

5.3. Função auricular

5.3.1. Volumes de ejeção e frações de ejeção auriculares

Não se registaram alterações nos volumes de ejeção e frações de ejeção correspondentes, sugerindo que a apesar da ligeira dilatação da AE após oclusão do AAE verificada no Ge, esta não teve reflexo nas componentes funcionais da AE (reservatório, condução e bomba), quando avaliadas pelo método convencional (Tabela 22). A energia cinética de contração auricular foi significativamente diferente na avaliação basal, sendo a média correspondente ao Gc superior à do Ge, Essa diferença manteve-se na avaliação no S90 d, verificando-se assim uma evolução congruente entre grupos para o parâmetro analisado, não tendo a diferença de variação basal-90 dias entre os grupos significado estatístico, advogando que a energia cinética de contração auricular não sofreu alterações apesar da dilatação auricular.

5.3.2. IDT anel mitral

A avaliação das velocidades miocárdicas por IDT do anel mitral, foi realizada com base nos valores da média entre as velocidades registadas no folheto septal e no folheto lateral. Verificou-se uma tendência para diminuição da velocidade sistólica (onda s') no Ge no S90 d (Ge:7,38±1,11 cm/s vs Gc:8,63±1,44 cm/s; $p=0,146$), existindo uma diminuição da velocidade no Ge e um aumento no Gc, não tendo no entanto a diferença dessa variação de velocidade ao longo do tempo de estudo apresentado significado estatístico (Tabela 24).

Tabela 24 – Velocidades miocárdicas por Doppler tecidual do anel mitral

	Grupo Experimental			Grupo de Controlo			Valor p
	Basal n _{Ge} =5	S 90d n _{Ge} =4	Δ basal- 90d	Basal n _{Gc} =4	S 90d n _{Gc} =4	Δ basal- 90d	
Onda e` (cm/s) ^a	10,0±2,89	11,5±1,87	0,75±3,52	9,13±4,99	11,5±3,44	2,36±5,89	0,618; 0,663; 0,656
Onda a` (cm/s) ^a	7,3±3,19	6,13±1,12	-2,25±2,02	8,13±3,17	11,37±2,29	3,25±5,42	0,707; <u>0,02</u> ; 0,134
Onda s` (cm/s) ^a	7,58±2,19	7,38±1,11	-0,98±1,1	8,38±2,95	8,63±1,44	0,25±3,33	0,539; <u>0,146</u> ; 0,511

Basal – valores obtidos na avaliação basal; S 90d – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ basal-90d – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

$p \leq 0,05$; $p \leq 0,150$

a – os valores foram obtidos através da média calculada com os valores obtidos no folheto septal e no folheto lateral da válvula mitral.

A velocidade de pico da onda a', correspondente à contração auricular foi significativamente menor no Ge no S90 d (Ge:6,13±1,12 cm/s vs Gc:11,37±2,29 cm/s; $p=0,02$). A diferença de variação da velocidade de contração auricular durante o

tempo de oclusão mostra uma tendência para a diminuição dessa velocidade com a oclusão do AAE, tendo no entanto pouca relevância clínica, dado o seu baixo significado estatístico (Δ basal-90d: Ge:-2,25±2,02 cm/s vs Gc:3,25±5,42 cm/s; $p=0,134$) (Gráfico 3).

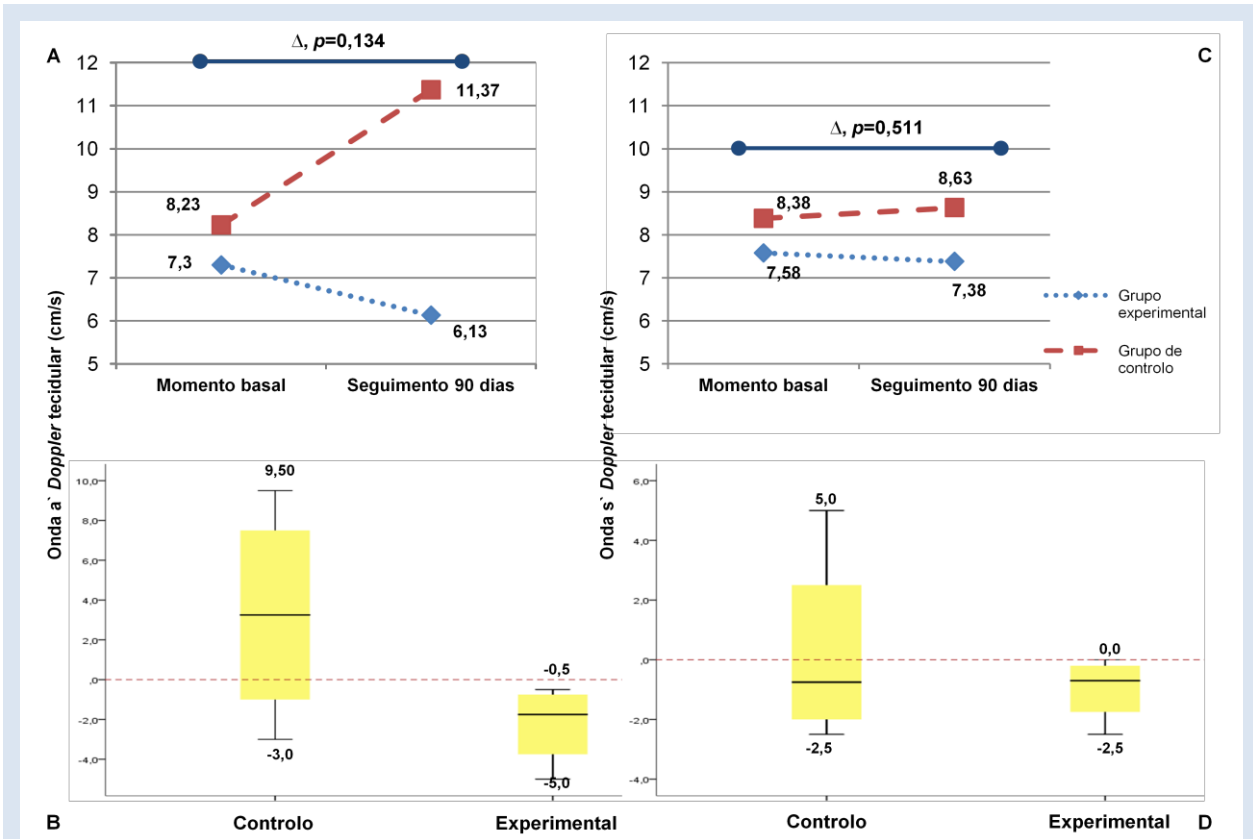


Gráfico 3 – Variação das velocidades miocárdicas por Doppler tecidual do anel mitral. **(A)** A velocidade da onda a' mostrou uma evolução em sentidos opostos, registando-se um aumento de velocidade no Gc e um decréscimo no Ge. No entanto a variação ao longo do estudo apenas apresentou uma tendência para diferença estatisticamente significativa ($p=0,134$), sendo possível verificar maior dispersão de valores no Gc **(B)**, sendo a maioria dos valores positivos com mediana de 3,25 cm/s, ao contrário do Ge onde todos os valores de variação são negativos, sendo a mediana de -1,75 cm/s. **(C)** Na velocidade média da onda s', embora também mostre o mesmo comportamento evolutivo ao longo do tempo de seguimento, a variação foi bastante menor, não se verificando diferença estatisticamente significativa na comparação da variação basal-90 dias ($p=0,511$). Apesar de se verificar uma dispersão de valores de variação de velocidade superior no Gc relativamente ao Ge **(D)**, as medianas em ambos os grupos são negativas e com valores semelhantes (Ge - -0,70cm/s; Gc - -0,75 cm/s). A maior dispersão entre os grupos deve-se provavelmente a uma das observações efetuadas no Gc que se destaca dos restantes modelos, não atingindo no entanto critérios de *outlier*.

5.3.3. Doppler pulsado fluxo transmitral

Através das velocidades de fluxo transmitral verificou-se que no Ge a velocidade de pico da onda Em foi estatisticamente tendencialmente inferior ($p=0,059$) e a velocidade de pico da onda Am foi estatisticamente significativamente inferior ($p=0,029$) às velocidades registadas no Gc no S90 d. O IVT da onda Am também foi significativamente inferior no Ge, sendo a variação ao longo do estudo semelhante à observada nas velocidades da onda Am (Tabela 25). No entanto, observando a variação das velocidades de pico de onda Em e Am nos dois grupos ao longo do

estudo não se verificam diferenças estatisticamente significativas, mas apenas uma tendência para significado estatístico na variação da velocidade Em, sugerindo que a oclusão do AAE não afetou a velocidade de esvaziamento passivo da aurícula, associada à função de condução auricular, nem a velocidade de esvaziamento ativo associada à contração auricular (Gráfico 4).

Tabela 25 – Velocidades de fluxo transmitral por *Doppler* pulsado

	Grupo Experimental			Grupo de Controlo			Valor <i>p</i>
	Basal <i>n</i> _{ge} =5	S 90d <i>n</i> _{ge} =4	Δ basal- 90d	Basal <i>n</i> _{gc} =4	S 90d <i>n</i> _{gc} =4	Δ basal- 90d	
Onda Em (cm/s)	62,8±17,6	65,25±2,63	-2,25±17,33	69,0±33,32	83,75±21,65	14,75±40,06	0,902;0,059; 0,466
Onda Am (cm/s)	41,6±14,36	45,0±3,16	-1,25±13,07	64,75±27,86	78,0±29,63	13,25±49,03	0,142;0,029; 0,588
T desac (ms)	146,6±26,2 2	199,0±34,24	46,25±14,22	166,75±48,46	156,0±66,77	-10,75±78,78	0,712;0,386; 0,244
Em/e`	5,97±1,12	5,5±10,5	-0,39±2,29	7,69±0,86	7,6±1,9	-0,08±1,32	0,014;0,149; 0,827
Em/Am	1,56±0,28	1,47±0,14	0±0,35	1,09±0,38	1,61±0,96	0,52±0,68	0,086;0,773; 0,220
T s-pre (ms) ^(T)	42,2±7,6	60,0±7,44	16±3,37	48,5±14,15	45,0±19,03	-3,5±22,58	0,532;0,309; 0,306
IVT Em	6,98±1,04	10,58±1,38	3,2±1,5	7,08±1,64	7,92±3,47	0,85±3,14	0,624;0,191; 0,226
IVT Am	3,32±0,99	3,95±0,21	0,3±0,89	4,1±0,93	7,55±2,77	3,45±2,82	0,327;0,021; 0,108

Basal – valores obtidos na avaliação basal; S 90d – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ basal-90d – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

p ≤ 0,05; *p* ≤ 0,150

T – teste t

Em – onda E mitral; AM – onda A mitral; T desac – tempo de desaceleração; T s-pre – tempo semipressão; IVT – integral velocidade tempo

Os grupos apresentaram pressões de enchimento ventriculares esquerdas, refletidas pelo rácio Em/e` com diferença estatisticamente significativa, (Ge: 5,97±1,12 vs Gc: 7,69±0,86, *p*=0,014) aos 90 após oclusão do AAE. No entanto, a variação registada dos valores basais para os valores verificados aos 90 dias foi semelhante, comprovando que o aumento de volume da AE não foi suficientemente importante para causar alterações no enchimento do VE. A relação Em/Am permaneceu inalterada ao longo do estudo, verificando-se sempre Em>Am, corroborando a não indução de disfunção no enchimento diastólico ventricular.

5.3.4. *Doppler* pulsado das VP

Na análise da curva de *Doppler* pulsado das VP foi possível comprovar tendências evolutivas contrárias na velocidade da onda Ap (contração auricular), que aumenta no Gc e diminui no Ge, e não obstante os valores basais entre o Gc e Ge apresentarem diferença estatisticamente significativa (Basal – Ge:31,0±6,0 cm/s vs 19,0±2,58 cm/s; *p*=0,034), a variabilidade dentro de cada grupo é bastante acentuada, o que provoca

que a diferença na variação das velocidades de Ap ao longo do estudo entre os dois grupos não seja estatisticamente significativa ($p=0,353$)

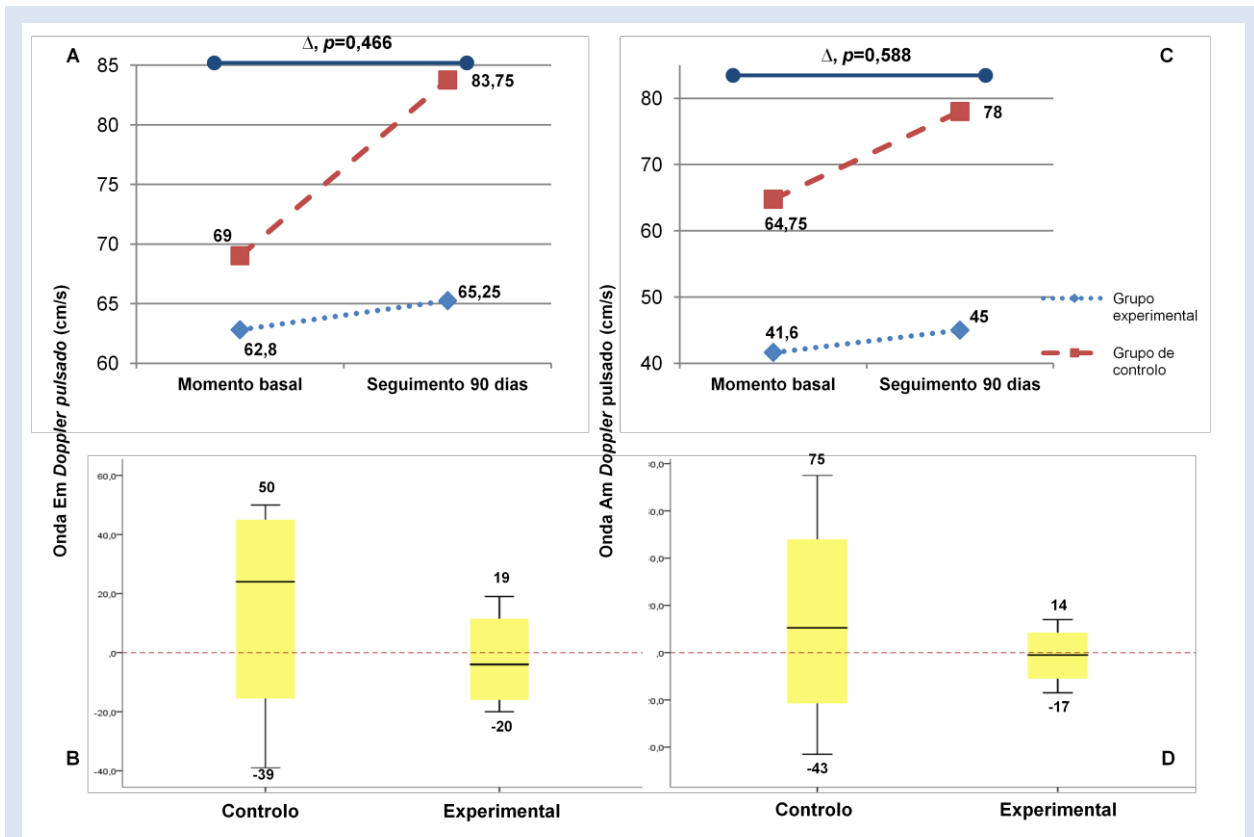


Gráfico 4 – Variação das velocidades do fluxo transmitral por *Doppler* pulsado. No gráfico de evolução da velocidade da onda Em (A), é possível verificar que a velocidade média aumentou mais no Gc do que no Ge, não se traduzindo no entanto numa diferença na variação basal-90 dias estatisticamente significativa ($p=0,466$). A análise da *boxplot* relativa a esta variação (B) permite verificar essa evolução divergente, com a maioria dos valores do Gc acima da linha de 0 e uma mediana de +24,0 cm/s, embora apresente uma grande dispersão de valores, variando entre um mínimo de -39,0 cm/s e um máximo de 50,0 cm/s. No Ge a dispersão é menor, mostrando uma menor variação e que está igualmente distribuída acima e abaixo da linha de 0, mas com uma mediana negativa de -4,0 cm/s o que confirma uma tendência para menor inclinação da curva de evolução da velocidade no Ge. (C) Relativamente à velocidade média da onda A, a evolução foi congruente nos dois grupos, não apresentando a variação basal-90 dias diferença com significado estatístico ($p=0,588$). Embora se verifique uma dispersão de valores de variação superior no Gc, que varia entre 75 cm/s e -43 cm/s, e no Ge entre 14 cm/s e -17 cm/s, a mediana é semelhante, na mesma ordem de grandeza de valores, o que explica o não significado da diferença na variação basal-90 dias entre os dois grupos.

Tabela 26 – Velocidades de fluxo das veias pulmonares por *Doppler* pulsado

	Grupo Experimental			Grupo de Controle			Valor p
	Basal $n_{ge}=5$	S 90d $n_{ge}=4$	Δ basal-90d	Basal $n_{gc}=4$	S 90d $n_{gc}=4$	Δ basal-90d	
Onda Ap (cm/s)	31,0±6,0	20,0±3,37	-9,5±12,02	19,0±2,58	23,0±3,16	4,0±2,71	<u>0,034</u> ; 0,191; 0,353
Onda Sp (cm/s)	55,0±17,44	50,75±7,09	-10,0±7,07	40,75±10,69	58,0±6,68	17,25±10,08	0,289; <u>0,139</u> ; <u>0,029</u>
Onda Dp (cm/s)	43,0±14,73	45,75±4,27	-6,5±0,71	43,25±14,8	50,25±3,69	7,0±14,26	0,858; <u>0,08</u> ; 0,154
Sp/Dp	1,28±0,09	1,12±0,23	-0,02±0,16	0,98±0,19	1,16±0,13	0,18±0,14	<u>0,077</u> ; 0,245; 0,190

Basal – valores obtidos na avaliação basal; *S 90d* – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ *basal-90d* – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

$p \leq 0,05$; $p \leq 0,150$

Ap – onda A fluxo veias pulmonares; *Sp* – onda S fluxo veias pulmonares; *Dp* – onda D fluxo veias pulmonares

A velocidade de enchimento auricular, representada pela velocidade de pico da onda Sp, diminuiu ao longo do período de estudo no Ge, tendo-se verificada uma tendência contrária, com aumento dessa velocidade no Gc (Gráfico 5). Ainda que a velocidade média registada no Ge no S90 d, seja tendencialmente inferior à registada no Gc (Ge:50,75±7,09 cm/s vs Gc:58,0±6,68 cm/s; $p=0,139$), este parâmetro adquire maior importância ao ser analisada a variação dentro de cada grupo, que mostrou ser significativamente diferente (Ge:-10,0±7,07 cm/s vs Gc:17,25±10,08 cm/s; $p=0,029$).

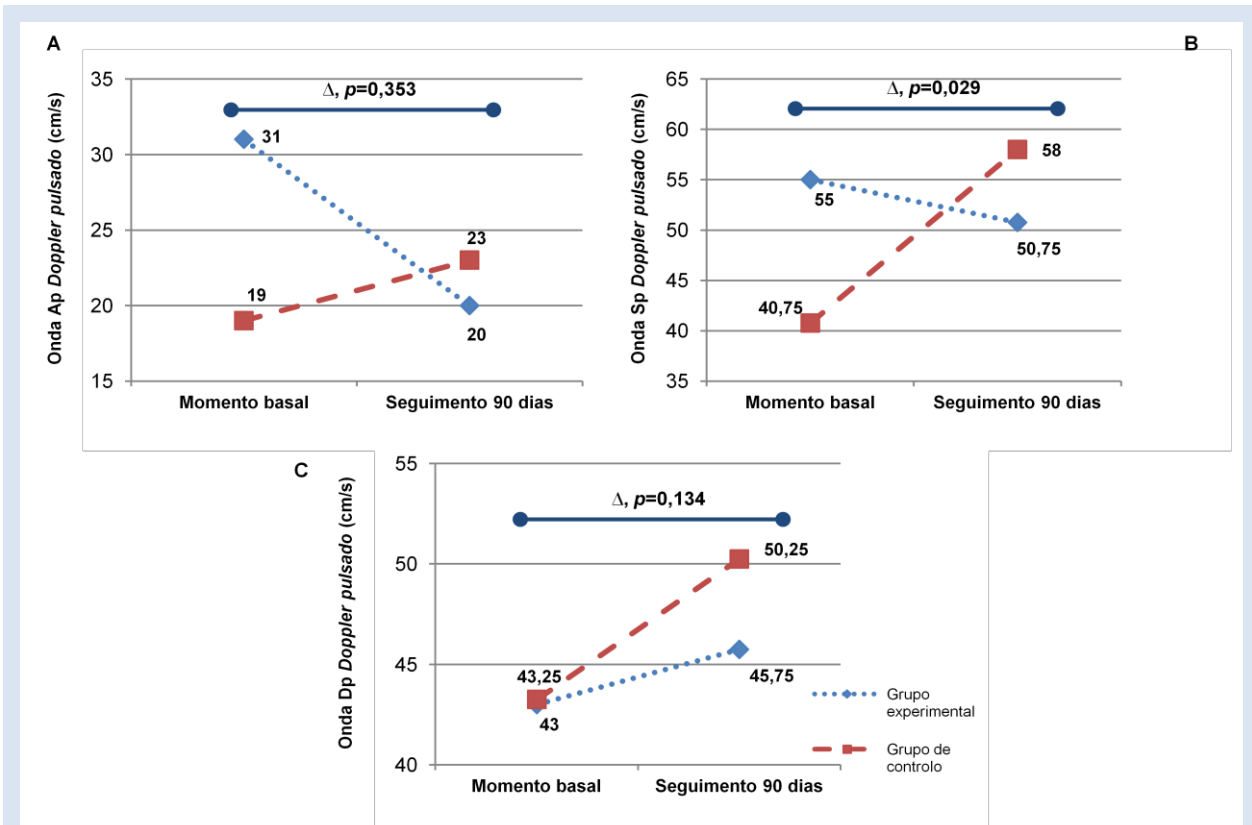


Gráfico 5 – Variação das velocidades do fluxo das veias pulmonares por Doppler pulsado. **(A)** Verificou-se uma diminuição da velocidade média da onda Ap no Ge e um aumento dessa mesma velocidade no Gc ao longo do estudo, tendo mesmo ocorrido intersecção das retas representativas da evolução. Contudo a diferença da variação basal-90 dias não teve significado estatístico, ao contrário do que se verifica na variação das velocidades médias da onda Sp **(B)**, em que os sentidos de evolução também foram divergentes, na medida em que aumentou no Gc e diminuiu no Ge, mas em que a diferença da variação basal-90 dias foi estatisticamente significativa ($p=0,029$). As velocidades médias da onda Dp aumentaram em ambos os grupos **(C)** mas com menor magnitude no Ge o que se traduz pela existência de uma diferença estatisticamente significativa na variação basal-90 dias entre os dois grupos ($p=0,134$).

A velocidade de pico da onda Dp apresenta comportamento semelhante, não atingindo no entanto a sua variação significado estatístico (Tabela 26). Isto aponta para que o aumento do volume auricular mínimo associado à oclusão do AAE, tenha provocado alterações no enchimento auricular, com diminuição da velocidade de fluxo no Ge. Esta diminuição de velocidade está normalmente relacionada com restrição ao enchimento, que pode ser explicada pelo aumento do volume auricular sem aumento da *compliance*. Desta forma, as funções de reservatório e condução da aurícula, parecem ser ligeiramente afetadas por esse aumento volumétrico, quando avaliadas pelo fluxo das VP.

