



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ALAN PASSADOR DA SILVA

**DOENÇA VALVAR MIXOMATOSA EM CÃES:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DE
CASOS DIAGNOSTICADOS EM AUTOPSIAS**

Londrina
2020

ALAN PASSADOR DA SILVA

**DOENÇA VALVAR MIXOMATOSA EM CÃES:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DE
CASOS DIAGNOSTICADOS EM AUTOPSIAS**

Projeto de dissertação apresentado ao programa de pós-graduação em Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Wingeter Di Santis

Londrina
2020

ALAN PASSADOR DA SILVA

**DOENÇA VALVAR MIXOMATOSA EM CÃES:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DE
CASOS DIAGNOSTICADOS EM AUTOPSIAS**

Projeto de dissertação apresentado ao programa de pós graduação em Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária

Orientador: Profa. Dra. Giovana Wingeter Di Santis

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Wingeter Di Santis
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Weslem Garcia Suhett
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Renato Herdina Erdmann
Pontifícia Universidade Católica - PUC

Londrina, 30 de setembro de 2020.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

s586d Silva, Alan Passador da Silva.
Doença Valvar Mixomatosa em Cães: Características Epidemiológicas e Clínicas de Casos Diagnosticados em Autopsias / Alan Passador da Silva Silva. - Londrina, 2020.
60 f. : il.

Orientador: Giovana Wingeter Di Santis .
Coorientador: Weslem Garcia Suhett.
Coorientador: Renato Herdina Erdmann.
Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2020.
Inclui bibliografia.

1. Cardiopatia - Tese. 2. Degeneração mixomatosa - Tese. 3. Mitral - Tese. 4. Canino - Tese. I. Wingeter Di Santis , Giovana . II. Garcia Suhett, Weslem . III. Herdina Erdmann, Renato . IV. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. V. Título.

CDU 619

A Deus, por ser essencial em minha vida, que sempre esteve comigo me dando força e coragem durante esse mestrado, não me deixando desanimar.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse, por ter iluminado o meu caminho, por ter me dado saúde, e por ter sido meu amparo nos momentos de dificuldades.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional, que sempre me ajudaram em tudo que fosse preciso.

À minha esposa Djiully, pelo amor, por estar ao meu lado sempre, apoiando, incentivando, e ajudando de todas as formas possíveis, para que concluísse o mestrado.

Ao meu filho Ádrian, que nasceu durante o mestrado, me trazendo a força necessária que precisava para continuar lutando por esse sonho.

À minha orientadora, professora Dra. Giovana Wingeter Di Santis, pela orientação, paciência, por todo conhecimento compartilhado, pelas suas correções e incentivos, pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho, no pouco tempo que lhe coube. Ao profº Dr. Weslem Garcia Suhett, pelas sugestões e ajuda durante o trabalho, por ter aceitado o convite para participar da banca examinadora, e por suas correções. Ao profº Dr. Fábio Nelson Gava, o qual tive a oportunidade de conhecer durante o trabalho, por ter aceitado o convite para participar da banca examinadora da qualificação, por suas correções e suas sugestões para melhoria do trabalho. Ao profº. Dr. Renato Herdina Erdmann, por ter aceitado o convite para participar da banca examinadora da defesa, professor que tenho enorme gratidão e admiração, por tudo que me ensinou durante a residência na PUC – Toledo.

À Universidade Estadual de Londrina, local onde me formei, pela oportunidade de retornar para realizar uma pós-graduação.

À Clínica Veterinária Cães e Gatos e aos seus funcionários, local onde atuo como Médico Veterinário, pela oportunidade de emprego, e por permitir me ausentar inúmeras vezes para as atividades do mestrado.

À Clínica Cardioclin, e ao Dr. Anderson Von Muller Berneck, cardiologista, que me acolheu muito bem em sua clínica, pela oportunidade que me proporcionou, permitindo acompanhar os principais exames complementares no diagnóstico de cardiopatias em humanos, por todos os seus ensinamentos e amizade.

Entrega o teu caminho ao Senhor;
confia nele, e ele tudo fará.