5.3.5. Deformação longitudinal miocárdica auricular

A deformação longitudinal miocárdica auricular avaliada por *speckle tracking* foi efetuada nos segmentos nos quais a qualidade do *tracking* foi considerada adequada, sendo analisadas a parede septal e lateral, em imagem ecocardiográfica adquirida em via apical 4 câmaras. Para análise, cada parede foi dividida em 3 segmentos (basal, médio e teto da aurícula). Em cada um dos segmentos foi medido o pico sistólico, indicador da função de reservatório auricular, o pico protodiastólico indicador da função de condução e o pico telediastólico indicador da função de bomba (Figura 18). Em cada um dos segmentos foi avaliada a taxa de deformação longitudinal (*strain*) e a velocidade de deformação longitudinal (*strain rate*). Dos valores obtidos nas medições foram calculadas as médias de forma a caracterizar cada parede de forma independente, a deformação longitudinal avaliada por segmentos e a deformação longitudinal global da aurícula, bem como as respectivas velocidades de deformação.

Tabela 27 – Taxa de deformação longitudinal miocárdica auricular – *Strain* auricular

	Grupo Experimental			Grupo de Controlo			Valor <i>p</i>
	Basal <i>n</i> _{ge} =5	S 90d <i>n</i> _{ge} =4	Δ basal-90d	Basal <i>n</i> _{gc} =4	S 90d <i>n</i> _{gc} =4	Δ basal-90d	
SLA _{pd} septal (%)	-3,3±4,94	-4,99±8,44	-0,86±7,67	-3,35±5,3	-4,16±4,65	1,21±3,58	0,624;0,643; 0,746
SLA _{pd} lateral (%)	-3,7±4,66	-0,63±2,34	4,02±5,58	-1,79±2,0	-1,62±2,02	-0,89±3,08	1; 0,643; 0,326
SLA _{pd} Total (%)	-3,67±3,93	-3,27±4,78	1,34±7,0	-2,48±2,81	-3,15±1,99	-0,09±2,66	0,624;0,643; 0,804
SLAs septal (%)	11,8±13,06	17,49±5,05	9,08±16,28	20,05±4,57	26,15±0,95	3,55±5,16	0,221;0,064; 0,679
SLAs lateral (%)	7,64±5,81	2,75±11,33	-4,93±15,51	-1,64±6,03	4,56±0,76	6,95±3,79	0,05; 1; 0,369
SLAs Total (%)	9,44±6,94	10,52±4,18	2,75±9,56	9,41±2,96	17,51±0,88	7,41±4,5	0,806;0,064; 0,565
Tempo SLAs (ms)	242,2±119,99	393,25±30,94	162,25±105,76	362,75±52,93	400,5±84,15	70,0±80,61	0,086; 1; 0,347
SLA _{td} septal (%)	20,34±30,91	48,0±58,12	22,11±26,16	89,21±11,46	98,82±84,93	17,05±20,25	0,014;0,355; 0,813
SLA _{td} lateral (%)	-0,61±0,86	-1,69±1,11	-1,0±1,80	-0,86±1,04	0,2±0,08	0,92±1,27	1; 0,064; 0,259
SLA _{td} Total (%)	-0,87±1,33	-1,33±0,84	-0,47±1,74	-1,36±1,39	-0,97±1,08	-0,03±0,51	0,806;0,814; 0,758
SLA _g septal (%)	9,61±9,65	20,16±18,96	10,11±10,79	35,31±4,33	40,26±4,67	7,27±6,22	0,014;0,165; 0,756
SLA _g lateral (%)	1,11±1,25	0,14±3,43	-0,64±4,33	-1,43±1,18	1,05±0,45	2,33±0,19	0,027;0,643; 0,413
SLA _g seg basal (%)	0,72±3,98	2,66±2,44	3,6±3,96	2,3±2,44	6,59±4,7	4,81±3,62	0,327; 0,355; 0,737
SLA _g seg med (%)	1,6±2,53	1,81±1,87	1,11±3,05	1,01±0,9	4,0±0,67	3,24±0,08	0,462;0,165; 0,403
SLA _g teto auric (%)	2,28±2,36	3,07±2,58	0,88±4,31	2,4±3,49	6,26±0,23	1,63±1,46	0,624;0,064; 0,770
SLA Global (%)	1,53±2,33	1,97±1,34	1,02±2,3	1,86±0,96	4,47±1,32	2,43±0,44	0,806;0,064; 0,520

Basal – valores obtidos na avaliação basal; S 90d – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ basal-90d – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

p ≤ 0,05; *p* ≤ 0,150

SLA_{pd} – strain longitudinal auricular protodiastólico; SLAs – strain longitudinal auricular sistólico; SLA_{td} – strain longitudinal auricular telediastólico; SLA septal – strain longitudinal auricular parede septal; SLA lateral – strain longitudinal auricular parede lateral; SLA seg basal – strain longitudinal auricular segmentos basais; SLA seg médio – strain longitudinal auricular segmentos médios; SLA teto – strain longitudinal auricular teto aurícula; SLA Global – strain longitudinal auricular global

A análise dos picos protodiastólicos não apresentou diferenças entre os dois grupos em nenhum dos momentos de contato, nem na variação dentro de cada grupo. No entanto a velocidade de deformação da parede septal foi tendencialmente superior no Ge, sem que a variação basal-90 dias seja significativa. A taxa de deformação sistólica mostrou-se tendencialmente diminuída na parede septal no Ge no S90 d ($p=0,064$). Na parede lateral a taxa de deformação sistólica na avaliação basal foi significativamente superior no Ge, tendo diminuído ao longo do estudo, enquanto se verificou um aumento da deformação sistólica da parede lateral no Gc, sem que no entanto a esta variação apresente diferenças entre os grupos (Tabela 27). A conjugação das taxas de deformação sistólicas avaliadas nas duas paredes mostrou uma tendência para diminuição da deformação sistólica no Ge no S90 d. No entanto, ao avaliar a variação deste parâmetro ao longo do tempo, não se verificaram diferenças entre os dois grupos, retirando assim significado clínico às diferenças encontradas entre os grupos aos 90 dias. O mesmo comportamento pode ser observado no que respeita à deformação telediastólica. Com base nestes dados, não se verificaram alterações nas componentes funcionais da AE, não corroborando as alterações da função reservatório apontadas na análise do fluxo das veias pulmonares por *Doppler* pulsado. A taxa de deformação global foi significativamente menor na parede septal e superior na parede lateral, na avaliação basal. No entanto a variação dentro de cada grupo foi congruente, não existindo diferenças na variação da deformação em cada uma das paredes. Avaliando a aurícula de forma segmentar, é possível encontrar taxas de deformação global tendencialmente menores no teto da aurícula do Ge.

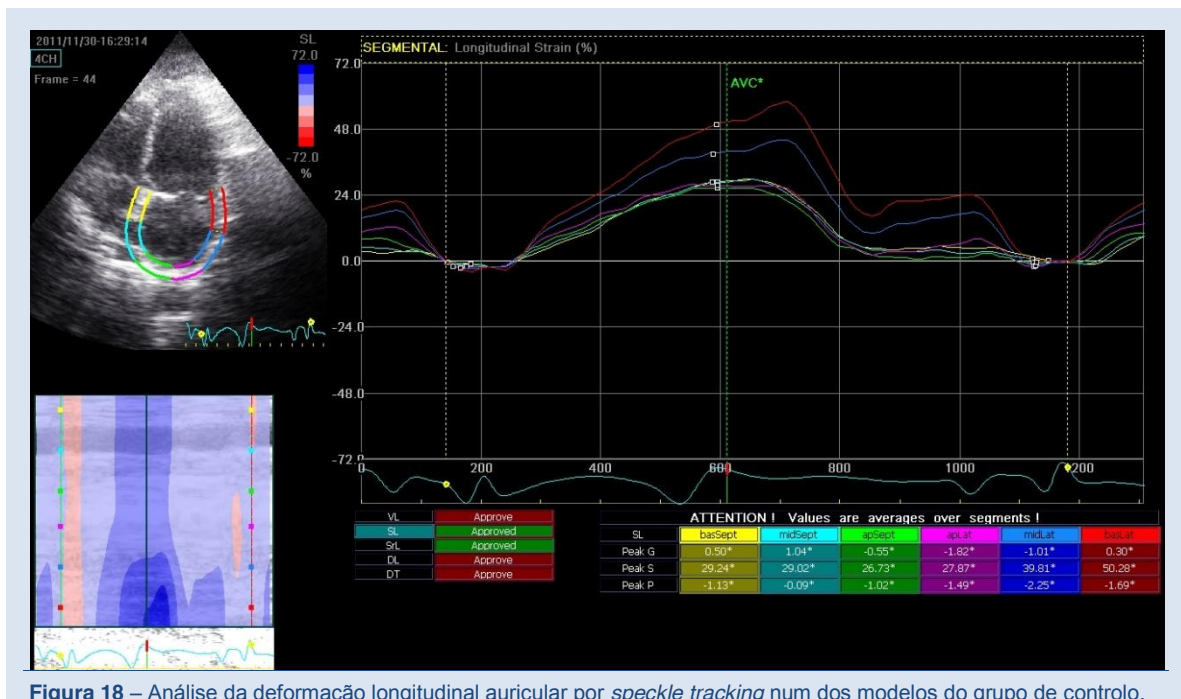


Figura 18 – Análise da deformação longitudinal auricular por *speckle tracking* num dos modelos do grupo de controlo.

As velocidades de deformação miocárdica tiveram comportamento semelhante (Tabela 28). A taxa de deformação longitudinal auricular global, apesar de apresentar valores tendencialmente menores no Ge no S90 d, a diferença na variação do *strain* global ao longo do estudo não teve significado estatístico, o que implica que a oclusão do AAE não afeta a deformação longitudinal auricular, mantendo-se a função auricular global preservada mesmo após exclusão do AAE.

Tabela 28 – Velocidade de deformação longitudinal miocárdica auricular – *Strain Rate* auricular

	Grupo Experimental			Grupo de Controle			Valor <i>p</i> Basal;S90; Δ
	Basal <i>n</i> _{ge} =5	S 90d <i>n</i> _{ge} =4	Δ basal- 90d	Basal <i>n</i> _{gc} =4	S 90d <i>n</i> _{gc} =4	Δ basal- 90d	
SRLA _{pd} septal (s ⁻¹)	-2,09±2,58	-1,14±0,32	1,18±2,91	-1,7±0,86	-2,84±1,27	-1,32±2,44	0,806;0,064; 0,362
SRLA _{pd} lateral (s ⁻¹)	-0,84±0,62	-0,93±0,34	-0,23±0,65	-1,32±0,73	-1,14±0,04	-0,09±1,07	0,221;0,355; 0,845
SRLA _{pd} Total (s ⁻¹)	-1,47±1,47	-1,05±0,33	0,47±1,7	-1,5±0,72	-2,16±0,75	-0,87±1,89	0,327;0,064; 0,430
SRLA _s septal (s ⁻¹)	1,86±2,14	2,58±1,8	0,41±1,64	2,22±0,74	1,89±0,21	-0,05±1,12	0,806;0,643; 0,750
SRLA _s lateral (s ⁻¹)	1,26±0,93	1,36±0,76	-0,12±1,28	1,02±0,59	1,73±0,4	1,13±0,98	0,806;0,355; 0,301
SRLA _s Total (s ⁻¹)	1,56±1,27	2,07±1,15	0,24±1,37	1,64±0,64	1,82±0,28	0,56±1,03	0,806; 1, 0,789
SRLA _{td} septal (s ⁻¹)	-1,2±0,84	-1,16±0,43	0,04±1,19	-1,19±0,81	-1,43±0,17	-0,03±1,17	0,624;0,348; 0,954
SRLA _{td} lateral (s ⁻¹)	-1,17±0,8	-0,67±0,53	0,56±1,17	-0,97±1,11	-1,16±0,44	-0,66±0,42	0,221;0,355; 0,248
SRLA _{td} Total (s ⁻¹)	-1,17±0,65	-0,95±0,2	0,26±0,93	-1,04±0,59	-1,33±0,28	-0,37±0,4	1; 0,165; 0,438
SRLA _a septal (s ⁻¹)	-0,48±0,66	0,09±0,58	0,54±0,65	-0,23±0,33	-0,8±0,3	-0,46±0,83	0,624;0,064; 0,174
SRLA _a lateral (s ⁻¹)	-0,25±0,31	-0,08±0,29	0,07±0,23	-0,42±0,44	-0,19±0,3	0,13±0,11	0,624;0,643; 0,748
SRLA _{seg basal} (s ⁻¹)	-0,24±0,55	0,15±0,76	0,17±0,60	-0,45±0,33	-0,8±0,48	-0,33±0,87	0,389;0,165; 0,445
SRLA _{seg médio} (s ⁻¹)	-0,63±1,28	0,04±0,44	0,71±1,47	-0,28±0,31	-0,5±0,17	-0,2±0,13	0,462;0,165; 0,457
SRLA _{teto} (s ⁻¹)	-0,21±0,16	-0,04±0,23	0,11±0,26	-0,09±0,32	-0,49±0,08	-0,29±0,47	0,539;0,064; 0,233
SRLA _{Global} (s ⁻¹)	-0,36±0,46	0,03±0,43	0,32±0,44	-0,3±0,26	-0,56±0,06	-0,23±0,42	1; 0,064; 0,224

Basal – valores obtidos na avaliação basal; S 90d – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ basal-90d – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

p ≤ 0,05; *p* ≤ 0,150

SRLA_{pd} – strain rate longitudinal auricular protodiastólico; SRLA_s – strain rate longitudinal auricular sistólico; SRLA_{td} – strain rate longitudinal auricular telediastólico; SRLA_{septal} – strain rate longitudinal auricular parede septal; SRLA_{lateral} – strain rate longitudinal auricular parede lateral; SRLA_{seg basal} – strain rate longitudinal auricular segmentos basais; SRLA_{seg médio} – strain rate longitudinal auricular segmentos médios; SRLA_{teto} – strain rate longitudinal auricular teto auricular; SRLA_{Global} – strain rate longitudinal auricular global

5.4. Avaliação analítica

A análise das amostras intracardíacas colhidas nos procedimentos basais, mostrou níveis médios semelhantes de PNA na AD, AE, AAE e no sangue periférico dos modelos de ambos os grupos, muito à custa da grande variabilidade de concentração

de PNA plasmático encontrada nos modelos. De salientar que todos os modelos apresentavam valores elevados de PNA relativamente aos valores de referência, o que será discutido mais adiante. Também pôde ser observado que, ao contrário do que está descrito na bibliografia relativamente ao humano, a concentração de PNA no AAE não era superior ao resto da aurícula, o que pode ser devido à configuração anatômica do coração porcino, com AAE de *óstia* alargados e pouca profundidade¹²⁷.

Está provado de forma inequívoca que o aumento do volume auricular causado pela FA, com conseqüente estiramento das fibras musculares induz um aumento da secreção da PNA, na fase inicial deste rearranjo estrutural. No entanto, com o aumento da fibrose do endotélio auricular essa produção diminui.

No Ge, verificou-se o aumento da produção de PNA ao longo do tempo de estudo, atingindo no S90 d uma diferença tendencialmente significativa relativamente ao Gc (Ge: 730,0±888,06 pg/ml vs Gc:188,05±348,19 pg/ml; $p=0,149$). No entanto a elevada variabilidade dentro de cada grupo dispõe a que as diferenças da variação média ao longo do estudo não apresentem significado estatístico.

Após a expansão de volume com perfusão de 1000 ml de NaCl 0,9%, verificou-se que no Ge a média de concentração de PNA no sangue periférico foi inferior ao encontrado no Gc no S90 d, não tendo no entanto essa diferença de concentração média, nem a diferença de variação significado estatístico, provavelmente também devido à grande variação dos valores encontrados nas análises (Gráfico 6).

Relativamente à concentração média de PNA no sangue periférico após expansão de volume, verificou-se que, através da comparação da variação basal-90 dias dentro do Ge, este parâmetro apresenta tendência para diferença estatisticamente significativa, com a concentração de PNA a ser menor após expansão de volume com a oclusão do AAE ($p=0,109$), sugerindo que a oclusão do AAE minimiza a resposta ao estímulo de secreção de PNA (Tabela 29).

Os doseamentos efetuados na AD e AE no Ge, não permitem retirar conclusões relevantes, uma vez que devido ao pequeno número de modelos aos quais foi possível colher amostras após perfusão não é possível a análise. É importante referir que no Gc, a expansão de volume conduziu a um aumento da produção de PNA com a comparação entre a variação basal-90 dias a apresentar tendência para diferença tendencialmente significativa na AE e AD, com maior preponderância na AE ($p=0,068$). A análise ecocardiográfica, mostrou que a oclusão do AAE não causou alterações na função ventricular esquerda. O doseamento do marcador convencional de insuficiência cardíaca NTproBNP corroborou essa informação pois, apesar de apresentar valores superiores no Ge aos 90 dias de seguimento, os mesmos não atingiram significado

clínico, encontrando-se muito abaixo dos valores de referência para a espécie (Gráfico 7).

Tabela 29 – Comparação entre as concentrações médias de PNA no SP, AD e AE antes e após expansão de volume

	Grupo Experimental ¹					Grupo de Controlo				
	Basal n _{ge} =5	S 10d n _{ge} =5	S 45d n _{ge} =5	S 90d n _{ge} =4	Δ basal- 90d	Basal n _{gc} =4	S 10d n _{gc} =4	S 45d n _{gc} =4	S 90d n _{gc} =4	Δ basal- 90d
PNA SP b vs PNA SP pp (pg/ml)	0,893	0,225	0,893	1,000	0,109	0,465	0,465	0,465	0,715	0,465
PNA AD b vs PNA AD pp (pg/ml)	0,180	X	X	0,593	X	0,068	X	X	0,715	0,068
PNA AE b vs PNA AE pp (pg/ml)	0,665	X	X	0,285	X	0,144	X	X	0,854	0,144

Basal – valores obtidos na avaliação basal; **S 90d** – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; **Δ basal-90d** – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

p ≤ 0,05; p ≤ 0,150

b – basal; **pp** – pós perfusão; **SP** – sangue periférico; **U** - urina

¹ – no Ge apenas foi possível fazer colheitas de amostras expansão de volume e administração de NaCl hipertónico em 3 modelos.

A associação do PNA com a mobilização de lípidos está descrita em alguns trabalhos científicos, não estando ainda completamente descrito e explicado o mecanismo subjacente. De forma a introduzir variação no perfil lipídico dos modelos para poder ser estudada a influência da concentração de PNA na mobilização lipídica, foi adicionada à alimentação dos modelos um suplemento de gorduras saturada (óleo vegetal). Apesar de se verificar uma tendência de aumento dos valores de lipoproteínas de alta densidade e baixa densidade no Ge, a variação basal-90 dias não apresentou diferenças significativas entre os dois grupos, o que aliado à pouca expressão clínica dos valores encontrados, abaixo dos valores de referência para a espécie, resulta em que a variação da concentração plasmática de PNA não foi suficiente para interferir com a mobilização lipídica. Uma das principais ações do PNA é a homeostasia da pressão volume, passando grande parte dessa função através da modulação da função renal. O doseamento de marcadores da função renal mostrou um aumento significativo da ureia ao longo dos momentos de seguimento, com uma diferença no S90 d estatisticamente significativa (Ge: 28,43±1,64 mg/dl vs Gc: 19,77±3,99 mg/dl; $p=0,021$). A análise da variação basal-90 dias, dentro de cada grupo também foi significativa ($p=0,04$), com um aumento da concentração sanguínea de ureia superior no Ge. A creatinina, no entanto, não apresentou diferenças entre os dois grupos. A conjugação destes dois parâmetros no rácio ureia/creatinina mostrou uma variação tendencialmente significativa ao longo do estudo com um rácio de 14:1 no Ge sendo esse rácio de aproximadamente 5:1 no Gc ($p=0,117$) (Gráfico 8). A análise deste parâmetro permite apontar para um estado de hipovolémia no Ge, apesar de os modelos terem livre acesso a água. A exclusão cirúrgica do AAE em modelo animal (carneiros) já tinha demonstrado uma diminuição do reflexo da sede, tendo sido a função do AAE apontada como mediador na manutenção da volémia²⁸.

Tabela 30 – Resultados de amostras biológicas de sangue e urina

	Grupo Experimental					Grupo de Controlo					Valor p Basal;S10;S45; S90; Δ
	Basal n _{ge} =5	S 10d n _{ge} =5	S 45d n _{ge} =5	S 90d n _{ge} =4	Δ basal-90d	Basal n _{gc} =4	S 10d n _{gc} =4	S 45d n _{gc} =4	S 90d n _{gc} =4	Δ basal-90d	
PNA SP b (pg/ml)	378,83±557,16	517,52±598,24	511,20±640,85	730,0±888,06	261,45±1167,46	191,5±248,26	149,38±195,4	298,45±331,08	188,05±348,19	-3,45±135,8	0,327; 0,221; 0,624; 0,149; 0,668
PNA ADb (pg/ml) ^(T)	322,4±435,45	X	X	316,16±43,96	-134,07±516,7	244,95±297,25	X	X	230,15±425,05	-14,8±151,76	0,624; X; X; 0,289; 1,0
PNA AEB (pg/ml) ^(T)	399,5±653,0	X	X	337,27±115,77	-248,37±728,0	70,65±58,36	X	X	223,08±417,58	152,43±403,54	0,462; X; X; 0,289; 1,0
PNA AEE b (pg/ml)	131,44±96,43	X	X	X	X	79,1±73,84	X	X	X	X	0,327; X; X; X
PNA SP pp ⁽¹⁾ (pg/ml)	468,46±796,91	621,52±674,03	512,5±688,98	279,53±128,52	-424,07±913,35	169,35±205,79	143,93±178,87	325,1±375,39	290,38±560,69	121,03±372,63	0,462; 0,221; 0,624; 0,289; 0,414
PNA AE pp ⁽¹⁾ (pg/ml)	106,35±104,86	X	X	286,47±76,87	?	153,73±176,93	X	X	271,33±521,06	117,60±363,74	0,643; X; X; 0,285;X
PNA AD pp ⁽¹⁾ (pg/ml)	116,75±129,05	X	X	295,97±90,75	?	145,9±155,52	X	X	401,98±780,16	256,08±643,09	1; X; X; 0,289;X
NT proBNP (ng/l)	23,02±4,38	20,1±0,22	20,0±0	59,03±41,32	35,25±43,02	21,07±1,42	28,83±17,65	20,0±0	20,18±0,35	-0,9±1,11	0,788;0,737;1; 0,091; 0,191
Triglicéridos (mg/dl)	38,8±7,66	49,8±39,03	41,6±16,74	42,75±4,11	2,5±7,0	27,5±7,14	41,75±25,17	47,0±10,36	38,75±7,85	11,25±13,60	0,064; 0,712; 0,624; 0,309; 0,296
LDL (mg/dl)	57,0±15,3	62,2±26,14	53,4±11,82	60,75±17,84	3,75±18,64	48,75±20,69	63,0±31,78	40,5±4,8	38,75±11,41	-10,0±21,49	0,389; 1; 0,027; 0,11; 0,371
HDL (mg/dl)	27,02±8,26	27,02±9,09	36,68±3,27	32,03±4,24	1,5±7,2	30,88±8,35	32,6±8,29	33,1±2,33	25,23±5,53	-5,65±4,4	0,624; 0,327; 0,085; 0,149; 0,142
Ureia (mg/dl)	24,76±13,03	27,18±3,82	28,58±16,91	28,43±1,64	8,98±6,75	21,35±4,3	27,13±9,07	26,05±5,27	19,77±3,99	-1,75±4,42	1; 0,624;0,624; 0,021; 0,040
Creatinina (mg/dl)	1,18±0,53	0,72±0,31	0,97±0,18	0,87±0,25	-0,08±0,33	1,15±0,14	0,91±0,24	0,99±0,17	0,84±0,1	-0,31±0,12	0,327; 0,323; 0,902; 0,885; 0,238
Ureia/creatinina ^(T)	20,69±4,51	49,34±35,36	28,4±11,83	34,58±10,16	14,19±7,97	18,53±2,88	30,0±5,39	27,47±9,15	23,48±4,19	4,95±6,18	0,436; 0,320;0,901; 0,043;0,117
Renina (pg/ml)	2,7±1,55	1,78±0,86	1,64±0,78	2,72±2,93	0,53±3,09	2,58±0,65	2,23±1,23	1,97±0,79	3,53±0,67	0,95±1,31	1; 0,806; 0,712; 0,245; 0,808
Cistatina C (mg/l)	0,08±0,03	0,04±0,03	0,05±0,02	0,05±0,02	-0,02±0,03	0,05±0,02	0,07±0,03	0,05±0,02	0,05±0,06	0,0±0,03	0,064; 0,11; 0,802; 0,554; 0,104
Aldosterona (ng/dl)	0,85±0,66	0,59±0,31	0,52±0,35	1,24±0,37	0,49±0,71	0,68±0,44	0,61±0,55	0,59±0,57	0,58±0,46	-0,10±0,32	0,455; 0,618; 0,798; 0,081; 0,178
Sódio SP b (mmol/l)	127,4±2,07	132,8±1,3	141,4±3,05	141,0±2,83	13,25±4,57	132,35±6,9	139,0±2,16	140,5±4,12	139,25±3,77	7,0±4,08	0,221; 0,014; 0,806; 0,559; 0,088
Sódio SP pp ⁽¹⁾ (mmol/l)	134,2±7,53	137,2±4,09	144,6±2,07	143,67±2,08	6,33±7,02	138,0±4,97	145,5±7,42	143,75±3,1	142,0±5,23	4,0±1,41	0,219; 0,14; 0,539; 0,858; 0,625
Sódio U b (mmol/l)	60,0±44,96	61,4±39,96	54,2±25,35	19,75±5,38	-44,25±50,43	121,75±75,62	36,0±25,78	26,75±9,67	43,5±41,13	-78,25±49,0	0,142; 0,221; 0,014; 0,386; 0,371
Sódio U pp ⁽¹⁾ (mmol/l)	70,8±36,99	69,80±46,98	103,6±25,48	86,0±43,71	-9,0±38,97	129,0±41,26	79,5±34,39	82,25±29,89	87,75±27,5	-41,25±51,62	0,086; 0,624; 0,327; 0,721; 0,410

Basal – valores obtidos na avaliação basal; S 90d – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ basal-90d – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

p ≤ 0,05; p ≤ 0,150 (T) – teste T

b – basal; pp – pós perfusão; SP – sangue periférico; U – urina 1 – no Ge apenas foi possível fazer colheitas de amostras expansão de volume e administração de NaCl hipertónico em 3 modelos.

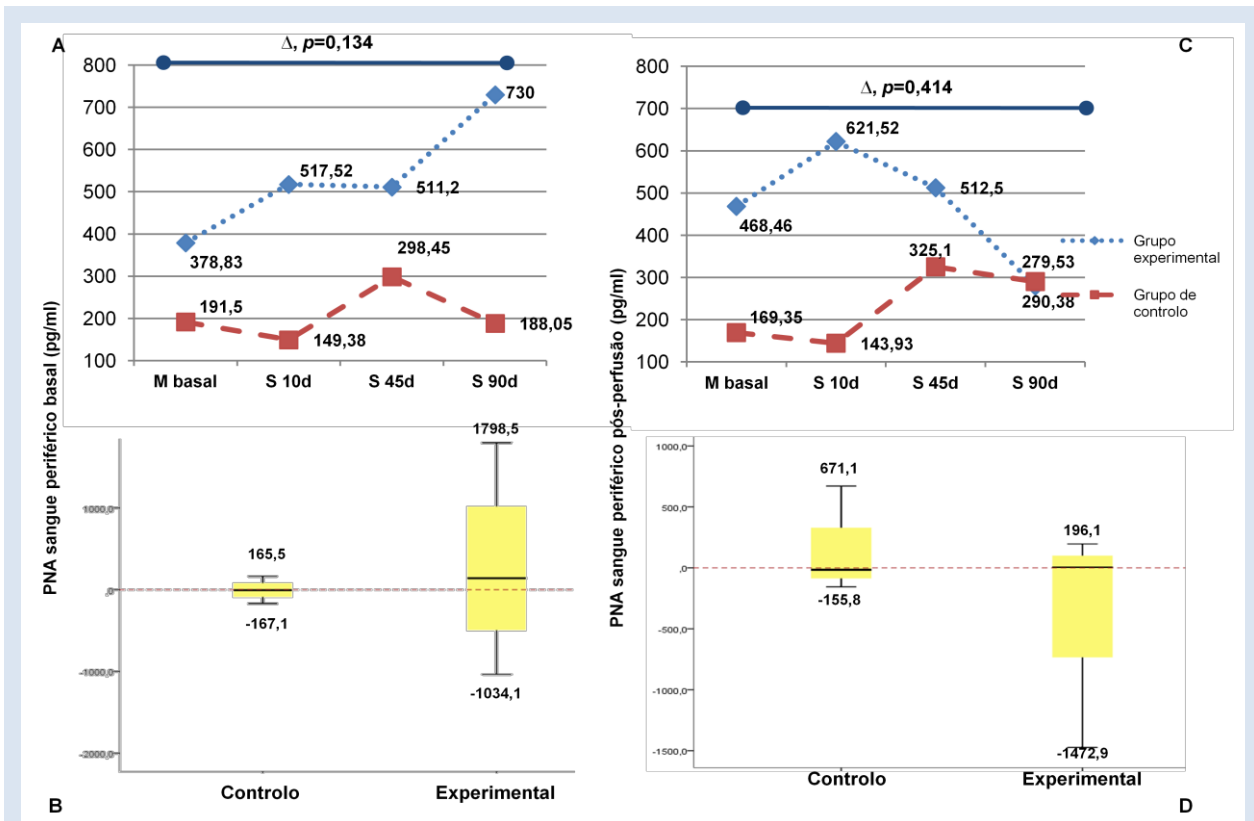


Gráfico 6 – Variação da concentração média de PNA no sangue periférico antes e após expansão de volume. **(A)** Na concentração média de PNA no SP nos momentos basais (pré-expansão de volume) em cada um dos momentos de contato verificou-se um aumento da produção deste péptido no Ge de desde o M basal até aos 90 dias, com preponderância para o intervalo S 45d, S 90d. No Gc a variação foi menor com os doseamentos do M basal e dos 90 dias a apresentarem concentrações médias semelhantes. A variação basal-90d mostrou uma tendência estatisticamente significativa ($p=0,134$), o que na leitura da *boxplot* correspondente a esta diferença se torna evidente **(B)**, através do posicionamento da mediana se situa nos $-6,05$ pg/ml no Gc e nos $+140,72$ pg/ml no Ge. No GC a variação foi menor, representada por uma menor dispersão de valores, entre $+165,5$ pg/ml e $-167,1$ pg/ml, o que não se verifica no Ge onde a variação foi bastante maior, atingindo mesmo outra ordem de grandeza, com variações entre $+1798,5$ pg/ml e $-1034,1$ pg/ml. Com a expansão de volume a que os modelos foram sujeitos a evolução não apresentou diferença estatisticamente significativa **(C)**, com menor dispersão dos valores para ambos os grupos **(D)**. A mediana da variação foi semelhante apesar de representar sentidos contrários (Gc negativa e Ge positiva, com $-15,6$ pg/ml e $+4,6$ pg/ml, respetivamente). No entanto salienta-se que no Gc a maioria dos valores se encontra acima da linha de 0 e no Ge abaixo da linha de 0, o que corrobora a tendência evolutiva encontrada, com diminuição no Ge e aumento no Gc.

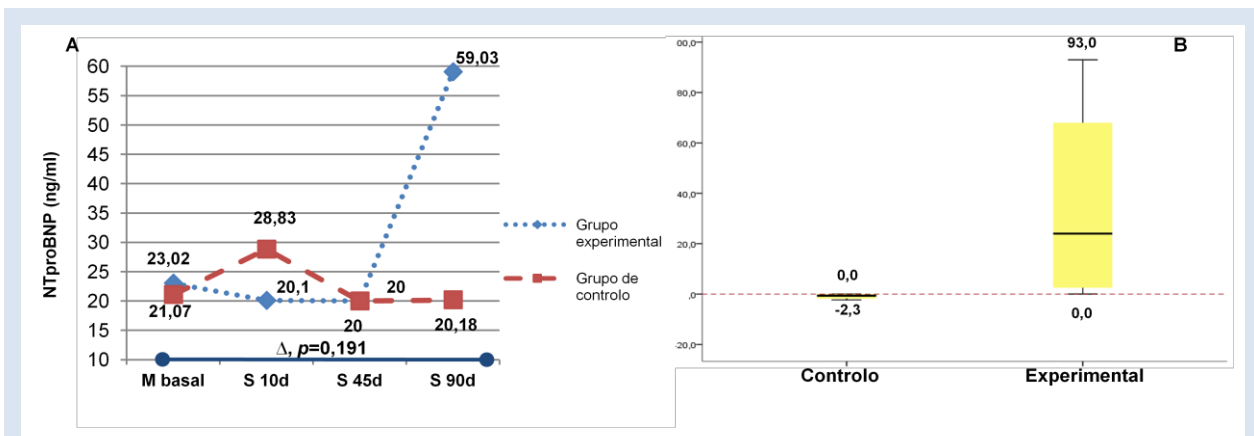


Gráfico 7 – Variação da concentração de média NT proBNP. **(A)** A concentração média de NT proBNP manteve-se constante no Gc durante todo o tempo de seguimento, tendo-se verificado um aumento substancial da concentração média no Ge com particular incidência no intervalo S 45d e S 90d. **(B)** Na *boxplot* verifica-se uma dispersão bastante menor no Gc relativamente ao Ge, onde a localização da maioria dos valores se encontra acima da linha de 0, o que eleva a mediana para $24,0$ ng/l, comparativamente com a do Gc que se situa nos $-0,65$ ng/l.

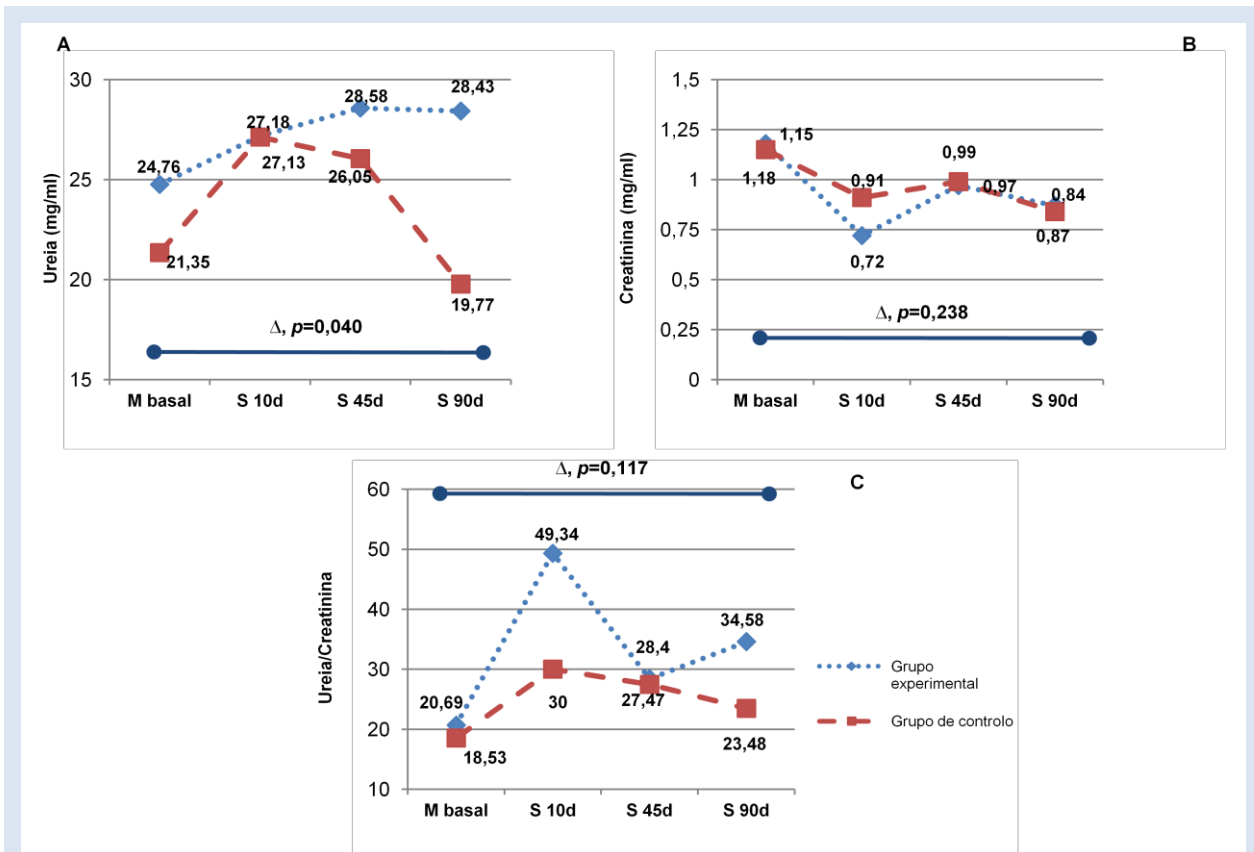


Gráfico 8 – Variação da concentração de média ureia e creatinina e do rácio ureia/creatinina. Os marcadores da função renal ureia (**A**) e creatinina (**B**) mostraram comportamentos diferentes, com concentração média de ureia a aumentar nos 2 grupos até S 10d, a partir do qual continua a aumentar de forma consistente no Ge e diminui no Gc com preponderância para a variação S 45d – S 90d, onde a diferença de valores absolutos foi estatisticamente significativa. O comportamento da evolução da concentração de ureia nos dois grupos, traduziu-se numa diferença estatisticamente significativa da variação basal-90 dias ($p=0,040$). A creatinina apresentou comportamentos semelhantes e coincidentes nos dois grupos. O rácio ureia/creatinina (**C**) mostrou valores menores no Gc ao longo de todos os momentos de contato, tendo as curvas representativas da evolução comportamento semelhante até S 45d, onde divergem, aumentando o rácio no Ge e diminuindo no Gc, o que provocou uma diferença com tendência estatisticamente significativa na variação basal-90 dias entre os grupos ($p=0,117$)

O doseamento da aldosterona e da renina, importantes na manutenção da função renal e no controlo da pressão arterial, não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos. Apesar dos valores de aldosterona estarem aumentados no Ge, estão muito abaixo dos valores de referência, sendo o seu significado clínico inexpressivo.

O doseamento da cistatina C mostrou uma tendência de diminuição no Ge (Δ basal-90d Ge: $-0,02 \pm 0,03$ mg/L vs Gc: $0,0 \pm 0,03$; $p=0,104$), corroborando a não afeção da função renal avaliada pela TFG com oclusão do AAE até aos 90 de seguimento (Gráfico 8).

O controlo da natriurese é também uma das ações importantes atribuídas ao PNA. Apesar de não existirem diferenças significativas nos valores médios dos dois grupos, com exceção da avaliação aos 10 dias de seguimento, onde a concentração de sódio plasmático foi superior no Gc ($p=0,014$), mas que se interpreta como uma casualidade, a concentração de sódio plasmático aumentou consistentemente no Ge ao longo do tempo de seguimento, o que não se verificou no Gc. A análise da variação basal-90

dias mostra um aumento tendencialmente significativo da concentração plasmática de sódio ($p=0,88$). O doseamento do sódio na urina mostrou uma evolução em sentido contrário, assistindo-se a uma diminuição da concentração média em ambos os grupos e, ainda que se verifique uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,014$) no sódio na urina aos 90 dias, com menor concentração média no Ge, esta não é expressiva do ponto de vista clínico uma vez que todos os valores se encontram abaixo dos valores de referência, e não existem diferenças significativas na variação basal-90 dias.

Após expansão de volume com 1000 ml de NaCl 0,9% e administração de 20 ml de NaCl 20% em bólus, não se verificaram diferenças na concentração plasmática de sódio nem na natriurese entre os grupos, o que não seria de esperar dado os níveis elevados de PNA, mas que é explicável pelo fato de as concentrações plasmáticas de sódio não terem significado clínico mesmo com administração de NaCl hipertónico. Contudo, ao comparar as diferenças entre a concentração de sódio no sangue periférico antes e após expansão de volume e administração de cloreto de sódio hipertónico, as concentrações foram sempre superiores após administração em ambos os grupos e com tendência para diferença estatisticamente significativas na comparação entre os momentos de contato. Na comparação das variações basal-90 dias, não se verificaram diferenças. Relativamente à concentração de sódio na urina, verificou-se o mesmo comportamento descrito acima, não sendo por isso possível afirmar, com base nestes dados, que o ligeiro aumento de PNA plasmático causado pelo aumento do volume auricular tenha tido algum efeito no aumento da natriurese (Tabela 31, Gráfico 9 e 10).

Tabela 31 – Comparação entre as concentrações médias de sódio no SP, U antes e após expansão de volume e administração de NaCl 20%

	Grupo Experimental ¹					Grupo de Controlo				
	Basal n _{ge} =5	S 10d n _{ge} =5	S 45d n _{ge} =5	S 90d n _{ge} =4	Δ basal- 90d	Basal n _{gc} =4	S 10d n _{gc} =4	S 45d n _{gc} =4	S 90d n _{gc} =4	Δ basal- 90d
Sódio SP b vs Sódio SP pp (mmol/l)	<u>0,042</u>	0,074	0,068	0,109	0,295	0,68	0,109	0,068	0,066	0,285
Sódio U b vs Sódio U pp (mmol/l)	0,345	0,144	<u>0,043</u>	0,109	0,285	0,465	0,273	0,068	0,144	0,273

Basal – valores obtidos na avaliação basal; **S 90d** – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; **Δ basal-90d** – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

p ≤ 0,05; p ≤ 0,150

b – basal; **pp** – pós perfusão; **SP** – sangue periférico; **U** – urina

1 – no Ge apenas foi possível fazer colheitas de amostras expansão de volume e administração de NaCl hipertónico em 3 modelos.

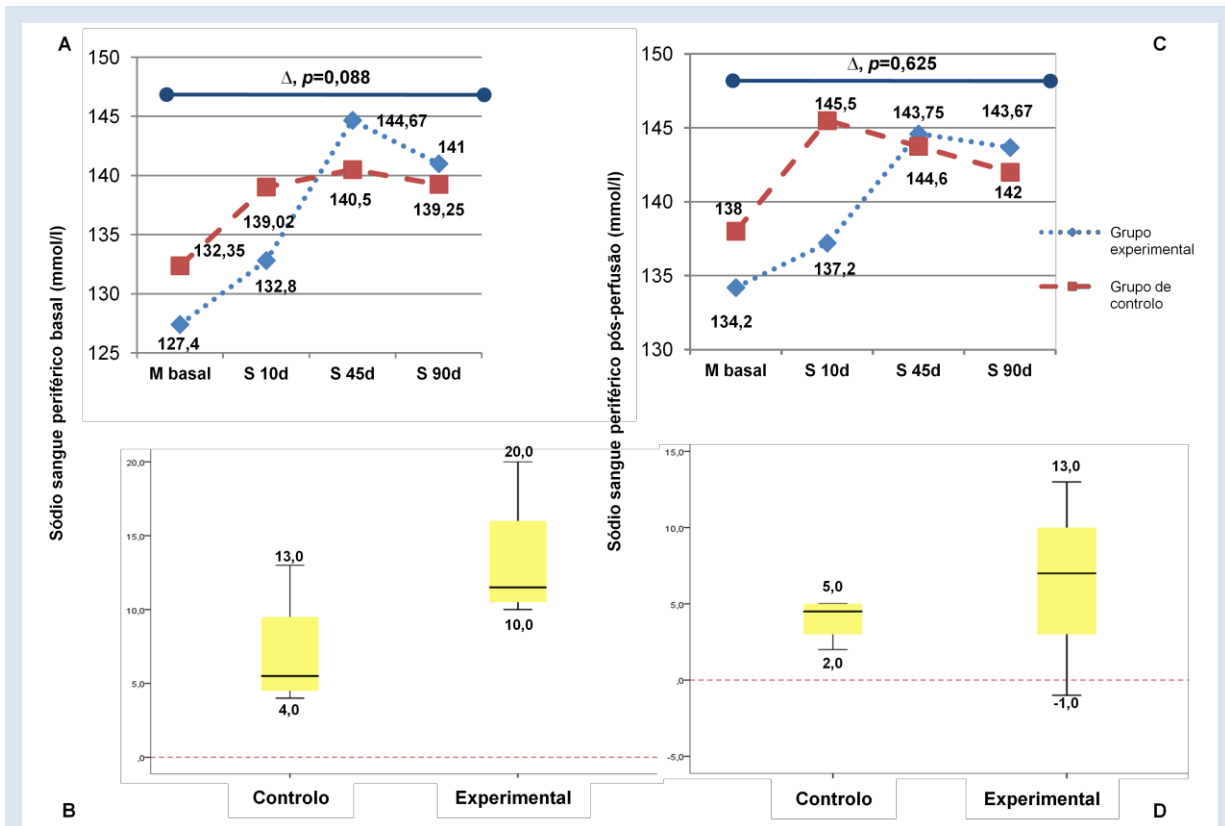


Gráfico 9 – Variação da concentração de sódio no sangue periférico antes e após perfusão e saturação com NaCl 20%. **(A)** Verifica-se um aumento da concentração de sódio sérico nos dois grupos mas com maior magnitude no Ge com tendência para diferença estatisticamente significativa. Após expansão de volume e saturação com NaCl hipertônico **(B)**, o aumento da concentração mantem-se, não se verificando qualquer diferença entre os dois grupos.

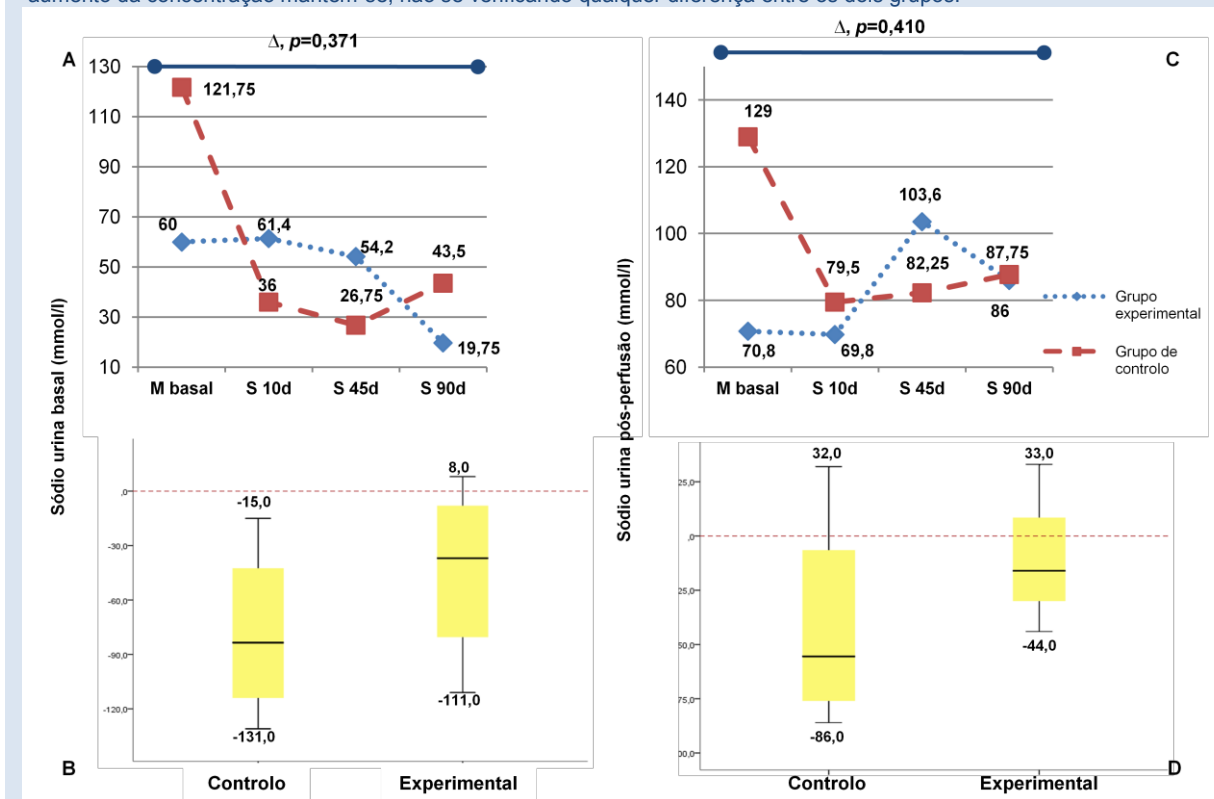


Gráfico 10 – Variação da concentração de sódio no sangue periférico antes e após perfusão saturação com NaCl 20%. **(A)** No Ge verifica-se uma natriurese menor do que no Gc em condições basais, mas sem diferença estatisticamente significativa. Após perfusão **(B)** verifica-se um ligeiro aumento na natriurese no Ge no S45 d, mas sem que a variação basal-90 dias apresente significado estatístico.