Salmos 37:5

RESUMO

A doença mixomatosa valvar (DMV) constitui-se da degeneração mixomatosa progressiva da valva cardíaca, com conseqüente regurgitação sanguínea, sendo a principal causa de insuficiência cardíaca congestiva em cães. A evolução da enfermidade é crônica, levando um longo período para o animal apresentar alterações cardiovasculares. O diagnóstico é obtido por meio de exame ecocardiográfico, com auxílio de avaliações complementares, por exame radiográfico torácico e eletrocardiografia. Alguns cães apresentam a DMV durante a vida, porém não são diagnosticados, sendo um achado no exame *post mortem*, durante a autópsia. O objetivo deste trabalho foi avaliar retrospectivamente casos de cães com doença mixomatosa valvar diagnosticada na autópsia quanto à existência de evidências clínicas de cardiopatia, e caracterizar os achados patológicos, clínicos, epidemiológicos e resultados de exames complementares, a partir de uma análise descritiva. Para tanto, foram avaliados 1654 resultados de autópsias realizadas entre os anos de 2008 e 2019 e selecionados 132 casos em que os cães que apresentavam lesões macroscópicas de DMV, sendo posteriormente avaliado o prontuário destes animais para verificação de histórico e/ou sinais clínicos e/ou exames complementares sugestivos de cardiopatia. A principal alteração encontrada na macroscopia foi espessamento de valva cardíaca, a maior prevalência foi em cães sem raça definida (SRD), entre os de raça pura foi frequente também em cães de grande porte. Acomete também cães jovens, e pode ser diagnosticada em qualquer uma das quatro valvas cardíacas. A maioria não apresenta histórico e sinais clínicos sugestivos de cardiopatia, não sendo submetidos a avaliação cardíaca adequada, com exames complementares que permitam o diagnóstico precoce.

Palavras chave: Canino. Cardiopatia. Degeneração mixomatosa. Autópsia. Mitral.

ABSTRACT

Myxomatous valve disease (DMV) is the progressive myxomatous degeneration of the heart valve, with consequent blood regurgitation, being the main cause of congestive heart failure in dogs. The evolution of the disease is chronic, taking a long period for the animal to show cardiovascular changes. The diagnosis is obtained by means of echocardiographic examination, with the aid of complementary assessments, by chest radiographic examination and electrocardiography. Some dogs have DMV during their lifetime, but are not diagnosed, being a finding in the post-mortem examination during the autopsy. The aim of this study was to retrospectively evaluate cases of dogs with myxomatous valve disease diagnosed at autopsy for the existence of clinical evidence of heart disease, and to characterize the pathological, clinical, epidemiological findings and results of complementary exams, based on a descriptive analysis. For this purpose, 1654 autopsy results carried out between 2008 and 2019 were evaluated and 132 cases were selected in which dogs that presented macroscopic lesions of DMV, and the animals' medical records were subsequently evaluated for history and / or clinical signs and / or complementary exams suggestive of heart disease. The main alteration found in macroscopy was cardiac valve thickening. It was observed that the cases had a higher prevalence in mixed breed dogs (SRD), DMV can also affect large and young dogs, and can be diagnosed in any of the four heart valves. Most did not have a history and clinical signs suggestive of heart disease, and were not submitted to an adequate cardiac evaluation, with complementary exams that allowed an early diagnosis.

Keywords: Canine. Heart disease. Myxomatous degeneration. Autopsy. Mitral.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Imagem radiográfica torácica de canino adulto portador de doença mixomatosa valvar de mitral e tricúspide, com edema pulmonar de origem cardiogênica. (A) Projeção latero lateral, com aumento de átrio direito e ventrículo direito, com deslocamento dorsal da traquéia e compressão do segmento terminal traqueal (seta). (B) Projeção VD, notar acentuado aumento da silhueta cardíaca esquerda e direita, sendo mais evidente em topografia de átrio esquerdo (*). Nas imagens A e B, os campos pulmonares apresentam padrão radiográfico intersticial focal, mais evidente em lobo pulmonar caudal direito e esquerda.....15

Figura 2- (A) Imagem ecocardiográfica bidimensional de um canino, macho, SRD, 11 anos. Doença mixomatosa valvar mitral. Nessa visão corte apical quatro câmaras, os folhetos mitrais, de aparência mais espessa, podem ser observados (seta). (B) Ecocardiograma com Doppler no modo color, mostrando o refluxo valvar turbilhonado (seta).....19

Figura 3- Imagem de microscopia de um canino, demonstrando a substituição parcial do tecido valvular por tecido conjuntivo mixomatoso frouxo (seta), com áreas de matriz pré-condroide (*), causando o espessamento nodular da válvula na coloração de hematoxilina e eosina.....24

Figura 4- Imagem de microscopia de um canino, demonstrando em maior aumento, a degeneração focalmente extensa do tecido conjuntivo valvular, com afastamento das fibras e aumento dos espaços preenchidos por matriz mixoide, na coloração de hematoxilina eosina.....24

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO

Figura 1 – Cão. Amostra de coração fixado em formalina tamponada a 10%. (A) Pequenas nodulações em folhetos de valva mitral. (B) Espessamento irregular de aspecto verrucoso em valva mitral.....33

Figura 2- Boxplot da média e intervalo da idade de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132).....34

Figura 3- Porcentagem de caninos machos e fêmeas diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132).....34

Figura 4- Porte dos cães sem raça definida segundo o peso diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=53 cães).....35

| | |
|--|----|
| Figura 5- Frequência de sinais clínicos relacionados a cardiopatia durante a vida de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame <i>post mortem</i> (n=132) | 36 |
| Figura 6- Frequência de sinais clínicos não relacionados a cardiopatia, durante a vida, de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame <i>post mortem</i> (n=132)..... | 36 |
| Figura 7- Frequência de manifestação clínica durante o exame físico de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame <i>post mortem</i> (n=132) | 37 |
| Figura 8- Frequência de alterações macroscópicas em valva cardíaca durante a autopsia de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame <i>post mortem</i> (n=132) | 38 |
| Figura 9- Registro fotográfico das lesões dos corações colhidos no LPA-UEL, fixados em solução de formalina tamponada a 10%. (A) Nodulações e espessamento focal em folheto de valva mitral. (B) Espessamento difuso em valva mitral. (C) Pequenas Nodulações em folheto de valva mitral. (D) Pequenas nodulações em folheto valvar tricúspide..... | 39 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Frequência de doença mixomatosa em cada valva cardíaca durante a autopsia..... | 38 |
|---|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% - por cento

< - menor

ACVIM - Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna

ADH- hormônio antidiurético

AD- átrio direito

AE- átrio esquerdo

Ao – raiz da aorta

BID – duas vezes ao dia

DMV – Doença mixomatosa valvar

DMVM – Doença mixomatosa da valva mitral

DV – dorsoventral

ECO – ecocardiograma

ECG – eletrocardiograma

FE- fração de encurtamento

ICC - insuficiência cardíaca congestiva

ICVSF- índice calculado de volume sistólico final

iECA- inibidor da enzima conversora da angiotensina

IV – intravenoso

Kg - kilo

LL - latero lateral

mg/kg – miligramas por kilo

Min – minuto

m/seg- metro por segundo

RT – radiografia torácica

PA- pressão arterial

PAD- pressão arterial diastólica

PAS- pressão arterial sistólica

PISA- *Proximal Isovelocity Surface Area*

SID – uma vez ao dia

SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona

SRD – sem raça definida

TID – três vezes ao dia

TPH1 - triptofanohidroxilase 1

VD – ventrodorsal

VHS - método da escala vertebral do coração

VE- ventrículo esquerdo

VO – via oral

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1- INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2- REVISÃO DE LITERATURA..... | 3 |
| 2.1-ANATOMIA E FISILOGIA..... | 3 |
| 2.2- ETIOLOGIA..... | 4 |
| 2.3- EPIDEMIOLOGIA..... | 6 |
| 2.4- PATOGENIA..... | 7 |
| 2.5- SINAIS CLÍNICOS..... | 8 |
| 2.5.1 Classificação da Insuficiência Cardíaca..... | 11 |
| 2.6 DIAGNÓSTICO..... | 12 |
| 2.6.1 Radiografia..... | 13 |
| 2.6.2 Ecocardiograma..... | 15 |
| 2.6.3 Eletrocardiograma..... | 19 |
| 2.7 PATOLOGIA..... | 20 |
| 2.7.1 Avaliação do coração à autopsia..... | 20 |
| 2.7.2 Macroscopia..... | 21 |
| 2.7.3 Microscopia..... | 23 |
| 2.8 TRATAMENTO..... | 25 |
| 2.8.1 Recomendações para o Estágio A..... | 25 |
| 2.8.2 Recomendações para o Estágio B1..... | 26 |
| 2.8.3 Recomendações para o Estágio B2..... | 26 |
| 2.8.4 Recomendações para o Estágio C..... | 27 |
| 2.8.5 Recomendações para o Estágio D..... | 28 |
| 3- DOENÇA VALVAR MIXOMATOSA EM CÃES: A PARTIR DE UM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA ANIMAL NO BRASIL..... | 30 |
| 3.1 Introdução..... | 32 |
| 3.2 Materiais e Métodos..... | 32 |
| 3.3 Resultados..... | 34 |
| 3.4 Discussão..... | 39 |
| 3.5 Conclusões..... | 44 |
| 4- CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 45 |
| REFERÊNCIAS | |

1- INTRODUÇÃO

A doença mixomatosa valvar (DMV) é caracterizada pela degeneração mixomatosa progressiva da valva, levando ao espessamento do folheto cometido (MENCIOTTI; BORGARELLI, 2017).