5.5. Avaliação biométrica e de parâmetros fisiológicos.

Durante o tempo de estudo verificou-se um aumento médio de peso dos modelos de 39,8% no Ge e 47,8% no Gc, o que se traduziu num acréscimo médio entre o MB e o S90 d de $20,28 \pm 5,67$ Kg e de $27,53 \pm 7,25$ Kg no Ge e no Gc, respetivamente. Apesar de aos 90 dias apresentarem diferenças tendencialmente significativas ($p=0,146$), a variação observada mostrou um aumento de peso congruente entre os grupos, pelo que a diferença na variação não é estatisticamente significativa (Tabela 32, Gráfico 11). Relativamente ao crescimento dos modelos, verificou-se um crescimento médio de 7,1% no Ge e 13,5% no Gc, o que se traduziu numa variação basal-90 dias estatisticamente diferente, com os modelos do Gc a crescerem significativamente mais que os do Ge. (Δ basal-S90d – Ge: $10,0 \pm 4,24$ cm vs Gc: $16,25 \pm 3,3$ cm; $p=0,059$) (Tabela 33, Gráfico 11). O aumento da concentração de PNA plasmático está associado a diminuição de secreção da hormona de crescimento através da inibição da glândula pituitária¹²⁸. Contudo, esta hormona está mais associada como processo de reciclagem e maturação celular, o que aliado à pequena dimensão da amostra e à baixa significância estatística, seja pouco razoável afirmar que a oclusão do AAE possa afetar o crescimento dos modelos. Apesar de não estatisticamente significativa, a diferença de peso pode também estar relacionada com a hipovolémia registada no Ge, reflexo da diminuição do volume de fluido extracelular onde o PNA atua como inibidor da libertação de vasopressina no lobo neural, conduzindo à perda renal de água¹²⁸. A diminuição da taxa de crescimento conduziu necessariamente a uma tendência para uma menor área de superfície corporal no Ge.

A hipovolémia registada não teve reflexo clínico na PA, não tendo sido registadas diferenças na avaliação da pressão arterial dos modelos de cada grupo ao longo do estudo. A variação da FC também não mostrou diferenças entre os dois grupos, não obstante o registo de médias significativamente mais elevadas no Gc no S 90 d ($p=0,021$), o que não se coaduna com a ação bradicardizante do PNA.

Tabela 32 – Avaliação biométrica dos modelos

	Grupo Experimental					Grupo de Controle					Valor p
	Basal $n_{ge}=5$	S 10d $n_{ge}=5$	S 45d $n_{ge}=5$	S 90d $n_{ge}=4$	Δ basal-90d	Basal $n_{gc}=4$	S 10d $n_{gc}=4$	S 45d $n_{gc}=4$	S 90d $n_{gc}=4$	Δ basal-90d	
Peso (Kg)	53,0±4,76	53,54±7,56	67,36±4,95	74,1±1,53	20,28±5,67	57,6±12,85	59,9±14,57	72,13±15,75	85,13±16,49	27,53±7,25	1;0,327; 0,902; 0,146; 0,166
Comprimento (cm)	119,0±7,38	119,8±6,3	126,0±6,89	127,5±7,0	10,0±4,24	120,5±11,85	121,5±11,1	132,0±10,03	136,75±14,17	16,25±3,3	1; 0,902; 0,327; 0,137; 0,059
IMC	37,62±4,1	37,27±4,02	42,76±5,62	45,89±4,96	6,82±5,66	39,31±2,06	40,1±3,0	40,95±2,47	45,32±2,11	6,01±3,91	0,327; 0,327; 0,221; 0,386; 0,822
ASC (m ²)	1,32±0,09	1,33±0,12	1,53±0,07	1,62±0,04	0,3±0,06	1,39±0,22	1,42±0,24	1,63±0,23	1,8±0,27	0,41±0,1	0,805; 0,712; 0,711; 0,08; 0,087

Basal – valores obtidos na avaliação basal; S 90d – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ basal-90d – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

$p \leq 0,05$; $p \leq 0,150$

IMC – índice de massa corporal; ASC – área de superfície corporal.

Tabela 33 – Avaliação parâmetros fisiológicos

	Grupo Experimental					Grupo de Controle					Valor p
	Basal $n_{ge}=5$	S 10d $n_{ge}=5$	S 45d $n_{ge}=5$	S 90d $n_{ge}=4$	Δ basal-90d	Basal $n_{gc}=4$	S 10d $n_{gc}=4$	S 45d $n_{gc}=4$	S 90d $n_{gc}=4$	Δ basal-90d	
PAS (mmHg)	124,4±12,3	146,8±29,66	117,2±16,63	130,5±29,89	6,5±33,0	138,0±10,42	155,25±9,32	123,75±21,7	143,0±24,6	5,0±22,79	0,142; 0,327; 0,806; 0,386; 0,943
PAD (mmHg)	75,6±21,28	85,6±17,95	57,8±11,8	56,25±5,32	-13,25±13,89	73,0±17,05	88,0±10,61	67,0±17,64	60,25±10,90	-12,75±21,82	0,806; 0,902; 0,325; 0,248; 0,970
PAM (mmHg)	67,33±10,05	78,13±15,27	59,0±8,8	62,92±10,1	-2,25±11,78	71,0±5,11	81,75±4,44	64,25±13,07	68,42±10,83	-2,59±12,42	0,461; 0,539; 0,712; 0,386; 0,970
FC (bpm)	82,6±11,8	X ¹	68,0±4,95	67,0±9,2	-17,75±3,94	90,5±13,6	X ¹	63,25±17,46	103±19,02	12,5±20,5	0,462; x; 0,327; 0,021; 0,125

Basal – valores obtidos na avaliação basal; S 90d – valores obtidos no seguimento aos 90 dias; Δ basal-90d – variação entre os valores basais e 90 dias de seguimento.

$p \leq 0,05$; $p \leq 0,150$

PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – pressão arterial média; FC – frequência cardíaca

1 – aos 10 dias de seguimento não foi registrada a frequência cardíaca.

Oclusão percutânea do apêndice auricular esquerdo e estrutura auricular.
Efeito na função mecânica e endócrina auricular.

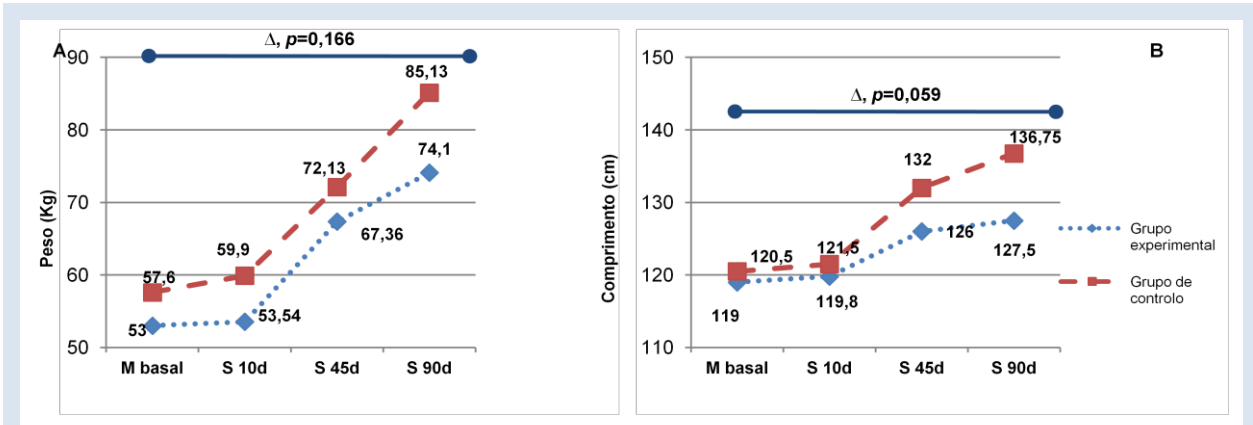


Gráfico 10 – Variação do peso e comprimento. **(A)** O aumento médio do peso foi semelhante nos dois grupos e apesar dos modelos do Gc terem atingido pesos superiores, a variação basal-90 dias não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. **(B)** No caso do comprimento, a taxa de crescimento foi diferente nos dois grupos, com os modelos do Ge a crescerem menos que os modelos do Gc, sendo a diferença da variação basal-90 dias entre os grupos estatisticamente significativa.

6. Discussão de resultados

A oclusão do AAE por técnica percutânea mostrou bons resultados no que concerne à profilaxia de fenómenos tromboembólicos, demonstrando mesmo a sua não inferioridade, comparativamente à terapêutica clássica de ACO com varfarina, em ensaio clínico randomizado⁸⁹. Não existe ainda no entanto evidência de que a oclusão percutânea do AAE seja inócua para a estrutura e função auricular esquerda, tanto na sua vertente mecânica como na sua vertente endócrina, com potenciais efeitos adversos fisiológicos e hemodinâmicos¹²⁹. A função mecânica auricular esquerda está intimamente relacionada com a função ventricular esquerda durante todo o ciclo cardíaco, sendo a reserva auricular esquerda um espelho da função diastólica ventricular¹³⁰.

Apesar do reconhecimento da diminuição da função auricular, e particularmente da função contrátil, nos doentes com FA permanente o que provoca a médio/longo prazo um impacto nocivo no débito cardíaco, o estadio de permanente é um estado avançado da doença^{33,37,63,66}. O *remodelling* estrutural a que está sujeita a AE é progressivo com o avançar da doença, pelo que os doentes com FA de longa duração tendem a apresentar alterações estruturais mais marcadas^{3,11,68,69}. Contudo o risco tromboembólico não difere com as diversas apresentações clínicas da FA, mas apenas com a duração do episódio e os fatores de risco associados, pelo que está indicada a instituição de terapêutica profilática tromboembólica em indivíduos com FA, independentemente da sua apresentação clínica^{5,7,8,12,16}. Considerando os doentes com FA permanente de longa duração, a oclusão do AAE não parece, conceptualmente, apresentar aspetos relevantes para as alterações estruturais e funcionais, desde que a implantação seja corretamente efetuada, com posicionamento correto do dispositivo de modo a não afetar as estruturas adjacentes, nomeadamente a válvula mitral e a VPSE¹³¹. Em doentes com FA paroxística ou persistente de curta duração, este conceito já não parece ser tão linear. Estes doentes, com medidas adequadas de controlo de ritmo estarão grande parte da sua vida em RS, mas o que não lhes diminui o risco tromboembólico. Nestes doentes em RS a deterioração progressiva da função e estrutura auricular pode ser mais lenta, o que leva a crer que se a oclusão do AAE produzir alterações na estrutura auricular semelhantes às causadas pela FA, pode precipitar e acelerar o *remodelling* estrutural e conseqüentemente o *remodelling* eletrofisiológico, o que irá agravar a arritmia aumentando precocemente a periodicidade dos episódios.

A avaliação das dimensões da AE reveste-se de grande importância, providenciando informação prognóstica importante. A dilatação auricular ocorre majoritariamente por sobrecarga de volume ou de pressão, sendo o incremento da dimensão auricular um significativo preditor independente de mortalidade^{105,132}. Também a dilatação auricular se correlaciona com parâmetros inflamatórios e *stress* oxidativo em doentes com alto risco de FA, potenciando o tromboembolismo¹³³.

O AAE ao atuar como uma câmara de descompressão, com capacidade de distensão superior ao resto da AE, pode minorar os efeitos da sobrecarga de volume e/ou pressão, mantendo conservadas as dimensões auriculares em condições de sobrecarga num período mais um menos prolongado de tempo⁷⁶.

Neste estudo não se verificaram alterações estatisticamente significativas na área máxima auricular, tendo-se verificado que com a oclusão do AAE, a área mínima aumentou relativamente ao registado no Gc, com diferença da variação basal-90 dias estatisticamente significativa ($p=0,043$).

Com a oclusão do AAE verificou-se um aumento do volume máximo e mínimo, apontando para que a limitação do espaço total auricular conduza a uma sobrecarga de volume auricular, uma vez que lhe é retirada a sua câmara de descompressão podendo provocar um aumento das dimensões auriculares como mecanismo de adaptação ao aumento da pressão intra-auricular. Este fato ganha importância ao considerar que em doentes em RS o volume auricular indexado à ASC é um marcador de risco cardiovascular mais robusto que a área ou diâmetro auriculares¹³⁴.

Kamohara et al num estudo de exclusão cirúrgica do AAE em modelo animal, demonstrou uma ligeira diminuição do volume e área auricular mas sem significado estatístico¹⁰². A diferença entre os resultados deste estudo e os de *Kamohara* podem estar associados à técnica cirúrgica utilizada, que no caso de *Kamohara* foi a exclusão epicárdica do AAE, com repuxamento de toda a câmara auricular esquerda e sem controlo sobre a colocação do dispositivo de exclusão no óstium do AAE, o que pode provocar alteração da geometria auricular¹⁵. No caso da oclusão percutânea do AAE, ao permitir a visualização do óstium do AAE por ETE, garante o correto posicionamento do dispositivo, e mesmo o próprio conceito da implantação e do dispositivo não provoca interferências na arquitetura da AE¹³¹. *Hoit et al* descreveu um comportamento de histereses na relação pressão-volume auricular antes e após apendectomia cirúrgica, no qual verificou que com um aumento semelhante na pressão auricular, o volume auricular era superior antes da apendectomia, do que após¹³⁵. *Tabata et al* mostrou que, durante valvulotomia mitral, a clampagem do AAE provocava aumento da dimensão máxima da AE por sobrecarga de volume, que se fez acompanhar por um aumento da pressão intra-auricular. A evidência desta ocorrência

em agudo, aponta que para com maior período de tempo de oclusão do AAE, a AE tenda a aumentar de dimensões, de forma a contrariar o aumento da pressão pela sobrecarga de volume a que fica sujeita, tal como pode ser observado em doentes com restrição de saída de fluxo da aurícula para o VE (ex. estenose mitral).

O aumento do volume auricular não se refletiu no entanto nas dimensões sistólica ou telediastólica ventriculares avaliadas por Modo M, não se verificando diferenças estatisticamente significativas na variação basal-90 dias entre o Ge e o Gc.

Relativamente às dimensões das paredes ventriculares avaliadas por Modo M, não se registaram diferenças relevantes entre os 2 grupos, verificando-se apenas uma tendência para diferença estatisticamente significativa na espessura da PP ventricular, com o Ge a apresentar espessura média menor. Contudo, foi possível encontrar uma diferença estatisticamente significativa na variação da massa ventricular esquerda entre a avaliação basal e os 90 dias de seguimento ($p=0,002$), com o Ge a apresentar massas médias menores. Apesar de estar descrita na bibliografia, uma associação entre o volume auricular e a massa ventricular, onde o aumento de um provoca o aumento de outro¹⁰⁵, está implícito nesta relação o aumento da pressão arterial, o que não se verificou pelo que se assume que a variação da massa pode estar relacionado apenas com a diminuição da espessura da parede posterior ventricular. Esta alteração verificada na massa e espessura da PP não apresentou significado clínico, não estando associada a diminuição da *performance* contrátil do VE, não tendo os índices de avaliação da *performance* ventricular utilizados neste estudo (índice de Tei, FEVE por método de *Teich* e fração de encurtamento) revelado diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos

O volume auricular, com particular interesse no volume de ejeção total, considerando as capacidades de relaxamento e distensibilidade auricular (a *compliance* auricular) pode ser determinante para a função ventricular esquerda e manutenção do débito cardíaco adequado^{107,136}. A diminuição da *compliance* está associada a alterações no relaxamento e ao índice de endurecimento auricular e é um preditor importante da diminuição da função de reservatório auricular¹³⁷. A *compliance* auricular, apesar do aumento do volume máximo, não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos.

A função auricular pode ser avaliada segundo vários métodos ecocardiográficos que longe se serem exclusivos, são complementares entre si^{117,138}. A medição dos volumes auriculares nas diferentes fases do ciclo auricular (volume máximo, volume pré-contracção e volume mínimo) permitem avaliar a função auricular através da análise dos volumes de ejeção e frações de ejeção em cada uma dos componentes da função auricular. A avaliação da função auricular pode ser avaliada com um todo através da

sua fração de ejeção total e volume de ejeção total, bem como através das componentes fásicas onde intervêm outros parâmetros ecocardiográficos que além de fornecerem informação acerca da função auricular, também fornecem informação sobre o enchimento ventricular, caracterizando assim a relação do fluxo auricular com a função diastólica ventricular.

Neste estudo não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a fração de ejeção auricular total e o volume de ejeção total que caracterizam a função de reservatório, nem na fração e volume de ejeção passiva que caracterizam a função de condução ou na fração de ejeção e volume de ejeção ativo que caracterizam a função de bomba, sugerindo que a oclusão do AAE não causa alterações nas componentes da função auricular. No entanto, as medições dos volumes auriculares por método de *Simpson* são muito operador-dependente, e tendem a estar subvalorizadas quando comparados com outras técnicas de imagem, pelo que a sua utilização como único meio de diagnóstico não deve ser considerado¹³².

Kamohara et al, no seu trabalho de avaliação do impacto da exclusão cirúrgica do AAE na função auricular esquerda utilizou além da área e volumes, a análise do fluxo transmitral e o IDT do anel mitral, tendo registado um aumento da velocidade de pico da onda E do fluxo transmitral, imediatamente após a exclusão do AAE, tendo esse valor normalizado no seguimento a 7 dias, sugerindo um mecanismo de adaptação, por aumento da cavidade¹⁰².

Na avaliação do fluxo transmitral não se verificaram alterações das velocidades de fluxo através da válvula mitral entre os dois grupos. Estes dados sugerem que a função auricular contrátil representada pela velocidade de pico da onda Am não foi afetada pela oclusão do AAE, embora se verifique na análise da IDT do anel mitral que a evolução da velocidade a` foi tendencialmente menor no Ge, mas sem que o significado estatístico dessa diferença se possa considerar robusto ($p=0,134$). As velocidades de fluxo da onda Em, bem como as velocidades miocárdicas e` e s` por IDT, também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, sugerindo que o fluxo passivo entre a AE e o VE na fase de condução não foi afetado pela oclusão do AAE.

O fato da velocidade de pico média da onda Em não apresentar diferenças na evolução basal-90 dias entre os grupos pode estar associada à dilatação auricular verificada no Ge, que compensou o aumento da pressão intra-auricular, e que consequentemente normalizou o fluxo protodiastólico entre a AE e o VE.

Está provado em vários trabalhos científicos que o rácio E/e` tem uma associação forte com as pressões de enchimento ventricular, é reprodutível e independente da pré-carga, sendo por isso um bom indicador da função diastólica do VE¹⁰². Neste

estudo, o rácio Em/e' não apresentou diferenças estatisticamente significativas na variação basal-90 dias entre os grupos, o que sugere que as pressões de enchimento ventricular não sofreram alterações com a sobrecarga de volume auricular. Em doentes com patologias que causem dilatação auricular, como é o caso da estenose mitral, verifica-se diminuição da velocidade da onda a' com o avançar da doença¹¹⁰. O fato de neste estudo isso não se verificar, mas antes pelo contrário se verificar uma aumento dessa velocidade no Ge, leva a crer que a dilatação auricular ainda não foi suficiente para alterar a capacidade de resposta contrátil ao estímulo de estiramento das fibras musculares, estando mantido o mecanismo de *Frank-Starling*.

O fluxo das VP avaliado por *Doppler* pulsado é um bom indicador da função auricular, com particular preponderância na avaliação do relaxamento auricular e sua condição de enchimento¹³⁹.

Mayuama et al caracterizou, através de *Doppler* pulsado, a velocidade de retorno do sangue às VP secundária à contração auricular (velocidade da onda Ap) em doentes com FA paroxística ou persistente em RS como sendo um fenómeno responsável pela progressão da FA em doentes hipertensos, mostrando que o aumento da velocidade de pico da onda Ap era um preditor independente da progressão da FA, estando intimamente relacionada com a redução da fração de encurtamento auricular¹⁴⁰. Em doentes com FA, a redução da velocidade de fluxo do AAE, correlaciona-se com a redução da velocidade de pico da onda Sp¹³⁹. *Kamohara et al* verificou que após exclusão do AAE, a velocidade de pico da onda Sp diminuiu de forma significativa relativamente à avaliação basal, com aumento significativo da velocidade média da onda Dp¹⁰².

Neste estudo verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na variação basal-90 dias da velocidade média da onda Sp, com menor velocidade média no Ge ($p=0,029$). Relativamente à onda Dp, ao contrário do descrito por *Kamohara*, a velocidade média também diminuiu no Ge, embora a variação basal-90 dias não tenha significado estatístico importante ($p=0,154$). A velocidade de pico da onda Sp está associada ao enchimento auricular na fase de reservatório auricular, durante a sístole ventricular¹⁰⁶. Uma diminuição da velocidade média da onda Sp pode ser explicada pelo aumento do volume mínimo que se verificou no Ge, sem que ocorra um aumento concomitante da *compliance* auricular, o que evidência uma menor capacidade de receção de sangue proveniente das VP durante a fase de reservatório, uma vez que a aurícula contém uma quantidade de sangue superior ao esperado após a contração auricular. Apesar de não se verificar diferença estatisticamente significativa ou clinicamente importante na velocidade da onda Ap, nem em nenhum dos outros parâmetros associados à contração auricular – a' ; Am e fração de ejeção auricular

ativa – é possível verificar nos gráficos referentes a estes parâmetros que no Ge a reta tem um declive descendente ou ascendente menos acentuado que o Gc (Gráficos 3,4 e 5) o que sugere que com uma amostra maior ou com prolongamento do tempo de estudo, poderia verificar-se uma deterioração da função contrátil auricular, com conseqüente aumento do volume mínimo após contração auricular, o que originaria uma sobrecarga de volume auricular.

A avaliação da deformação longitudinal auricular é um novo método de análise da função auricular, tendo sido já utilizado para caracterizar a função auricular de doentes com estenose mitral, hipertensão arterial e FA pós ablação em vários trabalhos científicos, cuja vantagem *major* é ser independente da angulação do feixe ultrassónico o que o torna menos operador dependente^{116,141,142}. O estudo da deformação miocárdica por *speckle tracking* mostrou ser altamente sensível na deteção precoce de alterações no padrão de deformação auricular em indivíduos hipertensos e/ou diabéticos com dimensões auriculares normais¹¹⁴.

Ao conhecimento do autor, não existem descrições da avaliação da função auricular por esta técnica no efeito da oclusão/exclusão do AAE.