É a cardiopatia crônica de valvas atrioventriculares mais comum em cães, e apontada como a principal causa de insuficiência cardíaca nesta espécie. Essa afecção corresponde a 75% das doenças cardiovasculares em cães, estando presente em aproximadamente 40% dos cães idosos (CASTRO, 2016; KEENE, 2019). Tem maior prevalência em cães de pequeno porte, machos, que se encontram entre a idade adulta e senil (HAGGSTROM et al., 2005).

Existem várias denominações para a doença, como esclerose nodular senil (HELLWIG, 1942), valva frouxa, válvula em paraquedas ou em balão (BITTAR; SOSA, 1968), protusão aneurismal (POMERANCE, 1969), síndrome da valva azul (MCCARTHY e WOLF, 1970), degeneração mucoide ateromatosa da valva mitral (DAVIS et al., 1971), doença de *Barlow*, síndrome da cúspide redundante, deficiência fibroelástica (KERN e TUKER, 1972), doença valvular crônica, fibrose valvar crônica (DAVIES et al., 1978), prolapso mitral e regurgitação ou insuficiência mitral adquirida (ETTINGER, 1992; KEENE, 1994), endocardiose (BUCHANAN, 1997), doença degenerativa valvar crônica, doença mixomatosa valvar crônica (CASTRO, 2016).

A progressão da doença dura vários anos, com presença de longo período pré-clínico, assim alguns cães afetados morrem de outras causas, sem manifestação clínica de insuficiência cardíaca, sendo um achado importante durante a autópsia (COSTA; CARVALHO, 2015).

A DMV transforma os folhetos finos e transluzentes em estruturas opacas que se tornam espessas na sua porção distal, progredindo para toda a valva, culminando em espessamento nodular e deformação. Em casos mais avançados ocorre o prolapso valvar para o átrio, e a degeneração da valva pode atingir as cordoalhas tendíneas, em alguns casos pode ocorrer a ruptura das cordoalhas tendíneas (SANTOS, 2014; LU, et. al, 2015).

A valva mitral é a mais acometida, no entanto a valva tricúspide também pode ser afetada, especialmente em associação a lesões na valva mitral e, raramente se degenera isoladamente (PAGNOZZI; BUTCHER, 2017). As valvas semilunares também podem ser acometidas, algumas vezes é observado o espessamento das valvas aórtica e pulmonar em cães mais velhos, mas raramente causa mais do que uma insuficiência discreta (WARE, 2006; 2015).

Quanto as características clínicas, é importante diferenciar doença cardíaca de insuficiência cardíaca, doença cardíaca é a presença de uma anormalidade estrutural ou do ritmo cardíaco, como é o caso da DMV, mas com a função do coração ainda preservada. Com o passar do tempo alguns pacientes podem ter diminuição do débito cardíaco, com isso ocorre ativação dos mecanismos compensatórios, o que leva à sobrecarga de volume e congestão, levando a insuficiência cardíaca congestiva, quando os sinais clínicos se fazem presentes (KENEE et al.,2019).

A apresentação clínica da doença é bastante variável, desde animais assintomáticos até com edema pulmonar. O principal sinal clínico é a tosse, seguido de intolerância ao exercício, dispneia, taquipneia, síncope e caquexia cardíaca, as quais pioram com a progressão da doença (BORGES, et. al.,2016).

A suspeita diagnóstica se dá pela auscultação cardíaca, onde ocorre a presença de sopro sistólico no ápice esquerdo, quando a DMV ocorre em valva mitral, caso contrário, quando ocorre na valva tricúspide, o sopro é audível no ápice direito, no quarto espaço intercostal (JUNIOR; MORAES, 2009; WARE, 2015; BORGES, et. al.,2016).

O objetivo deste trabalho foi avaliar retrospectivamente casos de cães com doença mixomatosa valvar diagnosticada na autópsia, quanto à existência de evidências clínicas de cardiopatia, e caracterizar os achados patológicos, clínicos, epidemiológicos e resultados de exames complementares, a partir de uma análise descritiva.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1-ANATOMIA E FISILOGIA

O coração é responsável por bombear o sangue para as artérias, por meio de contrações ritmadas. Anatomicamente é dividido em quatro câmaras, átrio direito (AD), ventrículo direito (VD), átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE). Os dois átrios e os dois ventrículos são separados por septos internos, porém o átrio e o ventrículo de cada lado têm comunicação por uma abertura. O coração funciona como duas bombas que trabalham ao mesmo tempo, a bomba direita recebe sangue venoso do corpo, pelas veias cavas e envia por meio da artéria pulmonar para os pulmões para ser oxigenado. A bomba esquerda recebe sangue oxigenado vindo dos pulmões pelas veias pulmonares e envia por meio da artéria aorta para todo corpo (DYCE; SACK; WENSING, 2010; ROCHA et al, 2014).