Para análise da deformação miocárdica longitudinal auricular, foram consideradas as paredes septal e lateral auricular, cada uma dividida em 3 segmentos (basal, médio e teto auricular). Em cada um dos segmentos foi medida a taxa e velocidades de deformação protodiastólica, telediastólica e sistólica. Para análise da cada parede foi calculada a média dos picos, correspondendo à taxa e velocidade de deformação total da parede. Para análise segmentar, foi calculada a média dos picos em cada segmento, dividindo a aurícula por “faixas” correspondendo aos segmentos basais, médios e teto da aurícula. A taxa e velocidade de deformação total foram obtidas através da média de deformação de todos os segmentos analisados em cada uma das paredes, e para cada um dos picos de deformação.

Não se registaram diferenças significativas na variação basal-90 dias em nenhuma das paredes ou “faixas” segmentares, nas taxas de deformação sistólica, protodiastólica ou telediastólica, não obstante a diferença na avaliação basal entre os grupos para alguns destes parâmetros individualmente.

Neste estudo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos no que concerne à deformação longitudinal auricular total (*strain*), nem à velocidade de deformação (*strain rate*), confirmando que o aumento de volume verificado não foi suficiente para causar perturbação da função auricular quando avaliada por esta técnica.

O aumento do trabalho auricular para resolver um aumento do volume auricular, é um dos fatores preponderantes para a fadiga auricular promovendo falência auricular, o

que determina o alargamento da aurícula. Em doentes com estenose mitral, onde se destacava um aumento moderado do volume auricular, o trabalho auricular caracterizado pela energia cinética de contração estava marcadamente aumentado¹⁴³. Neste estudo e, não obstante os modelos do Ge apresentarem valores médios de energia cinética significativamente inferiores aos do Gc na avaliação no momento basal, a variação basal-90 dias não revelou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sugerindo que o aumento de volume verificado não teve influência no trabalho auricular.

Uma das maiores preocupações relativamente à oclusão do AAE, são as alterações na manutenção da homeostasia pressão-volume, maioritariamente pelas alterações induzidas na produção de PNA^{28,129}. Sendo o PNA produzido essencialmente no AAE e libertado como resposta a uma sobrecarga de pressão e/ou volume através do estiramento do AAE, a sua oclusão além de inibir a sua produção poderia também eliminar o estímulo à sua libertação, com consequências importantes ao nível da manutenção adequada da volémia e prejuízo da função renal^{28,29,31,39,51}. Em doentes com FA de longa duração, a capacidade de produção de PNA está diminuída, não só pela deterioração da microestrutura celular da aurícula, com deposição de colagénio, mas também devido à eliminação do estímulo de secreção provocado pelas alterações hemodinâmicas ao nível do AAE^{68,69,71,144}. Nos doentes com FA paroxística, ou persistente de início recente, que ainda não sofreram *remodelling* estrutural importante, a concentração de PNA plasmático está aumentada durante os episódios de FA, estando esse aumento associado à sobrecarga de volume a que a aurícula fica sujeita^{69,70}.

Thekeher et al estudou os níveis plasmáticos de PNA em doentes com FA antes e após cardioversão, demonstrando que apesar da concentração de PNA plasmático diminuir após cardioversão, mantinha-se mais elevada do que em voluntários sem doença, comprovando que a concentração elevada de PNA plasmático estava fortemente associada a volumes auriculares aumentado¹⁴⁵.

Neste estudo, observou-se que a concentração plasmática de PNA no primeiro momento de contato se encontrava elevada em todos os modelos relativamente aos valores de referência, independentemente do grupo. Este fato pode ser explicado pela associação descrita entre o aumento da concentração de PNA e a hipoxia aguda pós-anestesia intramuscular e antes da ventilação mecânica⁵³. Contudo, foi possível observar um aumento da concentração de PNA plasmático no sangue periférico no Ge após a oclusão do AAE, tendo-se mantido essa concentração estável, sem variações importantes ao longo do tempo de estudo no Gc. Ao analisar a variação basal-90 dias, como poder ser verificado através das áreas das *boxplots* referentes a esta variação,

existiu uma grande dispersão de valores, sendo mais acentuada no Ge, o que conduziu a que não fossem encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Contudo, tendo em consideração o gráfico relativo à concentração plasmática de PNA no SP, é possível verificar que a maior variação de concentração ocorre no intervalo S45 d – S90 d.

Apesar de descrito na bibliografia que a concentração de PNA é superior no AAE do que no resto da aurícula, verificou-se nas amostras intracardíacas recolhidas, que a concentração de PNA foi superior na AE e na AD ao invés do descrito para o humano, e com valores próximos aos encontrados no sangue periférico. Este fato pode ser explicado por duas teorias, além da relação com a hipóxia anteriormente referida. Por um lado pode prender-se com as diferenças anatómicas entre o coração porcino e o humano, com AAE de grandes dimensões e *óstia* alargados o que pode ter levado a que as amostras intracardíacas tenham sido recolhidas no *óstium* do AAE e não no corpo da AE, sendo a amostra relativa ao AAE recolhida já na porção terminal onde a distensibilidade e concentração de grânulos é menor^{127,146}. Também a manipulação necessária à cateterização transeptal pode estar envolvida nesta discrepância de valores, uma vez que o *tenting* realizado aquando da punção transeptal provoca estiramento das fibras musculares septais, induzindo a libertação de PNA pela parede septal na cavidade auricular.

Kim et al descreveu uma diminuição da concentração de PNA plasmático em amostras de sangue periférico em doentes sujeitos a cirurgia de *Maze*, com apendectomia bilateral, tendo atribuído essa diminuição não diretamente à exclusão dos apêndices auriculares nem à conversão a ritmo sinusal mas, ao aumento da fibrose parietal na aurícula originada pelas múltiplas linhas cirúrgicas efetuadas e sua cicatrização¹⁴⁷. *Yoshiara et al* demonstrou que a concentração de PNA plasmático, após exercício físico ou sobrecarga farmacológica, subiu em indivíduos sujeitos a cirurgia de *Maze* não apendectomizados em comparação aos que realizaram apendectomia durante o procedimento cirúrgico¹⁴⁸. *Stewart et al* demonstrou, em modelo animal de cão, que a apendectomia bilateral, em condições basais não afetou os níveis plasmáticos de PNA em contraponto com *Nishimura et al* que demonstrou, também no mesmo modelo, uma diminuição significativa da concentração média de PNA plasmático após apendectomia^{149,150}. *Yoshiara et al* verificou que a preservação do apêndice auricular direito melhorava os níveis de PNA, após cirurgia de *Maze*. Como crítica a estes trabalhos descritos previamente, pode ser referido o fato de serem todos efetuados por técnica cirúrgica de sutura ou agrafo que, como descrito anteriormente mostrou uma taxa de oclusão incompleta importante, o que pode conduzir a que o AAE possa manter a sua função endócrina razoavelmente preservada.

Porém, de modo a avaliar a verdadeira magnitude das alterações da concentração de PNA plasmático com a oclusão/exclusão do AEE, vários autores procederam à instrumentação de modelos experimentais com expansão de volume. *Villareal et al*, verificou que durante a expansão de volume, os níveis de PNA plasmático eram inferiores em modelos sujeitos a apendectomia bilateral, em comparação com modelos onde os apêndices auriculares foram preservados¹⁵¹. *Stewart et al* demonstrou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na concentração média de PNA plasmático após expansão de volume, verificando que a concentração de PNA aumentava em modelos intatos, não ocorrendo alterações relevantes em modelos com apendectomia bilateral¹⁴⁹.

Neste estudo verificaram-se níveis semelhantes de PNA plasmático após expansão de volume no Ge até aos 45 dias de seguimento. No S90 d, a expansão de volume não fez aumentar a produção de PNA, tendo-se registado valores inferiores médios aos registados na avaliação basal, sugerindo que o estímulo à expressão de PNA foi diminuído pela oclusão do AAE. Contudo, ao comparar a concentração de PNA plasmático no sangue periférico antes e após expansão e volume em cada um dos momentos de contato, não foi possível identificar diferenças estatisticamente significativas, tendo sido apenas encontrada uma tendência para diferença estatisticamente significativa na comparação entre a variação basal-90 dias ($p = 0,109$), sugerindo que, apesar de terem sido verificadas concentrações menores de PNA plasmático no S90 d após expansão de volume, a acentuada dispersão de valores registados e a pequena dimensão da amostra possam ter comprometido a robustez estatística da diferença. Relativamente às concentrações do péptido doseadas nas amostras intracardíacas, não se verificaram diferenças entre os valores registados antes e após expansão. Neste ponto o número de modelos aos quais foi possível realizar o doseamento do PNA intracardíaco após expansão de volume foi ainda menor, devido a ter ocorrido trombose da bainha de cateterização transeptal no tempo de espera após expansão de volume, o que impossibilitou as colheitas.

Além do PNA, também o BNP é um importante péptido de origem cardíaca, e cujo doseamento da sua forma NT-proBNP é utilizado na prática clínica como marcador da disfunção ventricular esquerda especialmente em doentes com insuficiência cardíaca congestiva^{1,48}.

Verificou-se neste estudo um aumento da concentração plasmática de NT-proBNP com o decorrer do tempo após oclusão, nos modelos do Ge, sendo essa diferença firmada particularmente no intervalo entre S45 d e S90 d. Contudo, este aumento da concentração média de NT-proBNP não atingiu níveis patológicos, ficando abaixo dos valores máximos de referência para a espécie, pelo que aliado à não ocorrência de

alterações na *performance* ventricular (sistólica ou diastólica) não se considera clinicamente relevante, podendo apenas estar relacionada com o aumento do volume auricular.

Está descrito uma influência do PNA na mobilização lipídica^{56,57}, pelo que no sentido de estudar esse efeito, os modelos foram alimentados com dieta hiperlipídica com suplemento de gorduras saturadas. Contudo, apenas se verificou um ligeiro aumento o nível de lipoproteínas de alta densidade no Ge, sem tradução clínica.

Em 1954 *Henry et al* provou a localização na aurícula esquerda de recetores que influenciavam o fluxo urinário, com aumento da diurese após técnicas de dilatação aguda auricular, com obstrução do orifício mitral, embora não conseguisse explicar o mecanismo subjacente¹⁵². Só com a descoberta do PNA, foi possível comprovar o porquê da influência auricular no controlo da volémia, através da sua ação no sistema vascular e acima de tudo na *performance* renal através da taxa de filtração glomerular^{28,29,30,31,54}.

Neste estudo, foram usados como parâmetros de avaliação da função renal a concentração sanguínea de ureia, a creatinina sérica e a concentração de cistatina C, e, como parâmetro de avaliação volémia, o rácio ureia/creatinina. Verificou-se que a creatinina sérica se manteve inalterada após oclusão de AAE, tendo ocorrido uma diminuição do nível médio de cistatina C. A cistatina C é um marcador indireto da TFG, que não sofre influência do sexo, idade ou superfície corporal, sendo por isso altamente sensível na deteção precoce de alterações da função renal e, por esse motivo, cada vez mais incorporado na prática clínica como método de avaliação da TGF e correspondente função renal¹⁵¹. A diminuição da cistatina C no Ge sugere um aumento da TFG, provando a manutenção da função renal que também pode ser comprovada pela análise da evolução dos valores médios da creatinina. Contudo, a concentração sérica de ureia está aumentada no Ge o que se traduz num rácio ureia/creatinina elevado neste grupo sugerindo menor volémia, podendo mesmo indicar estados de hipovolémia e desidratação¹⁵⁴.

Estudos conduzidos acerca da eliminação do AAE, também se debruçaram sobre os efeitos da expansão de volume na função renal, maioritariamente através da medição da diurese. *Villareal et al* mostrou uma diminuição da diurese associada a uma diminuição da produção de PNA em modelos de apendectomia bilateral. *Nishimura et al*, *Stewart et al* e *Benjamim et al*, chegaram a conclusões semelhantes nos seus trabalhos^{148,149,150,155}. Por outro lado foi descrito por *Zimmerman et al* que ovelhas às quais foi retirado o AAE, não aumentaram o consumo de água após depleção de volume, apontando para que os recetores de estiramento do AAE podem ter um papel na mediação do reflexo da sede¹⁵⁶. Apesar de não se terem verificado diferenças

estatisticamente significativas entre a concentração de PNA antes e após oclusão do AAE, em alguns dos modelos foram observados valores muito aumentados de PNA, como pode ser comprovado pelo elevado desvio padrão associado à concentração média. Embora a diurese não tenha sido avaliada neste estudo, mas tendo em conta experiências anteriores descritas por outros autores, essa concentração mais elevada em alguns dos modelos, pode ter causado aumento da diurese e consequente depleção de volume, que pode não ter sido compensada pelo aumento do consumo de água, sendo a conjugação destes dois fatores, uma possível explicação para a hipovolémia verificada no Ge, apoiada pela quantificação do rácio ureia/creatinina.

Também está amplamente descrita na bibliografia a relação entre o nível de PNA e a excreção de sódio ou natriurese. *Benjamin et al* estudou a natriurese em modelo animal apendectomizado sujeito a expansão de volume, concluindo que a redução da concentração de PNA está associada à diminuição da natriurese¹⁵⁵. *Stewart et al*, também mostrou que a natriurese diminuía em cães sujeitos a apendectomia bilateral, mesmo com manutenção da diurese¹⁴⁹.

De forma a contornar a pequena dimensão da amostra e a tornar mais robustas as possíveis alterações encontradas, os modelos deste estudo foram sujeitos além da expansão de volume com 1000 ml de soro salino (NaCl 0,9%), a administração de 20 ml de solução NaCl hipertónico (NaCl 20%). Verificou-se uma tendência para diferença estatisticamente significativa na variação basal-90 dias na concentração de sódio sérico em condições basais (pré expansão de volume e cloreto de sódio hipertónico), com concentrações superior no Ge.

Após expansão de volume e administração de cloreto de sódio hipertónico, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos. Ao nível da concentração de sódio na urina, esta não apresentou diferenças entre os dois grupos nem em condições basais, nem após expansão de volume ou saturação com NaCl 20%. Tendo em conta a comparação entre os níveis séricos médios de sódio no sangue periférico antes e após saturação com NaCl hipertónico, houve uma tendência para diferença estatisticamente significativa com a concentração a ser superior após saturação, tendo sido este fato transversal aos 2 grupos o que não permite retirar qualquer conclusão. Na concentração deste ião na urina, verificou-se o mesmo fenómeno, não ocorrendo aumento da natriurese no Ge, relativamente ao Gc. Mais uma vez, esta observação pode estar influenciada pela pequena dimensão da amostra e pela grande variabilidade na concentração de PNA verificada no Ge.

Estes dados sugerem que não ocorreu diminuição da natriurese associada à oclusão do AAE, mas que não pode ser completamente esclarecido o mecanismo, uma vez

que tb não se verificou diminuição do PNA em condições basais, mas sim um aumento da concentração deste péptido.

A diminuição da volémia não teve no entanto repercussão na PA, que se manteve semelhante nos dois grupos ao longo de todo o estudo. A variação encontrada na FC, aponta para uma tendência de diferença estatisticamente significativa, com os modelos do Gc a apresentarem frequências cardíacas médias superiores. Contudo, não existe razão clínica ou fisiológica para tal para tal pelo que se considera um achado ou efeito adverso da anestesia, uma vez que a diferença da variação foi atingida à custa de um único modelo que no seguimento aos 90 dias apresentou taquicardia sinusal importante.

Um ponto importante de referir, é o fato da maioria das alterações importantes verificadas, ocorreram no intervalo S45 d – S90 d, o que pode estar relacionado com a endotelização do dispositivo, que se preconiza ficar completa neste intervalo de tempo.

Relativamente à biometria, verificou-se uma diminuição no crescimento no Ge relativamente ao Gc. Embora seja tentador assumir esta diferença como o efeito inibidor do PNA plasmático na produção de hormona de crescimento, esta associação não pode ser feita de forma linear, uma vez que a mesma não foi doseada¹²⁸. Por outro lado, a diminuição da volémia sugerida pelo rácio ureia/creatinina pode ser a justificação para os modelos do Ge apresentarem pesos inferiores aos do Gc, embora sem diferença estatisticamente significativa.

Considerando as hipóteses de estudo e como forma de resumo:

1. A oclusão percutânea do AAE promove dilatação auricular esquerda.

Os modelos do Ge mostraram um aumento do volume auricular máximo e mínimo, com diferença estatisticamente significativa relativamente ao Gc, pelo que se confirma a hipótese supracitada.

2. A oclusão percutânea do AAE provoca alterações nos componentes da função auricular esquerda (função de reservatório, função de condução e função de bomba).

As diferentes técnicas ecocardiográficas utilizadas para avaliação da função auricular mostraram resultados diferentes na avaliação de alguns dos componentes da função auricular. Através da análise fluxo das VP, verificou-se uma ligeira diminuição da função de reservatório, mas que não foi comprovada por nenhuma das outras técnicas utilizadas. Numa avaliação global, pode ser referido que a oclusão percutânea do AAE

não provocou alterações importantes na função auricular esquerda nem nos seus componentes, para o tempo de oclusão estudado.

3. A oclusão percutânea do AAE diminui a performance cardíaca, através de indução de alterações no enchimento ventricular esquerdo.

Tendo em conta o rácio Em/Am e o rácio Em/e', o enchimento ventricular não foi afetado pela oclusão do AAE, não se tendo verificado sinais de disfunção diastólica apesar de aumento do volume auricular. A *performance* sistólica ventricular esquerda avaliada pela FEVE (método de *Teich*), fração de encurtamento e índice de Tei não se mostraram afetados pela oclusão do AAE, pelo que é possível afirmar que a oclusão do AAE não diminuiu a *performance* cardíaca.

4. A oclusão percutânea do AAE provoca alterações na função endócrina cardíaca, com diminuição da produção de péptido natriurético auricular.

Com a oclusão do AAE, ao contrário do que seria esperado, verificou-se em alguns dos modelos um aumento da concentração média de PNA plasmático no SP, provavelmente associado ao aumento do volume auricular, embora esse aumento de concentração não tenha apresentado significado estatístico, pelo que se conclui, com base nos dados recolhidos e para o tempo de oclusão estudado, que não ocorreu diminuição da produção de PNA com a oclusão do AAE.

5. A oclusão percutânea do AAE provoca hiperlipidémia e alterações na mobilização lipídica.

O doseamento de HDL, LDL e triglicéridos após oclusão do AAE não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos, pelo que se rejeita a hipótese de que a oclusão percutânea do AAE seja precursor de hiperlipemia.

6. A oclusão percutânea do AAE provoca diminuição da função renal.

A função renal, à luz da TFG avaliada pelo doseamento de cistatina C mostrou-se aumentada no Ge, não mostrando a creatinina sérica diferenças entre os dois grupos, pelo que é seguro afirmar que a oclusão do AAE não provocou diminuição da função renal nos modelos, sugerindo até um aumento na TFG.

7. A oclusão percutânea do AAE promove diminuição da natriurese.

As concentrações de sódio na urina nos 2 grupos não apresentaram diferenças significativas nem em condições basais, nem após expansão de volume e saturação com NaCl, pelo que é possível atestar que para o tempo de estudo, a oclusão do AAE

não diminui a natriurese. Contudo esta conclusão está amplamente influenciada pelo níveis plasmáticos de PNA, pelo que a sua inter-relação não permite concluir linearmente se, com diminuição do PNA, a natriurese teria também diminuído, como já foi referido em estudos anteriores.

8. A oclusão percutânea do AAE provoca aumento da PA e FC.

Apesar da sugestão de hipovolémia no Ge, tendo por base a análise do rácio ureia/creatinina, não se observaram diferenças significativas na PA (sistólica, diastólica e média) entre os dois grupos, pelo que a não alteração nos níveis de PNA plasmático não provocou alterações no eixo renina-angiotensina-aldosterona, confirmado pela não existência de diferenças estatisticamente significativas na concentração de renina ou aldosterona. Relativamente à FC, verificou-se um aumento da média de FC no Gc, com especial incidência no S90 d. No entanto ao analisar os modelos individualmente, esse aumento foi conseguido à custa de um dos modelos que apresentou nesse momento FC muito elevada e que funcionou como um *outlier* para esta análise, pelo que não se considera existir impacto clínico na FC com a oclusão do AAE.

9. A oclusão percutânea do AAE provoca alterações no crescimento dos modelos.

A taxa de crescimento dos modelos do Ge foi menor, tanto no que toca ao comprimento como ao peso. Embora o menor peso possa ser atribuído à diminuição da volémia neste grupo, não existem dados suficientes (ex. doseamento da hormona de crescimento) que permitam inferir sobre a influência da oclusão no AAE no crescimento dos modelos.

6.1. Limitações ao estudo

Nenhum dos modelos em estudo se encontrava em FA, portanto a influência da oclusão do AAE de doentes com FA não pode ser discutida. Devido ao fato de *Chirillo et al* ter descrito que a análise do fluxo das VP revelou uma onda de reversão diastólica em apenas 34% dos doentes com FA, é possível que a oclusão do AAE em doentes com FA e já algum grau comprometido da função de reservatório possa ter um efeito deletério na função reservatório, ficando esta agravada. Considerando que, doentes com FA frequentemente têm algum grau de disfunção ventricular, a

eliminação do AAE pode contribuir para a exacerbação dessa disfunção, sendo útil o estudo experimental de modelos em FA para clarificar essa hipótese.

Outra limitação prende-se com o modelo utilizado. As diferenças anatómicas entre o coração humano e o coração porcino, especialmente ao nível da estrutura auricular, conduzem a que este não seja o melhor modelo para estudo de oclusão do AAE. No entanto, o Serviço de Cirurgia Experimental do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria (onde este trabalho foi desenvolvido) apenas dispõe de licença por parte da Autoridade Sanitária Veterinária para estudo em suínos, na classe de mamíferos de médio/grande porte.

Existiram também no decorrer deste trabalho algumas limitações de ordem técnica. O facto de não haver disponibilidade de monitorização dos procedimentos por ETE, dificultou bastante a implantação dos dispositivos, bem como a garantia da total selagem do AAE. Todas as avaliações ecocardiográficas e hemodinâmicas foram efetuadas sob anestesia geral. Este fator pode ter alguma influência nas medições, mas cuja importância se tentou minimizar, através da sua realização em condições idênticas em todos os modelos.

A pequena dimensão da amostra também foi um dos condicionantes na realização do estudo, e em particular na análise estatística dos resultados, o que pode impedir a sua extrapolação a população. Devido ao facto da amostra ser pequena, com reduzido número de indivíduos em cada um dos grupos, traduziu-se num número pequeno de observações para cada parâmetro em análise, não sendo por isso viável, do ponto de vista da análise estatística, realizar testes de associação de variáveis, que produzissem resultados robustos. A dimensão da amostra impossibilitou também a utilização de metodologia estatística que controlasse o efeito de diversas variáveis na avaliação no momento basal (MANOVA), eliminando as possíveis diferenças entre os modelos neste momento de avaliação.

6.2. Considerações finais

Ao conhecimento do autor, este é um estudo pioneiro na avaliação do efeito da oclusão percutânea do AAE na função endócrina e mecânica da AE. A falta de um quadro referencial de apoio, conduziu a que este fosse um estudo de investigação exploratória sem controlo sobre as variáveis. Este estudo foi delineado, tendo como linha condutora informação recolhida pelo autor em pesquisas efetuadas sobre técnicas cirúrgicas análogas e estudos da função auricular em doentes com

patologias cardíacas ou extracardíacas associadas a alterações da função auricular. Alguns dos pontos de análise (ex. tempo de espera entre colheita de amostras biológicas antes e após expansão de volume) tiveram base empírica, podendo não ser adequados à semivida sérica da totalidade dos produtos analisados o que pode ter tido influência no doseamento dos mesmos.

Sugere-se como continuação deste trabalho, a translação deste protocolo experimental para outro modelo animal mais adequado à oclusão do AAE ou mesmo para o humano, de forma a validar os resultados encontrados. Contudo, este trabalho parece ser um bom ponto de partida para o estudo da hipótese da implantação de dispositivos de oclusão do AAE em doentes com risco tromboembólico elevado, com FA paroxística ou mesmo não associado a alterações rítmicas auriculares, carecendo no entanto de validação clínica.

7. Conclusão

Este estudo fornece evidência inicial que a oclusão percutânea do AAE pode não causar efeito significativo na estrutura e função auricular esquerda. Apenas se verificou um ligeiro aumento no volume auricular, sem evidência de alterações importantes ao nível das componentes de reservatório, condução e bomba da função auricular até aos 90 dias de seguimento. A *performance* cardíaca global não foi afetada pela oclusão do AAE, sem evidência de disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica.

A função endócrina cardíaca, em particular a produção de PNA não pareceu ser influenciada pela oclusão do AAE, no sentido da diminuição da concentração média do péptido, assistindo-se pelo contrário ao aumento dessa concentração em alguns dos modelos, provavelmente associado à dilatação auricular, sem no entanto ter esse aumento atingido significado estatístico. A função renal não se mostrou prejudicada, verificando-se apenas uma diminuição da volémia no Ge, no qual se verificou também um ligeiro aumento da TFG.

A oclusão do AAE não provocou alterações significativas na natriurese no Ge, verificando-se neste grupo, ligeiro aumento do sódio sérico, mas sem significado clínico.

Estes resultados sugerem que a oclusão do AAE não conduziu a *remodelling* auricular adverso, nem a alterações da função mecânica e endócrina auricular.

Será interessante a translação deste estudo para modelos em FA ou para humanos, de modo a compreender a relação entre a oclusão do AAE em doentes com FA, com as alterações estruturais e funcionais da AE, a produção de PNA e a sua relação com a função renal e natriurese.

8. Bibliografia

1. Zipes IM. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
2. Falcão LM, Pinto F, Ravara L, et al. BNP and ANP as diagnostic markers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Journal of Renin-Angiotensin_aldosterone System*. 2004;5:121-129.
3. Shi Y, Ducharme A, Li D, et al. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 2001;52:217-225.
4. Rolfes CD, Howard S, Goff R, et al. Cardiac remodeling as a consequence of atrial fibrillation: an anatomical study of perfusion-fixed human heart specimens. *Journal of Geriatric Cardiology* 2011;8:141-146.
5. Lévy S, Camm AJ, Sakena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation – A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 2003;5:119-122.
6. Badano L, Fox K, Sicari R, Zamorano JL, editors. *The EAE Textbook of Echocardiography*. New York: Oxford University Press; 2011.
7. Natale A, Jalife J, editors. *Atrial fibrillation – from bench to bedside*. New Jersey: Humana Press; 2008.
8. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002;54:230-246.
9. Becker RC. Thrombogenesis in atrial fibrillation contributing mechanisms and natural history. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 27:119.121
10. Watson T, Shantsila E, Lip G. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009; 373:155-166
11. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-797.
12. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265–325.
13. Weigner MJ, Katz SE, Douglas PS, et al. Left atrial appendage anatomy and function: short term response to sustained atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:555-558.
14. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, et al. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21:47-51

15. Kamohara K, Fukamachi K, Ootaki Y, et al. A novel device for the left atrial appendage exclusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1639-1644
16. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation [Internet]. *European Heart Journal*. 2012 [Cited 2012 Agt 30]. Available from: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf.
17. Little J. New oral anticoagulants: will they replace warfarin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;123:575-580.
18. Choudhury A, Lip G. How good is anticoagulant control in non-valvar atrial fibrillation? Observations on the elderly, ethnicity, patients perception, and understanding of AF thromboprophylaxis. *Heart* 2005;91:425-426.
19. Walker A, Bennett D. Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm* 2008;5:1365-1372.
20. Nakai T, Lesh M, Gerstenfeld E, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation*. 2002;105:2217-2222.
21. Dawson A, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2010;10:306-311.
22. Luis S, Roper D, Incani A., et al. Non-pharmacological therapy for atrial fibrillation: managing the left atrial appendage. *Cardiology Research and Praticce*. 2012 Article ID 304626
23. Sievert H, Lesh M, Trepels T., et al Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: Early clinical experience. *Circulation*. 2002;105:1887-1889.
24. Block PC, Burstein S, Casale P, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin treatment. 5-years results of the . PLAATO (percutaneous left atrial transcatheter occlusion) study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:594-600.
25. Sick PB, Schuler G, Hauptmann K., et al. Initial worldwide experience with the Watchman Left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1490-1495
26. Reddy VY, Holmes D, Doshi S, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry (CAP). *Circulation* 2011;123:417-424.
27. Wang K, Ho SY, Gibson DG, Anderson RH. Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J*. 1995;73:559-565.

28. Stollberger C, Schneider B, Finsterer. Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? Anatomic, physiologic, and pathophysiologic considerations. *Chest*. 2003;124:2356-2362.
29. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney International*. 1996;49:1732-1737.
30. McGrath MF, Bold MLK, Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16(10):469-477.
31. Suric-Lambic L, Pljesa S, Stojanov V, et al. Vasoactive natriuretic peptides and kidney. *Facta Universitatis, Medicine and Biology*. 1998;5(1):6-11.
32. Ho SY, Robert HA, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovascular Research*. 2002;54: 325-336.
33. Macció S, Marino P. Role of the Left Atrium. In: Smiseth OA, Tendera M, editors. *Heart Failure*. s/l: Springer; 2008. p. 53 – 70.
34. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol*. 2004; 25:191-200.
35. Sadler TW. *Langman's Medical Embriology* 12th Edition. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins.2011
36. Calkins H, Ho SY, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium and pulmonary veins. In: Natale A, Raviele A. *Atrial Fibrillation Ablation: The State of the Art Based on the VeniceChart International Consensus Document*. S/l: John Wiley & Sons; 200. p. 1-10
37. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Wartier DC. Mechanical Function of the Left Atrium – New Insights Based on Analysis of Pressure-Volume Relations and Doppler Echocardiography. *Anesthesiology*. 2003;98:975-974.
38. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME. et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur. J. Echocardiogr*. 2011;12:421-430.
39. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function and role in thromboembolism. *Heart* 1999 82:547-554
40. Larsen H. Left Atrial Appendage: Useless or Priceless [Internet]. Victoria: H. Larsen; 2010 [cited 13 Mar 2010]. Available from: <http://www.afibbers.org/resources/LAA.pdf>
41. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlates with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:531-538.
42. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage. A quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 1997;96:3112-3115.

43. Donal E, Yamada H, Leclercq C, et al. The left atrial appendage, a small blind-endend structure: a review of its echocardiographic evaluation and its clinical role. *Chest* 2005;128:1853-1862.
44. Valocik G, Kamp O, Mihciokur M, et al. Assesment of the left atrial appendage mechanical function by three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiography*. 2002;3:207-213.
45. Vuolteenaho O. Heart as an endocrine organ. In: Hanninen O, Atalay M, editors *Physiology and maintenance* [Internet]. [Kuopio]: UNESCO [cited 2012 Jul]. Available from: <http://www.eolss.net/sample-chapters/c03/e6-54-05-04.pdf>.
46. Costa KN, Carvalho WB, Kopelman BI, et al. Dosagem do fator natriuretico atrial em pacientes pediátricos submetidos a ventilação pulmonar mecânica. *Rev Ass Med Brasil*. 2000;46:320-324.
47. Collison PO. Natriuretic peptides – a review. *European Cardiology*, 2005;1(1):66-69.
48. Silva LB, Ferreira CA, Blacther C, et al. Peptideo natriuretico tipo-B e doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:529-534.
49. Makikallio K. Placental insufficiency and fetal heart: Doppler ultrasonographic and biochemical markers of fetal cardiac dysfunction [Internet]. Oulu: K Makikallio; 2002 – [cited 2011 Mar 13]. Available from: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514267370/html/index.html>
50. Lee D, Lim AT. The heart as an endocrine organ. *Singapore Med J*. 1996;7:717.
51. Tabata T, Oki T, Yamada H, et al. Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide. *Eur J Echocardiography* 2000;1:130-137.
52. Brunner F, Mouton R, Lochner A, et al. Defective Stretch-induced release of atrial natriuretic peptide from aging hypertensive rat heart: possible role of phosphatidylinositol pathway. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1995; 25:168-176.
53. Albert TSE, Tucker VL, Renkin EM. Atrial natriuretic peptide levels and plasma volume contraction in acute alveolar hypoxia. *J Appl Physiol*. 1997 Jan;82(1):102-10.
54. Unger T, Badoer E, Gareis C, et al. Atrial natriuretic peptide as a neuropeptide: interaction with angiotensin II on volume control end renal sodium handling. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:83S-88S.
55. Willenbrock R, Scheuermann M, Thibault G, et al. Angiotensin inhibition and atrial natriuretic peptide release after acute volume expansion in rats with aortocaval shunt. *Cardiovascular Research*. 1999;42:733-742.
56. Lafontan M, Moro C, Sengenès C, et al. Na unsuspected role for atrial natriuretic peptides: the control of lipolysis, lipid mobilization, and systemic nonesterified fatty acids levels in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:2032-2042.

57. Moro C, Crampes F, Sengenés C, et al. Atrial natriuretic peptides contributes to the physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J.* 2004;18:908-910.
58. Sachdev M, Daoud E. Should Atrial fibrillation burden be a feature to guide thromboembolism prophylaxis? *Journal of atrial fibrillation.* 2012;5(2)1-5.
59. Savelieva I, Camm AJ. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004;5:S5-S19.
60. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol* 2010;29:331-350.
61. Wouters L, Liu G, Flameng W, et al. Structural remodeling of atrial myocardium in patients with cardiac valve disease and atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2000;5:158-163.
62. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodelling of the left atrium: clinical and therapeutics implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Coll.*2008;51:1-11.
63. Leistad E, Christensen G, Ilebekk A. Effects of atrial fibrillation on left and right atrial dimensions, pressures and compliances. *Am J Physiol.* 1993;264:1093-1097.
64. White CW, Kerber RE, Weiss HR, et al. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circulation Research* 1982;51:205-215.
65. Thijssen V, Ausma J, Borgers M. Structural remodeling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovascular Research* 2001;52:14-24.
66. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PT, et al. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Coll,* 1989;3:617 – 623.
67. Akosah K, Funai JT, Porter TR, et al. Left atrial appendage contractile function in atrial fibrillation: influence of heart rate and cardioversion to sinus rhythm, *Chest* 1995; 690-696.
68. van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Depletion of atrial natriuretic peptide during longstanding atrial fibrillation. *Europace.* 2004;6:433-437.
69. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, et al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: A prospective hormonal and doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256-1262.
70. Zeng Q, Wei M, Zhang W, et al. Level of natriuretic peptide determines outcome in atrial fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation.* 2010;1:559-568.
71. Yoshiara F, Nishikimi T, Sasako Y., et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation – Plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the Maze procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:288-294.

72. Hughes M, Lip G, et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:285-304.
73. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh B, et al. Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: Report of a community-based study. *Stroke*. 2005;36:2362-2366
74. Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of Cardioembolic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8:488-502
75. Beinart R, Heist K, Newell JB, et al. *Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:10-15.
76. Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, et al. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:728-722.
77. Chen WT, White M, Phung OJ, et al. Association between CHADS2 risk factors and anticoagulation-related bleeding: a systematic literature review. *Mayo Clin Proc* 2011;86:509-521
78. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:893-988
79. Medi C, Hankey G, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010;41:2705-2713
80. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C., et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:691-698.
81. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010; 31:2369–2429.
82. Inoue H, Nozawa T, Okumura K, et al. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest*. 2004;126:687-692.
83. Freestone B, Lip GY. The endothelium and atrial fibrillation – the prothrombotic state revisited. *Hämostaseologie*. 2008;28:207-212
84. Zateyshchikov D, Brovkin A, Chistiakov D. Advanced age, low left appendage velocity and factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J. Thromb Thrombolysis*. 2010; 30:192-199
85. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E., et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2000;75; 227-232
86. Lip G. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin. Cardiol*. 2012;35(S1): 21-27.

87. Mason P, Lake D, DiMarco J., et al. Impact of the CHA₂DS₂-VASC score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2012;125:603.e1-603.e6
88. Lip G. Implications of the CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2011. 124:111-114.
89. Holmes D, Reddy V, Turi Z, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374:534-542.
90. O'Dell K, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clin Ther*. 2012;34:894-901.
91. Blackshear J, Odell J. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755-759.
92. Cox J, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:833-840.
93. Salzberg S, Tolboom H. Management of the left atrial appendage. *Multimedia Manual Cardiothoracic Surgery* [Internet]. European Association for Cardiothoracic Surgery; 2011 [Cited 2012 24 Jan]. Available from: <http://mmcts.oxfordjournals.org/content/2011/1118/mmcts.2010.004432.full.pdf+html>.
94. Ostermayer S, Reisman M, Kramer P, et al. Percutaneous Left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation. Results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:9-14.
95. Whitlock R, Healey J, Connolly S. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation*. 2009;120:1927-1932.
96. Holmes D, Schwartz R. Left atrial appendage occlusion eliminates the need for warfarin. *Circulation*. 2009;120:1919-1926.
97. Morcerf FA, editor. *Ecocardiografia Unidimensional, Transesofágica e Doppler*. 2ª Ed. Rio Janeiro: Revinter; 1996.
98. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, et al. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50:60-65
99. Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, et al. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46:52-58.
100. Karaye KM. Relationship between Tei index and left ventricular geometric patterns in a hypertensive population: a cross-sectional study. *Cardiovascular Ultrasound* 2011, 9:21

101. Schaefer A, Meyer GP, Hilfiker-Kleiner D, et al. Evaluation of tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with pulsed Doppler Tei index. *Eur. J. Echocardiogr.* 2005;6:367-375.
102. Kamohara K, Popovic ZB, Daimon M, et al. Impact of left atrial appendage exclusion on left atrial function, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:174 – 281.
103. Ristow B, Sadia A, Whooley MA,, et al. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failures hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul study). *Am J Cardiol.* 2008;102:70-76.
104. Donal E, Ollivier R, Veillard D, et al. Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation, *Eur. J. Echocardiogr.* 2010;11:845-852
105. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:2357-2363
106. Tabata T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by Doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003;41:1243-1250.
107. Leung DY, Boyd A, Chi C., et al. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: Current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J.* 2008;156(6):1056-64.
108. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, et al. Tissue Doppler imaging: A new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll.* 2007;49:1903-1914.
109. Ho CY, Solomon SA. Clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation.* 2006;113:396-398.
110. Hesse B, Schuele SU, Thamilarasan M, et al. A rapid method to quantify left atrial contractile function: doppler tissue imaging of the mitral annulus during atrial systole. *Eur. J. Echocardiogr.* 2004;5:86-92.
111. Wang M, Yip GWK, Wang AYM, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:820-826
112. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, et al. Two-dimensional tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J Cardiol.* 2010; 26:163-170.
113. Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovascular Ultrasound.* 2012 Feb;10(4):1-13.
114. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:898-908.

115. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009 Fev;7(6).
116. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010;8:14.
117. Stefanadis C, Denellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *European Heart Journal*. 2011;22:22-36.
118. Stefanadis C, Denellis J, Lambrou S, Toutouzas P. Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis, and in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;15(82):1220-1223.
119. Members of the Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463
120. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, et al Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2009;22:107 – 133
121. Convenção Europeia sobre a Protecção dos Animais Vertebrados Utilizados com Fins Experimentais e Outros Fins Científicos, de 18 de Março de 1986.
122. Concelho Directiva 86/609/CEE do Conselho, de 24 de Novembro de 1986.
123. Directiva 2003/65/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de Julho de 2003.
124. Decreto-Lei nº 129/92, de 6 de Julho
125. Portaria nº 1005/92 de 23 de Outubro
126. American Veterinary Medical Association. AVMA Guidelines on Euthanasia, on behalf of AVMA panel on euthanasia [Internet]. Junho 2007 [cited Fev 2012]. Available from: <http://icwdm.org/PDF's/AVMA2007report.pdf>
127. Crick S, Sheppard M, Ho SY, et al. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J. Anat*. 1998;193:105-119.
128. Franci C, Franci J, McCann S. The role of endogenous atrial natriuretic peptide in resting and stress-induced release of corticotrophin, prolactin, growth hormone, and thyroid-stimulating hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1992;89:11391-11395.
129. Park J, Leithauser B, Jung F. Transcatheter occlusion of the left atrial appendage for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*.SD.13:300-306.

130. Little WC, Ohara T. Left atrial emptying reserve. A Mirror of LV Diastolic Function That Predicts Prognosis? *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4(4):389-391.
131. Hanna I, Kolm P, Martin R,, et al. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) – six month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1868-72.
132. Tops L, van der Wall E. Schalij M, et al. Multi-modality to assess left atrial size, anatomy and function. *Heart.* 2007; 93:1461-1470.
133. Bloom H, Shukrulaah I, Jang W, et al. Left atrial enlargement correlates with inflammation and oxidative stress in patients at high risk for atrial fibrillation. *Journal. J Clinic Experiment Cardiol.* 2010;1(1):110.
134. Tsang T, Abhayaratna W, Barnes M, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1018-1023.
135. Hoit BD, Shao Y, Tsai LM, et al. Altered left compliance after appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling. *Circ Res.* 1993;72:167-175.
136. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circulation Research.* 1974; 35:39-43.
137. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation.* 1999 Jul 27;100(4):427-36.
138. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:277-313.
139. Bollmann A, Biniyas K, Grothues F, et al. Left atrial appendage flow in nonrheumatic atrial fibrillation : relationship with pulmonary venous flow and ECG fibrillatory wave amplitude. *Chest.* 2001 Feb;119(2):485-92.
140. Maruyama T, Kishikawa T, Ito H, et al. Augmentation of pulmonary vein backflow velocity during left atrial contraction: a novel phenomenon responsible for progression of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Cardiology.* 2008;109(1):33-40.
141. Caso P, Ancona R, Salvo G, et al. Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: prognostic value at 3 year follow-up. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009 Aug;10(6):753-759.
142. Schneider C, Rainer Malisius R, Krause K, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(11):1397-1409.
143. Boudoulas KD, Sparks EA, Rittgers SE, et al. Factors determining left atrial kinetic energy in patients with chronic mitral valve disease. *Herz.* 2003;28(5):437-444.

144. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation. Plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):288-294.
145. Therkelsen SK, Groenning BA, Kjaer A, Svendsen JH, Boje Jensen G. ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion--and their relationship to cardiac volume and function. *Int J Cardiol*. 2008 Jul 21;127(3):396-9.
146. Chapeau C, Gutkowska J, P W Schiller, et al. Localization of Immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J Histochem Cytochem*. 1985 Jun;33(6):541-550.
147. Kim KB, Lee CH, Kim CH. Effect of the Cox maze procedure on the secretion of atrial natriuretic peptide. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:139-147.
148. Yoshihara F, Nishikimi T, Kosakai Y, et al. Atrial natriuretic peptide secretion and body fluid balance after bilateral atrial appendectomy by the maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Aug;116(2):213-9.
149. Stewart JM, Dean R, Brown M, et al. Bilateral atrial appendectomy abolishes increased plasma atrial natriuretic peptide release and blunts sodium and water excretion during volume loading in conscious dogs. *Circ Res*. 1992 Apr;70(4):724-32.
150. Nishimura K, Saito Y, Hidaka T, et al. Does atrial appendectomy aggravate secretory function of atrial natriuretic polypeptide? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Mar;101(3):502-508.
151. Villareal D, Freeman RH, Davis JO, et al. Effects of atrial appendectomy on circulating atrial natriuretic factor during volume expansion in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986; Oct;183(1):54-8.
152. James P, Henry MD, Otto H, et al. Evidence of the Atrial Location of Receptors Influencing Urine Flow. *Circulation Research*. 1956; 4:85-90.
153. Pletsch F, Rotta L. Cistatina : um novo marcador de função renal. *NewsLab*. 2010;103:118-132.
154. Sinert R, Spektor M. Clinical assessment of hypovolemia. *Ann Emerg Med*. 2005;45:327-329
155. Benjamin BA, Metzler CH, Peterson TV. Chronic atrial appendectomy alters sodium excretion in conscious monkeys. *Am J Physiol*. 1988 Apr;254(4 Pt 2):R699-705.
156. Zimmerman MB, Blaine EH, Stricker EM. Water intake in hypovolemic sheep: effects of crushing the left atrial appendage. *Science*. 1981;211:89-491.
157. Alizadeh A, Maleki M, Bassiri H, et al. Evaluation of Atrial Thrombus Formation and Atrial Appendage Function in Patients with Pacemaker by Transesophageal Echocardiography. *PACE*. 2006;29:1251-1254.

158. Alto Comissariado da Saúde. Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Hemodinâmica. Cardiologia de intervenção e cirurgia cardiorádica: indicadores de actividade – 2009. Lisboa: Alto comissariado da Saúde.Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares; 2010.
159. Andrea AD, Scarafile R, Riegler L, et al. Right atrial size and deformation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure* 2009;11:1169–1177.
160. Appleton C, Kovacs S. The role of left atrial function in diastolic heart failures. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:6-9
161. Appleton CP. Hemodynamic Determinants of Doppler Pulmonary Venous Flow Velocity Components: New Insights From Studies in Lightly Sedated Normal Dogs. *JACC*. 1997 Nov 15;30(6):1562–1574.
162. Araújo CA. Mestrado em Medicina e Oncologia Molecular da modulação do sistema dos peptídeos natriuréticos em modelos experimentais de uninefrectomia e insuficiência renal [Dissertação]. Porto. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2007.
163. Atrial Fibrillation Association. Contraindications to the initiation of oral anticoagulants and anti-platelet agents in patients with atrial fibrillation in primary care [Internet]. [cited 2012 Jan 11] Available from: <http://www.atrialfibrillation.org.uk/files/file/Clinicians%20Area/CI%20Oral%20Anticoagulant%20Antiplatelets%20final%20version.pdf>.
164. Baker W, Cios D, Sander S, et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244-252.
165. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (percutaneous left atrial transcatheter occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *Eurointervention* 2010;6:220-226.
166. Bowman A, Kovacs S. Left atrial conduit volume is generated by deviation from the constant-volume state of the left heart: a combined MRI-echocardiographic study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:2416-2424
167. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, et al. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2008;29:356–362.
168. Canada Ministry of Health, Guidelines and Protocols Advisory Committee. Guidelines & Protocols. Warfarin therapy management [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2012 Jan 10]. Available from: http://www.bcguidelines.ca/guideline_warfarin_management.html.
169. Cerrudo C, Cavallero S, Fermepin M, et al. The role of natriuretic peptides in renovascular hypertension and its correlation with the evolution of myocardial hypertrophy. *Revista Argentina de Cardiologia*. 2010;78:339-345

170. Chirillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, Giavarina D, Pasqualini M, Franceschini-Grisolia E., et al. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:19-26.
171. Copland M, Walker I, Tait C. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2001;161:2125-2128.
172. Crystal E, Lamy A, Connolly S, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): A randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. *Am Heart J.* 2003;145:174-178.
173. Cynthia P, Smith MS (Editors). *Information Resources on Swine in Biomedical Research 1990-2000.* Beltsville: United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, National Agricultural Library, Animal Welfare Information Center; Fev 2000.
174. D'Souza S, Davis M, Baxter G. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacology and Therapeutics.* 2004;101:113-129
175. Deedwania PC, Huang GW. Role of Emerging Antithrombotic Therapy in the Prevention of Cardioembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2011 1 Agt ; 11(4):265-275.
176. Ding J, Ma G, Huang Y, et al. Atrial natriuretic peptide and three-dimensional echocardiography after transcatheter closure of atrial septal defect. *Cardiovascular Ultrasound.* 2008;6:35-42
177. Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, et al. Primary Antiphospholipid Syndrome: A Transesophageal Echocardiographic Assessment of Cardiac Structure and Left Atrial Appendage Functions in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Transesophageal Echocardiographic study. *Stroke.* 2005;36:592-596.
178. European Commission; Working Party. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part. 2. European Commission; 24 November 1986. Directive 86/609/EEC.
179. Eva Gerdtts, Lasse Oikarinen, Vittorio Palmieri et al. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study Correlates of Left Atrial Size in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Hypertension.* 2002;39:739-743.
180. Fatema K, Bailey KR, Petty JD. Increased Left Atrial Volume Index: Potent Biomarker For First-Ever Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(10):1107-1114.
181. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy?. *Cardiovascular Ultrasound.* 2005, 3:17.
182. Frankenstein L, Remppis A, Frankenstein J, et al. Variability of N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in Stable Chronic Heart Failure and Its Relation to Changes in Clinical Variables. *Clinical Chemistry.* 2009;55:923-929.

183. Fugelseth D, Satas S, Runde M, et al. Cardiac function and morphology studied by two-dimensional doppler echocardiography in unsedated newborn pigs. *Experimental Physiology*. 1999;84:69-78.
184. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:351-69.
185. Hohnloser S, Eikelboom J. The hazards of interrupting anticoagulation therapy in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012;33:1864-1866
186. Hoit BD, Gabel M, Influence of Left Ventricular Dysfunction on the Role of Atrial Contraction An Echocardiographic-Hemodynamic Study in Dogs. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1713–1719.
187. Hoit BD, Shao Y, Gabel M. Left atrial systolic and diastolic function accompanying chronic rapid pacing-induced atrial failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1998; 275:H183-H189.
188. Horvath J, Ertl T, Schally Av, et al. Effect of atrial natriuretic peptide on gonadotropin release in superfused rat pituitary cells. *Proc. Nati. Acad. Sci. Maio* 1986;83:3444-3446.
189. Hylek E, Go A, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;249:1019-1026.
190. Igarashi Y, Ken Kashimura K; Makiyama Y, et al. Left Atrial Appendage Dysfunction in Chronic Nonvalvular Atrial Fibrillation is Significantly Associated With an Elevated Level of Brain Natriuretic Peptide and a Prothrombotic State. *Jpn Circ J-* 2001;65:788 – 792.
191. Jan R Linkenhoker,* Tanya H Burkholder, CG Garry Linton, et al. Effective and Safe Anesthesia for Yorkshire and Yucatan Swine with and without Cardiovascular Injury and Intervention. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. Maio 2010; 49(3):344-351.
192. Kamohara K, Fukamachi K, Ootaki Y, et al. A novel device for left atrial appendage exclusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1639-1644.
193. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, et al. Success of Surgical Left Atrial Appendage Closure. Assessment by Transesophageal Echocardiography. *JACC*. 2008;52(11):924-929.
194. Kappagoda CT, Linden RJ, Saunders DA. The effect on heart rate of distending the atrial appendages in the dog. *Physiol*.1972;225:705-719.
195. Kappagoda Ct, Linden Rj, Snow Hm et al. Effect of destruction of the posterior pituitary on the diuresis from left atrial receptors. *J. Phy8iol*. 1975;244:757-770.
196. Kerut EK, Valina CM, Luka T, et al. Technique and imaging for transthoracic ecocardiography of laboratory pig in: *Ecocardiography*. 2004;21(5) 439-442.

197. Ketamine Consensus Working Group. Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the Consensus Meeting on Ketamine Anaesthesia in Pigs, Bergen 1994. *Laboratory Animals*. 1996;30: 209-219.
198. Khattab A, Meier B. Transcatheter left atrial appendage exclusion; gold or fool's gold. *European Heart Journal Supplements*. 2010;12:35-40
199. Klein A, Grimm R, Murray R, Et Al. Use Of Transesophageal Echocardiography To Guide Cardioversion In Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. Mai 2001;344(19):1411-1420.
200. Klocke R, Tian W, Kuhlmann MT, et al. Surgical animal models of heart failure related to coronary heart disease. *Cardiovascular Research*. 2007;74:29–38.
201. Konstantinos D, Boudoulas KD, Sparks EA, Rittgers SE, et al. Factors Determining Left Atrial Kinetic Energy in Patients with Chronic Mitral Valve Disease. *Herz* 2003;28:437–444.
202. Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovascular Research* . 2002;54 361–379.
203. Kubota T, Kawasak M, Takasugi N. Left atrial pathological degeneration assessed by integrated backscatter transesophageal echocardiography as a predictor of progression to persistent atrial fibrillation: Results from a prospective study of three-years follow-up. *Cardiovascular Ultrasound*. 2012;10(28):2-7.
204. L'Allier P, Ducharme A. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Hypertensive Patients Is Associated With a Reduction in the Occurrence of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jul 7; 44(1):159-164.
205. Laky D, Parascan L, Căndea V. Atrial structural remodeling in patients with atrial chronic fibrillations and in animal models. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52(1):95–98.
206. Lee MY, Lee SH, Lee SG. Comparative analysis of heart functions in micropigs and conventional pigs using echocardiography and radiography. *J. Vet. Sci*. 2007; 8(1):7–14.
207. Lehmann G, Horcher J, Dennig K, et al. Atrial Mechanical Performance After Internal and External Cardioversion of Atrial Fibrillation: An Echocardiographic Study. *Chest*. 2002;121:13-18.
208. Leskinen H, Vuolteenaho O, Toth M, et al. Atrial natriuretic peptide inhibits its own secretion via ANPA receptors: altered effect in experimental hypertension. *Endocrinology*. 1997;138:1893-1902.
209. Levine M, Raskob G, Beyth R, et al. Hemorrhagic Complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2004;126:287S-310S.
210. Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G et al. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2006;8 :38 – 45.

211. Linderer T, Chatterjee K, Parmley WW, Sievers RE, Glantz SA, Tyberg JV. Influence of atrial systole on the Frank-Starling relation and the end-diastolic pressure-diameter relation of the left ventricle. *Circulation*. 1983 May;67(5):1045-53.
212. Lip G. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2011. 124:111-114.
213. Liu KD, Chertow GM. Acute renal failure in: Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders*. [S.l.]: McGraw-Hill; 2010. p. 98-112.
214. Lockwood S, Alison J, Obeysekere M, et al. imaging the left atrial appendage prior to, during and after occlusion. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2011;2;303-306
215. Louisa Tasker. Methods for the euthanasia of dogs and cats: comparison and recommendations [Internet]. Londres: World Society for the Protection of Animals [s.d.]; [cited 2012 Abr 14]. Available from: <http://www.icam-coalition.org/downloads/Methods%20for%20the%20euthanasia%20of%20dogs%20and%20cats-%20English.pdf>.
216. Maddali S, Morton C, Biring T, Bluhm J, Hanson M, Kopecky S, Krueger K, Larson T, Mikelson M, Miley T, Pruthi R, Schullo-Feulner A, editors. *Antithrombotic Therapy Supplement*. 11^a ed. Institute for Clinical Systems Improvement; 2012.
217. Magnusson M, Melander O, Israelsson B, et al. Elevated Plasma Levels of Nt-proBNP in Patients With Type 2 Diabetes Without Overt Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2004;27:1929–1935.
218. Marques AM. Contribuição para o estudo de alguns parâmetros ecográficos na avaliação do trabalho cardíaco em cães e gatos [Dissertação]. Lisboa. Universidade Técnica De Lisboa. Faculdade De Medicina Veterinária; 2010.
219. Maurits CEF, Wijffels M, Kirchhof C, Dorland R, et al. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.
220. Mazzone C, Pandullo C, Scardi S et al. Left atrial and appendage mechanical function after pharmacological or electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation: a multicenter, randomized study. *Ital Heart J*. 2000;1(2):128-136.
221. Mei BMM; Jiefu YMM; Yingying LMM. Serum N-terminal-pro-Brain Natriuretic Peptide Level and Its Clinical Implications in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin. Cardiol*. 009;32(12), E1–E5.
222. Michael M.H. Cheung M, Smallhorn J, Redington A, et al. The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements. *European Heart Journal* (2004) 25, 2238–2242.
223. Ministério da Saúde, Infarmed. *Prontuário Terapêutico on Line* [Internet]. Infarmed; 2012 [cited 2012 Set 09]. Available from: <http://www.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=513&edcipt=1&flag=1>.

224. Mohrs O, Wunderlic N, Petersen S, et al. Contrast-enhance CMR in patients after percutaneous closure of the left atrial appendage: a pilot study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:33-40
225. Mommersteeg MTN, Christoffels VM, Anderson RH, et al. Atrial fibrillation: A developmental point of view. *Heart Rhythm*. Dec 2009;6:1818-1824.
226. Moro C, Polak J, Hejnova J, et al. Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E864-E869.
227. Nakao F, Wasaki Y, Kimura M, et al. Evaluation of Left Atrial Function by the Functional Volume Change Curve Derived From Doppler Flow Spectra. *Jpn Circ J*. 2001; 65: 953 –957.
228. Nikitin NP, Witte KKA, Thackray SDR. Effect of Age and Sex on Left Atrial Morphology and Function. *Eur J Echocardiography*. 2003;4:36–42.
229. Obokata M, Tange S, Arima H et al. Left atrial reservoir function is reduced in diastolic heart failure in compensated state É poster
230. Olesen J, Lip G, Lindharsen J., et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using real world nation-wide cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;106:739-749.
231. Pan Q, Xu WJ, Tang YK *et al*. Unique Histological Features of the Left Atrial Posterior Wall. *The Journal of International Medical Research*. 2009;37:392 – 399.
232. Pascual-Figal D, Domingo M, Casas T, et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients *European Heart Journal*. 2008;29:1011–1018.
233. Patel D, Lavie CJ, Milani RV et al. Independent of Left Ventricular Geometry in a Large Clinical Cohort With Preserved Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):730-737.
234. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus.
235. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM. Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Apixaban *Adv Ther*. 2012;29(6):491–507.
236. Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ. Avaliação da Filtração Glomerular Através da Medida da Cistatina C Sérica. *J Bras Nefrol*. 2007; 29(1):48-55.
237. Pritchett A, Mahoney D, Jacobsen S, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-base study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:87-92
238. Quintana M, Lindell P, Saha SK, et al. Assessment of atrial regional and global electromechanical function by tissue velocity echocardiography: a feasibility study on healthy individuals. *Cardiovascular Ultrasound*. 2005;3:4.

239. Raunso J, Selmer C, Olesen J., et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012; 33:1886-1892.
240. Reil J, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012;33:2098-2108
241. Roca RA, López NP, Teixeira DS. A Anticoagulação Oral para os Cuidados de Saúde Primários: anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K [Internet]. Roche; 2006 [cited 2012 Mar 5] Pag. 17. Available from: http://www.roche.pt/files/file/ANTICOAGULACAO_com_AVK_v1.0.pdf
242. Rubboli A. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: facts and questions. *J Geriatric Cardiol*. 2011;8:207-214.
243. Sá SPD, Rodrigues RP, Santos-Antunes J, et al. Antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: A narrative review. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(12):905-924.
244. Sachdev M, Daoud E. Should Atrial fibrillation burden be a feature to guide thromboembolism prophylaxis? *Journal of atrial fibrillation*. 2012;5(2)1-5.
245. Sadler TW, editor. *Lanman's Medical Embriology*. 12^{ed}. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
246. Santangeli P, Biase L, Horton R. CT Imaging to Assess the Left Atrial Appendage Anatomy: Clinical Implications. in: *Computed Tomography – Clinical Applications*, Luca Saba (editor) [Internet]; 2012. [cited 2012 Feb 10] p. 241-252. Available from: <http://www.intechopen.com/books/howtoreference/computed-tomography-clinical-applications/ct-imaging-to-assess-the-left-atrial-appendage-anatomy-clinical-implications>.
247. Santiago D, Warshfsky M, Mandri J, et al. Left atrial appendage function and formation in atrial fibrillation-flutter: A transesophageal ecocardiografc study. *JACC*. 1994 Jul; 24(1):159-164.
248. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, et al. Left atrial strain measured by two dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:172-180.
249. Shalghanov TN, Paprika D, Borbás S et al. Preventing complicated transseptal puncture with intracardiacechocardiography: case report. *Cardiovascular Ultrasound* 2005;3:5.
250. Shin M, Kim B, Oh K, et al. Echocardiographic assessments of the left atrial strain and volume in healthy patients and in patients with mitral valvular heart disease by tissue Doppler imaging and 3-dimensional echocardiography. *Korean Circ J*. 2009;39:280-287
251. Sinert R, Spektor M. Clinical Assessment of Hypovolemia. *Ann Emerg Med*. 2005;45:327-329.

252. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th Ed: ACCP Guidelines: Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2008;133:546S–592S.
253. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: A study in normal subjects. Eur J Echocardiography. 2006;7:199-208.
254. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC. Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. Jacc. Agt 1997;30(2):474–80.
255. Spencer KT, Mor-Avi J, Gorcsan III J, et al. Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study, Heart 2001; 85:272-277
256. Stefanadis C, Dernellis J, Lambrou S, Toutouzas P. Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis, and in patients with advanced heart failure. Am J Cardiol. 1998 Nov 15;82(10):1220-1223.
257. Steingötter A, Dössel O, Covell JW, McCulloch AD. A Structural Model of Atrial Anatomy in the Pig [Internet]. Ijbem. 2000;2(2) [accessed 2011 Jan 13] Available from: http://ijbem.k.hosei.ac.jp/volume2/number2/steingotter/paper_ijbem.htm
258. Stephenson TJ, Pipkin FB. Atrial natriuretic factor: the heart as an endocrine organ. Archives of Disease in Childhood. 1990;65:1293-1294.
259. Stollberger C, Finsterer J. Watchman for stroke prevention: an out-of-date procedure. J Am Coll Cardiol. 2007;50:914
260. Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The Importance of Pre-Clinical Animal Testing in Interventional Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2008; 91(5):321-332.
261. Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The Pre-Clinical Animal Model in the Translational Research of Interventional Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol. Intv. 2009;2;373-383.
262. Swindle M. Technical Bulletin – Anesthesia and Analgesia in swine. Sinclair Research. 2008:1-7.
263. Tabata T, Oki T, Yamada H. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. Am J Cardiol. 1998 Feb 1;81(3):327-32.
264. Thomas L, Hoy M, Byth K, et al. The left atrial function index: a rhythm independent marker of atrial function. European Journal of Echocardiography. 2008;9:356-362
265. Thomas L, Levett K, Boyd A, et al. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. Eur J Echocardiography. 2003;4:92-100
266. Thompson P. Swine Care Handbook. Des Moines: National Pork Board; 2002.

267. Torrecilla E, Fernandez M, Buena H et al. Pulmonary venous flow in hypertrophic cardiomyopathy as assessed by the transesophageal approach. *European Heart Journal*. 1999;20:293-302
268. Torrecilla E, Fernandez M, Bueno H, et al. Pulmonary venous flow in hypertrophic cardiomyopathy as assessed by transesophageal approach. *European Heart Journal*. 1999;20:293-302
269. Uslu N, Nurkalem Z, Orhan A, et al. Transthoracic echocardiographic predictors of the left atrial appendage contraction velocity in stroke patients with sinus rhythm. *J Exp Med*. 2006;208:291-298
270. Usón J, Sun F, Crisóstomo V, et al. Manual de Técnicas Endoluminales y Radiología Intervencionista en Veterinaria. Cáceres Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Uson. 2010
271. Valocik G, Druzbacka L, Valocikova I. Left atrial volume as a predictor of heart function. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(3):146-151.
272. Vedrinne JM, Curtil A, Martinot S, et al. The Hemodynamic Effects of Hypoxemia in Anesthetized Pigs: A Comparison Between Right Heart Catheter and Echocardiography. *Anesth Analg* 1998;87:21-26.
273. Verma A, Kilicaslan F, Adams J, Hao S. Extensive Ablation During Pulmonary Vein Antrum Isolation Has No Adverse Impact on Left Atrial Function: An Echocardiography and Cine Computed Tomography Analysis, *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 Jul;17:741-746.
274. Viswanathan K, Daniak SM, Salomone K, et al. Effect of Cardioversion of Atrial Fibrillation on Improvement in Left Ventricular Performance. *The American Journal of Cardiology*. 2001; 88:439-441.
275. Wieloch M, Slalander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry Auricula. *European Heart Journal*. 2011;32:2282-2289.
276. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, et al. Electrical Remodeling due to Atrial Fibrillation in Chronically Instrumented Conscious Goats. Roles of Neurohumoral Changes, Ischemia, Atrial Stretch, and High Rate of Electrical Activation. *Circulation*. 1997;96:3710-3720.
277. Yashima N, Nasus, M, Kawazoe K, et al. Serial evaluation of atrial function by Doppler echocardiography after maze procedure for chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 1997;18:496-502
278. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, et al. Preservation of the right atrial appendage improves reduced plasma atrial natriuretic peptide levels after the maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:790-794.
279. Yu CM, Fang F, Zhang Q, Improvement of Atrial Function and Atrial Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. (*J Am Coll Cardiol* 2007;50(8):778–85.

Apêndice 1 – Protocolo de preparação do modelo

1. Garantia de jejum alimentar de pelo menos 24 horas prévias a qualquer procedimento.
2. Identificação do modelo com o brinco fornecido pela Autoridade Sanitária Veterinária. *Nota: apenas no momento basal*
3. Anestesia/sedação do modelo com cloridrato de cetamina solução injetável 50mg/ml, 15 mg/Kg intramuscular, Ketalar[®] (Pfizer, New York, EUA) e diazepam 1,0 mg/Kg intramuscular (Labesfal–Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal), de acordo com peso estimado.
4. Tricotomia da região abdominal e pélvica.
5. Peso do modelo em balança de suspensão UCM 100 (Baxtran/Giropés, Girona, Espanha) e medição do modelo tendo como referência a linha dorsal imaginária entre a ponta do focinho e a inserção da cauda.
6. Ajuste das doses de fármacos anestésicos e de sedação ao peso real.

Nota: se seguimento a 10 dias passar para o ponto 7.

7. Ventilação orotraqueal e ligação a ventilador Brompton Ventilator[®] (Blease Medical, Issaquah, Washington, EUA) e manutenção da anestesia com administração de Sevoflurano 1% - 3% por ventilação, Sevorane[®] (Abbott, Illinois, EUA)
8. Monitorização electrocardiográfica com derivações clássicas (DI, DII e DIII) com monitor Propaq[®] 100 Series (Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, EUA) e de pressão arterial não invasiva com equipamento Argus[®] VCM (SCHILLER AG, Baar, Suíça) e com braçadeira colocada em membro anterior esquerdo ou direito
9. Registo de 5 valores de frequência cardíaca com intervalos de um minuto
10. Registo de 3 medições de pressão arterial com intervalos de um minuto
11. Programação de medição automática de pressão arterial não invasiva em intervalos de 5 minutos.
12. Punção de veia dorsal da orelha com *abbocath* obturado.
13. Desinfecção de zona genital e algaliação com cateter de Foley 8 a 14 F (Coloplast, Oeiras, Portugal) consoante dimensão do modelo, ligado a saco coletor de urina.

14. Imobilização em decúbito dorsal com restrição de membros (membros anteriores em pronação e membros posteriores em hiperextensão)
15. Desinfecção da região abdominal e pélvica
16. Cobertura do modelo com campo esterilizado
17. Anestesia do local de punção com lidocaína 2% Lidoject® 0,15ml/Kg (*Labesfal – Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*).
18. Punção segundo técnica de Seldinger de veia femoral direita ou esquerda (alternada no seguimento a 10 e 45 dias) e colocação de introdutor valvulado Avantis + 12 cm 6F (*Cordis, Miami Lakes, Florida EUA*).
19. Anticoagulação com heparina sódica 150 U/Kg (*BBraun, Melsungen, Alemanha*)

Apêndice 2 – Protocolo de aquisição e análise ecocardiográfica

A – Aquisição

- ✓ Identificação do modelo segundo regra padronizadas (HSM/nº de brinco/grupo; W – grupo experimental, C – grupo de controlo)
- ✓ Monitorização eletrocardiográfica – realização de tricotomia e desqueratinização da pele com éter para otimização de contacto.

1. Paraesternal eixo longo

- a) Garantir $FR > 60$ frames/seg.
- b) **Bidimensional** – ajuste da profundidade e ganhos para coração – gravação de *cineloop* com o mínimo de 3 ciclos cardíacos.
- c) **Modo M** – corte a nível das cordas tendinosas **após a extremidade dos folhetos mitrais**. Otimização de ganhos em modo M – gravação de *cineloop* com o mínimo de 3 ciclos cardíacos

2. Apical 4 câmaras

- a) Garantir $FR > 60$ frames/seg.
- b) **Bidimensional** – ajuste da profundidade e ganhos em 4 câmaras com posicionamento do foco a nível das aurículas – gravação de *cineloop* com o mínimo de 3 ciclos cardíacos.
- c) **Doppler pulsado fluxo transmitral** – posicionamento da amostra na extremidade dos **folhetos mitrais**, otimização de ganhos de *Doppler* – gravação de *cineloop* com o mínimo de 3 ciclos cardíacos.
- d) **Doppler pulsado fluxo das veias pulmonares** – posicionamento da amostra 0,5 – 1 cm no interior da **veia pulmonar superior direita**, otimização de ganhos de *Doppler* e alinhamento do cursor o mais paralelo possível ao fluxo – gravação de *cineloop* com o mínimo de 3 ciclos cardíacos.
- e) **Doppler tecidual do anel mitral** – posicionamento da amostra no miocárdio adjacente ao **folheto lateral** da válvula mitral, otimização de ganhos de *Doppler* – gravação de *cineloop* com o mínimo de 3 ciclos cardíacos. Posicionamento da amostra no miocárdio adjacente ao **folheto septal** da válvula mitral, otimização de ganhos de *Doppler* – gravação de *cineloop* com o mínimo de 3 ciclos cardíacos.

3. Exportar as imagens adquiridas para o formato *Image Vault*

B – Análise off-line

- ✓ Pesquisa do modelo através da identificação padronizada, na base de dados *Echopac*[®]

1. Avaliação do ventrículo esquerdo em Modo M

- a) Seleção da melhor imagem adquirida.
- b) Medição do **SIV, VETD, PP e VETS**

2. Avaliação convencional da função auricular esquerda

- a) Seleção da melhor imagem adquirida.
- b) Medição da área e volume máximo auricular por método de *Simpson*, de acordo com o final da onda T do ECG de superfície.
- c) Medição da área e volume mínimo auricular por método de *Simpson*, de acordo com o QRS do ECG de superfície.
- d) Medição volume de pré-contracção auricular por método de *Simpson*, de acordo com o início da onda P do ECG de superfície.

3. Avaliação do fluxo transmitral por Doppler pulsado

- a) Seleção da melhor imagem adquirida
- b) Medição do pico de velocidade das ondas **E** e **A**
- c) Medição do tempo de desaceleração da onda **E**
- d) Medição do tempo de semipressão
- e) Medição dos VTI por planimetria das ondas **E** e **A**.

4. Avaliação do fluxo das veias pulmonares por Doppler pulsado

- a) Seleção da melhor imagem adquirida
- b) Medição dos picos das ondas **S, D** e **A** do fluxo de veias pulmonares

5. Avaliação do anel mitral por Doppler tecidual

- a) Seleção da melhor imagem adquirida
- b) Medição dos picos de velocidade miocárdica **s**, **e** e **a** do **folheto septal**
- c) Medição dos picos de velocidade miocárdica **s**, **e** e **a** do **folheto lateral**
- d) Índice de TEI – medição de **A**: tempo desde o encerramento até à abertura da válvula mitral; medição de **B**: tempo de ejeção ventricular

6. Avaliação da deformação longitudinal auricular por speckle tracking

- a) Seleção da melhor imagem adquirida
- b) Demarcação manual do bordo endocárdico auricular na fase de menor volume e ajustamento da região de interesse. Os segmentos nos quais a qualidade do tracking seja considerada inadequada simultaneamente pelo operador e pelo sistema de análise automático, foram excluídos da análise.
- c) Medição dos picos **P** (protodiastólico), **S** (sistólico) e **G** (telediastólico) nas curvas de *strain* da **parede lateral** e **septal**.
- d) Medição do tempo até ao pico **S** (tendo como referência o início do QRS até ao pico S)
- e) Medição dos picos **E** (protodiastólico), **S** (sistólico) e **A** (telediastólico) nas curvas de *strain rate* da **parede lateral** e **septal**.

Apêndice 3 – Protocolo de avaliação analítica

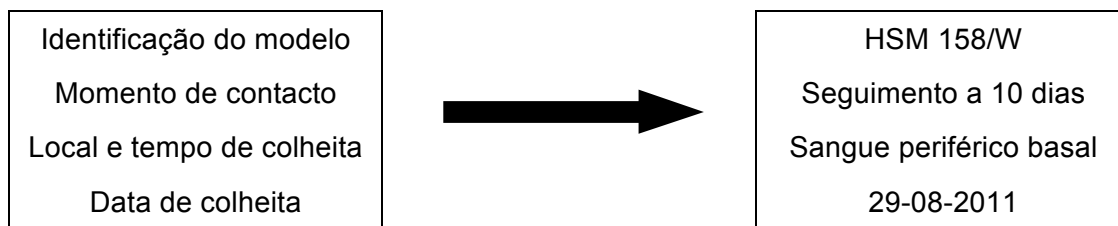
A – Protocolo de colheita e conservação

Nota: A colheita de amostras biológicas é dependente do momento de contacto com o modelo na fase experimental

			Basal	S 10 dias	S 45 dias	S 90 dias
Sangue periférico	Tubo seco	Ureia	✓	✓	✓	✓
		Creatinina	✓	✓	✓	✓
		Triglicéridos	✓	✓	✓	✓
		LDL	✓	✓	✓	✓
		HDL	✓	✓	✓	✓
		Sódio	✓	✓	✓	✓
		Cistatina C	✓	✓	✓	✓
		Aldosterona	✓	✓	✓	✓
		Pro-BNP	✓	✓	✓	✓
		Tubo com K3 EDTA	Renina	✓	✓	✓
		PNA_SP_B	✓	✓	✓	✓
Aurícula direita	Tubo com K3 EDTA	PNA_AD_B	✓			✓
Aurícula esquerda	Tubo com K3 EDTA	PNA_AE_B	✓			✓
Apêndice auricular esquerdo	Tubo com K3 EDTA	PNA_AAE_B	✓			
Urina	Boião asséptico	Sódio_U_B	✓	✓	✓	✓
Sangue periférico	Tubo seco	Sódio_SP_PP	✓	✓	✓	✓
	Tubo com K3 EDTA	PNA_SP_PP	✓	✓	✓	✓
Aurícula esquerda	Tubo com K3 EDTA	PNA_AE_PP	✓			✓
Aurícula direita	Tubo com K3 EDTA	PNA_AD_PP	✓			✓
Urina	Boião asséptico	Sódio_U_PP	✓	✓	✓	✓

A.1. – Preparação das colheitas

1. Separação e etiquetagem dos tubos e boiões necessários para o momento de contacto
2. A etiquetagem dos tubos e boiões de conservação e transporte de amostras biológicas deve ser efetuado da seguinte forma:



3. Separação de seringas esterilizadas para cada colheita em número consoante a necessidade:

- *Colheita de sangue periférico – seringa de 20 ml*
- *Colheitas intracavitárias – seringa de 3 ml*
- *Colheita de urina – seringa de alimentação para-entérica de 50 ml*

A.2. – Momentos de contacto

✓ **Procedimento basal**

1. Colheita de 20 ml de sangue periférico – 2 x 8 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
2. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico
3. Colheita 3 ml de sangue na aurícula direita – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
4. Colheita 3 ml de sangue na aurícula esquerda – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
5. Colheita 3 ml de sangue na apêndice auricular esquerdo – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA

Bolús e perfusão de cloreto de sódio e tempo de espera de 20 min.

6. Colheita 3 ml de sangue na aurícula esquerda – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
7. Colheita 3 ml de sangue na aurícula direita – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
8. Colheita de 10 ml de sangue periférico – 7 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
9. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico

✓ **Seguimento a 10 dias**

1. Colheita de 20 ml de sangue periférico – 2 x 8 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
2. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico

Bolús e perfusão de cloreto de sódio e tempo de espera de 20 min.

3. Colheita de 10 ml de sangue periférico – 7 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
4. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico

✓ **Seguimento a 45 dias**

1. Colheita de 20 ml de sangue periférico – 2 x 8 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
2. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico

Bolús e perfusão de cloreto de sódio e tempo de espera de 20 min.

3. Colheita de 10 ml de sangue periférico – 7 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
4. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico

✓ **Seguimento a 90 dias**

1. Colheita de 20 ml de sangue periférico – 2 x 8 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
2. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico
3. Colheita 3 ml de sangue na aurícula direita – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
4. Colheita 3 ml de sangue na aurícula esquerda – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA

Bolús e perfusão de cloreto de sódio e tempo de espera de 20 min.

5. Colheita 3 ml de sangue na aurícula esquerda – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
6. Colheita 3 ml de sangue na aurícula direita – 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
7. Colheita de 10 ml de sangue periférico – 7 ml em tubo seco e 1,5 ml em tubo com K3 EDTA
8. Colheita de 10 ml de urina – boião asséptico

A.3. – Conservação das amostras

As amostras devem ser armazenadas no frigorífico com temperatura entre 8° e 10° C., devendo ser colocadas no frio imediatamente após a colheita.

O transporte para o laboratório não deve exceder as 24 horas após a colheita, garantido o mesmo em geleira refrigerada.

Oclusão percutânea do apêndice auricular esquerdo e estrutura auricular.
Efeito na função mecânica e endócrina auricular.

B – Protocolo laboratorial para os parâmetros analisados

Análise	Técnica	Aparelho
Ureia	Urease com GLDH	Advia 1200 - Siemens
Creatinina	Jaffe	Advia 1200 - Siemens
Cistatina C	Imunoturbidimetria	Advia 1200 - Siemens
Aldosterona	Quimioluminescência	Immulite 2000 - Siemens
Renina	Radioimunoensaio	Advia 1200 - Siemens
Colesterol HDL	Eliminação/catalase	Advia 1200 - Siemens
Colesterol LDL	Eliminação/catalase	Advia 1200 - Siemens
Trigliceridos	GPO	Advia 1200 - Siemens
ProBNP	Quimioluminescência	Immulite 2000 - Siemens
Sódio	Eléctrodo selectivo para iões (ISE)	Advia 1200 - Siemens
PNA	ELISA	Anthos2010

C - Valores de referência dos parâmetros analíticos

Análise	Valores de referência
Ureia	10 – 30
Creatinina	1,0 – 2,7
Cistatina C	0,53 – 0,95
Aldosterona	<15
Renina	1,6 – 47,2
Colesterol HDL	>40
Colesterol LDL	0 – 130
Trigliceridos	<200
ProBNP	<125
Sódio sérico	135 – 150
Sódio urina	25 – 250
PNA	18,0 – 89,7

Apêndice 4 – Implantação de dispositivo de oclusão do AAE / Momento basal

Em seguimento do procedimento de preparação do modelo previamente descrito.

1. Realização de avaliação ecocardiográfica
2. Colheita de amostra de sangue periférico (20 ml) e urina (20 ml)
3. Anestesia do local de punção com lidocaína 2% Lidoject® 0,15ml/Kg (*Labesfal – Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*).
4. Punção de veia femoral livre (contralateral à puncionada na preparação do modelo), através da técnica de Seldinger e posicionamento de introdutor com cobertura metálica Super Arrowflex 8F 24 cm (*Arrow International Inc. Reading, PA, EUA*) Nota: neste caso, a heparinização do modelo é apenas realizada após a segunda punção venosa e não durante a preparação do modelo.
5. Administração de 2 g de cefazolina (*Labesfal – Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*)
6. Posicionamento da sonda de ecocardiografia intracardíaca (ICE) AcuNav Ultrasound Catheter® 8F (*BiosenseWebster, Diamond Bar, CA, EUA*), conectada a ecocardiografo Acuson™ Cypress (*Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha*), na AD, com otimização da angulação para visualização do septo interauricular e *fossa ovalis*.
7. Troca de introdutor 6F sob fio guia J Guide Wire PTFE Fixed Core 0,035`` 260 cm (*Boston Scientific, Natick, MA, EUA*) posicionado na AD, por bainha de cateterização transeptal Preface Multipurpose 8F 62 cm (*BiosenseWebster, Diamond Bar, CA, EUA*), com controlo de fluoroscopia Stenooscope C Arm® (*GE Medical Systems, Buckinghamshire, Reino Unido*)
8. Colheita de amostra de sangue na AD (3ml)
9. Cateterização transeptal através de dilatador de bainha e fio guia (se evidencia de *foramen* oval permeável avaliado por *Doppler*) ou com agulha de punção transeptal BRK Transeptal Needle® (*St. Jude Medical, Minneapolis, EUA*), guiada por fluoroscopia e ecocardiografia intracardíaca.
10. Colheita de amostra de sangue na AE (3ml)
11. Posicionamento do fio guia J no AAE sob controlo fluoroscópico e ICE
 - a. Grupo experimental: troca de bainha de cateterização transeptal por bainha de entrega do dispositivo Watchman Access Sheath® (*Atritech Inc., Plymouth, Minnesota, EUA*) *single* ou *double* curve consoante anatomia do AAE e colheita de amostra de sangue no AAE (3ml)

- b. Grupo de controlo: progressão de bainha de cateterização transeptal para o interior do AAE e colheita de amostra de sangue no AAE.

Nota: Se grupo de controlo passar para o ponto 16

12. Progressão de catéter *pig tail* Impulse® 6F 110 cm (*Boston Scientific, Natick, MA, EUA*) através de bainha de entrega do dispositivo e angiografia mediante a injeção de meio de contraste iodado Xenetix® 350 (*Guerbet, Villepinte, França*) do AAE em duas projeções ortogonais (Obliqua Anterior Esquerda 30° e Obliqua Anterior Direita 30°). Avaliação do diâmetro e profundidade do AAE e selecção do dispositivo. Posicionamento da bainha de entrega sob cateter de *pig tail* de acordo com a medida de dispositivo seleccionado.
13. Implantação do dispositivo de oclusão do AAE, Watchman LAA Closure Device® (*Atritech Inc., Plymouth, Minnesota, EUA*) guiado por fluoroscopia e ICE.
14. Confirmação dos critérios de implante do dispositivo; critérios PASS (*Position* – posicionamento do dispositivo no ostio do AAE; *Anker* – teste de ancoragem do dispositivo mediante a realização de tug tests para avaliar a fixação do mesmo; *Size* – avaliação da relação dimensão do dispositivo após implantação/dimensão real através da taxa de compressão; *Seal* – avaliação da selagem do AAE pelo dispositivo mediante a injeção de meio de contraste iodado através da bainha de entrega já recuada para a AE. Se cumpridos os critérios de implante, libertação do dispositivo.
15. Administração de 20 ml de Cloreto de Sódio (NaCl) 20% (*BBraun, Melsungen, Alemanha*) em *bólus* e perfusão de 1000 ml de NaCl 0,9% Fleboflex® solução salina fisiológica (*Grifolds, Barcelona, Espanha*) em 5 minutos.
16. Vinte minutos após o final da perfusão de NaCl, colheita de amostra de sangue na AE (3ml), AD (3ml), sangue periférico (20ml) e urina (20ml)
17. Retirada de vias de acesso e hemostase por compressão manual. Sutura da pele e aplicação de penso em *spray* Opsyte (*Smith & Nephew, Londres, Reino Unido*).
18. Retirada de cateter de *Foley*

Apêndice 5 – Seguimento a 10 dias e 45 dias

Nota – uma vez que neste momento de seguimento os modelos não são mecanicamente ventilados, a manutenção da anestesia é realizada por administração de propofol 1% (Frenesius Kabi, Bad Homburg, Alemanha) em bólus de 2 ml consoante a necessidade.

Em seguimento do procedimento de preparação do modelo previamente descrito.

1. Colheita de amostra de sangue periférico (20 ml) e urina (20 ml)
2. Administração de 20 ml de Cloreto de Sódio (NaCl) 20% (BBraun, Melsungen, Alemanha) em bólus e perfusão de 1000 ml de NaCl 0,9% Fleboflex® solução salina fisiológica (Grifolds, Barcelona, Espanha) em 5 minutos.
3. Vinte minutos após o final da perfusão de NaCl, colheita de amostra de sangue periférico (20ml) e urina (20ml)
4. Retirada de vias de acesso e hemostase por compressão manual. Sutura da pele e aplicação de penso em spray Opsyte (Smith & Nephew, Londres, Reino Unido).
5. Retirada de cateter de Foley

Apêndice 6 – Seguimento a 90 dias

Em seguimento do procedimento de preparação do modelo previamente descrito.

19. Realização de avaliação ecocardiográfica
20. Colheita de amostra de sangue periférico (20 ml) e urina (20 ml)
21. Anestesia do local de punção com lidocaína 2% Lidoject® 0,15ml/Kg (*Labesfal – Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*).
22. Punção de veia femoral livre (contralateral à puncionada na preparação do modelo), através da técnica de Seldinger e posicionamento de introdutor com cobertura metálica Super Arrowflex 8F 24 cm (*Arrow International Inc. Reading, PA, EUA*) Nota: neste caso, a heparinização do modelo é apenas realizada após a segunda punção venosa e não durante a preparação do modelo.
23. Administração de 2g de cefazolina (*Labesfal – Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*)
24. Posicionamento da sonda de ecocardiografia intracardíaca (ICE) AcuNav Ultrasound Catheter® 8F (*BiosenseWebster, Diamond Bar, CA, EUA*), conectada a ecocardiografo Acuson™ Cypress (*Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha*), na AD, com otimização da angulação para visualização do septo interauricular e *fossa ovalis*.
25. Troca de introdutor 6F sob fio guia J Guide Wire PTFE Fixed Core 0,035`` 260 cm (*Boston Scientific, Natick, MA, EUA*) posicionado na AD, por bainha de cateterização transeptal Preface Multipurpose 8F 62 cm (*BiosenseWebster, Diamond Bar, CA, EUA*), com controlo de fluoroscopia Stenooscope C Arm® (*GE Medical Systems, Buckinghamshire, Reino Unido*)
26. Colheita de amostra de sangue na AD (3ml)
27. Cateterização transeptal através de dilatador de bainha e fio guia (se evidencia de *foramen* oval permeável avaliado por *Doppler*) ou com agulha de punção transeptal BRK Transeptal Needle® (*St. Jude Medical, Minneapolis, EUA*), guiada por fluoroscopia e ecocardiografia intracardíaca.
28. Colheita de amostra de sangue na AE (3ml)
29. Administração de 20 ml de Cloreto de Sódio (NaCl) 20% (*BBraun, Melsungen, Alemanha*) em bólus e perfusão de 1000 ml de NaCl 0,9% Fleboflex® solução salina fisiológica (*Grifolds, Barcelona, Espanha*) em 5 minutos.
30. Vinte minutos após o final da perfusão de NaCl, colheita de amostra de sangue na AE (3ml), AD (3ml), sangue periférico (20ml) e urina (20ml)

Sacrifício do modelo

1. Manutenção da anestesia durante o procedimento de sacrifício
2. Administração de *overdose* de cloreto de potássio 7,5% (*Labesfal* – *Laboratórios Almiro SA, Santiago de Besteiros, Portugal*) até evidência de morte do modelo (ausência de atividade elétrica no ECG). A dose inicial não deve ser inferior a 100 mg, sendo sequencialmente administradas doses duplas da inicial até confirmação da morte.
3. Tratamento da carcaça de acordo com os protocolos vigentes de gestão de resíduos biológicos hospitalares.

Anexo 1 – Recomendações da *European Society of Cardiology* para profilaxia do tromboembolismo na FA

Recomendações	Classe	Nível
Recomendações para prevenção do tromboembolismo na FA não valvular – geral		
Terapia antitrombótica está recomendada na prevenção do tromboembolismo para todos os doentes com FA, exceto nos pacientes (masculino, feminino) que apresentam baixo risco (idade < 65 anos e FA isolada), ou com contraindicações	I	A
A escolha da terapêutica antitrombótica deve ser baseada nos riscos absolutos de AVC/tromboembolismo e hemorragia e, no benefício para um dado doente	I	A
O modelo CHA ₂ DS ₂ -VASC é o recomendado como meio de avaliar o risco de AVC na FA não valvular	I	A
Em doentes com pontuação CHA ₂ DS ₂ -VASC de 0 (i.e. idade < 65 anos com FA isolada) que são de baixo risco, sem fatores de risco, não é recomendada terapia antitrombótica	I	B
Em doentes com pontuação CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2, terapia ACO com: <ul style="list-style-type: none"> • Dose ajustada de AVK (INR 2 – 3); ou • Inibidor direto da trombina (dabigatran); ou • Inibidor oral do fator Xa (ex. rivaroxabano, epixaban) ... é recomendado, se não contraindicado	I	A
Em doentes com pontuação CHA ₂ DS ₂ -VASC de 1, terapia ACO com: <ul style="list-style-type: none"> • Dose ajustada de AVK (INR 2 – 3); ou • Inibidor direto da trombina (dabigatran); ou • Inibidor oral do fator Xa (ex. rivaroxabano, epixaban) ... deve ser considerada, baseada na avaliação do risco hemorrágico e preferências do doente	IIa	A
Doentes do sexo feminino com idade < 65 anos e com FA isolada (mas com pontuação de CHA ₂ DS ₂ -VASC de 1 devido ao sexo) são de baixo risco e a terapia antitrombótica não deve ser considerada	IIa	B
Quando os doentes recusarem o uso de qualquer ACO (seja AVK ou NACO), deve ser considerada terapêutica anti-agregante, usando combinação com aspirina 75-100 mg mais clopidogrel 75 mg/dia (quando existe um baixo risco hemorrágico) ou – menos efetiva – aspirina 75-325 mg/dia	IIa	B
Recomendações para prevenção do tromboembolismo na FA não valvular – NAOC		
Quando a dose ajustada de AVK (INR 2 – 3) não pode ser usada em doentes com FA e indicação para ACO, devido a dificuldades de manutenção em anticoagulação terapêutica, ocorrência de efeitos adversos com AVK, ou incapacidade de monitorização de INR, um dos NACO, seja: <ul style="list-style-type: none"> • Inibidor direto da trombina (dabigatran); ou • Inibidor oral do fator Xa (ex. rivaroxabano, epixaban) ... é recomendado	I	B
Quando ACO é recomendada, um dos NACO, seja: <ul style="list-style-type: none"> • Inibidor direto da trombina (dabigatran); ou • Inibidor oral do fator Xa (ex. rivaroxabano, epixaban) ... deve ser considerado, em detrimento da dose ajustada de AVK (INR 2 – 3) para a maioria dos doentes com FA não valvular baseada no benefício clínico	IIa	A
Quando é prescrito dabigatran, deve ser considerada dose de 150 mg na maioria dos doentes em preferência à dose de 110 mg, sendo esta última recomendada em: <ul style="list-style-type: none"> • Doentes idosos, idade ≥ 80 anos • Uso concomitante de drogas com interações (ex. verapamil) • Elevado risco hemorrágico (pontuação HAS-BLED ≥ 3) • Disfunção renal moderada (CrCl 30 – 49 ml/min) 	IIa	B

Oclusão percutânea do apêndice auricular esquerdo e estrutura auricular.
Efeito na função mecânica e endócrina auricular.

Quando rivaroxabano é considerado, uma dose de 20 mg deve ser considerada para a maioria dos doentes em preferência a uma dose de 15 mg, sendo esta última recomendada em: <ul style="list-style-type: none"> • Elevado risco hemorrágico (pontuação HAS-BLED ≥ 3) • Disfunção renal moderada (CrCl 30 – 49 ml/min) 	IIa	C
Avaliação basal e regular subsequente da função renal (através da CrCl) é recomendada no doentes após início de qualquer NACO, que deve ser realizada anualmente, mas mais frequentemente em doentes com diminuição da função renal nos quais a avaliação da CrCl de ser efetuada 2 a 3 vezes por ano	IIa	B
Os NACO não estão recomendados em doentes com disfunção renal severa (CrCl <30 ml/min).	III	A
Recomendações para prevenção do tromboembolismo na FA não valvular – hemorragia		
A avaliação do risco hemorrágico está recomendado aquando da prescrição de terapêutica antitrombótica (seja AVK, NACO, aspirina/clopidogrel ou aspirina)	I	A
<p>O modelo HAS-BLED deve ser considerado como calculadora de avaliação de risco hemorrágico, no qual uma pontuação ≥ 3 indica um risco elevado e algumas precauções e revisão regular são necessárias, após o início de terapia antitrombótica, seja com ACO ou terapêutica anti-agregante (NE – A)</p> <p>Deve ser dada atenção a fatores de risco hemorrágico corrigíveis (ex. pressão arterial não controlada, INR elevados em doentes medicados com AVK, drogas concomitantes (aspirina, AINE's, etc), álcool, etc. (NE – B)</p> <p>O modelo HAS-BLED deve ser usado para identificar fatores de risco hemorrágicos que necessitam de atenção, mas não deve ser usado como ferramenta única para excluir doentes para terapia com ACO (NE – B)</p>	IIa	A B
O risco de hemorragia major com terapêutica anti-agregante (com combinação aspirina/clopidogrel – e especialmente nos idosos – também com monoterapia com aspirina deve ser considerado como sendo similar à ACO	IIa	B
<p>Classe – classe de recomendação, Nível – nível de evidência</p> <p>FA – fibrilhação auricular; AVC – acidente vascular cerebral; AVK – antagonistas vitamina K; INR – razão internacional normalizada; ACO – anticoagulação oral; NACO – novos anticoagulantes orais; CrCl – creatinina clearance</p>		

Anexo 2 – Parecer da Comissão de Ética

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



Presidente

Prof. Doutor João Lobo Antunes (CHLN/FML)

Vice-Presidente

Prof.ª Doutora Maria Luísa Figueira (CHLN)

Membros

Dra. Elisa Pedro (CHLN)

Padre Fernando Sampalo (CHLN)

Dra. Ana Luísa Figueiras (CHLN)

Dra. Graça Nogueira (CHLN)

Mestre Enf.ª Isabel Córte-Real (CHLN)

Dr. Mário Miguel Rosa (CHLN)

Prof. Doutor António Barbosa (FML)

Prof. Doutor António Vaz Carneiro (FML)

Prof. Doutor João Lavinha (FML)

Prof. Doutor Manuel Villaverde Cabral (FML)

Prof. Doutor José Barata Moura (FML)

Mestre Maria Do Céu Rueff (FML)

Exmo. Senhor

Dr. Pedro Miguel de Almeida

Laboratório de Hemodinâmica e

Cardiologia de Intervenção

Serviço de Cardiologia I

Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Lisboa, 4 de Julho de 2011

Assunto: Projecto de Investigação “Impacto da exclusão do Apêndice Auricular esquerdo, por ressecção cirúrgica e por encerramento percutâneo, na estrutura e função da Aurícula Esquerda e alterações na produção de Péptido Natriurético Auricular. Alterações hemodinâmicas e hormonais”

Relator – Prof. Doutor António Vaz Carneiro

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe a realizar no âmbito do Curso de Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular do Instituto Politécnico de Lisboa, obteve, na reunião realizada em 1 de Junho de 2011, parecer favorável da Comissão de Ética.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde

Prof. Doutor João Lobo Antunes

COMISSÃO DE
ÉTICA CHLN/FML

Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes

Tel. – 21 780 54 05; Fax – 21 780 56 90

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 LISBOA

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117

1769-001 LISBOA

Tel: 217 548 000 – Fax: 217 548 215