Para que o sentido do fluxo sanguíneo ocorra de maneira adequada durante os batimentos cardíacos, existem estruturas de origem endotelial, denominadas valvas cardíacas. São elas: valva aórtica, valva pulmonar, valva mitral e valva tricúspide. (MILLER et. al., 2013; ROCHA et al, 2014). Valvas atrioventriculares saudáveis permitem aumento de pressão nos ventrículos durante a sístole, de forma semelhante às valvas semilunares saudáveis, não possibilitam o fluxo diastólico retrogrado para os ventrículos, permitindo pressões diastólicas ventriculares reduzidas. (RUSH; BONAGURA, 2008).

A valva atrioventricular direita, denominada de tricúspide, fecha o óstio atrioventricular direito, e é composta por três cúspides fixadas no anel fibroso que circunda a abertura entre átrio e ventrículo. Já a valva pulmonar é a junção de três válvulas semilunares que surgem ao redor da margem da abertura da artéria pulmonar, as cúspides são semilunares e côncavas do lado arterial, mantendo-se ainda mais juntas, semelhante a valva aórtica. A valva atrioventricular esquerda, denominada de bicúspide ou mitral é constituída apenas de duas cúspides, septal e parietal (DYCE; SACK; WENSING, 2010; VIDORETTI, 2017).

Os folhetos da válvula mitral consistem em quatro camadas, a superfície atrialis compreende uma camada fina de células endoteliais, sustentada por fibras de elastina, que minimizam a força de cisalhamento no lado do fluxo do folheto, permitindo que eles sofram estiramento e encurtamento, também há fibroblastos,

músculo liso e fibras de colágeno tipo I, III, e VI. A camada esponjosa é responsável por organizar as forças mecânicas de compressão dos folhetos, permitindo que as outras três camadas se movam em direção uma à outra durante a flexão da válvula, e fornece suporte nutricional, promovendo o movimento do fluido durante a flexão, é rica em proteoglicanos e glicosaminoglicanos, fibras de elastina, fibroblastos, células de Anichkov, laminina, fibronectina e fibras de colágeno tipo I, III, e VI (FRENCH et al., 2012; ORTON; LACERDA; MACLEA, 2012; CREMER et al., 2015).

A camada mais grossa da válvula, a fibrosa, fornece a maior parte da resistência à tração do folheto, pela camada espessa de colágeno denso e alinhado (GHOSHAL, 2000; PAGNOZZI; BUTCHER, 2017). A superfície ventricularis é a mais fina das camadas, tem fibras de elastina através da valva e fibras de colágeno orientadas circunferencialmente e em pequenas quantidades (FRENCH et al., 2012; ORTON; LACERDA; MACLEA, 2012; CREMER et al., 2015).

Cada cúspide é fixada por cordoalhas tendíneas, que descem para o interior do ventrículo e se fixam nos músculos papilares que se projetam na parede ventricular, o que impede a eversão das cúspides, para o interior do átrio durante a sístole (DYCE et al., 2004).

Nas valvas atrioventriculares, ambos os folhetos apresentam forma semicircular. O folheto septal possui um raio de curvatura superior ao do folheto parietal. À face ventricular da extremidade dos folhetos, onde se ligam as cordas tendíneas, dá-se o nome de zona rugosa. Esta é a área em que os folhetos têm contato entre si durante a sístole, oferecendo uma consistência áspera à palpação e maior opacidade que a restante superfície do folheto, que se apresenta transparente, brilhante e liso (KITTLESON; KIENLE, 1998).

2.2- ETIOLOGIA

A DMV é caracterizada por uma progressiva degeneração mixomatosa dos folhetos e cordas tendíneas constituintes das valvas cardíacas, tendo como consequência um quadro de regurgitação valvar, podendo evoluir para insuficiência cardíaca congestiva (BORGARELLI, HAGGSTROM, 2010; FOX, 2012; HAGGSTROM; KYART; PEDERSEN, 2005; LI et al, 2019; MENCIOTTI; BORGARELLI, 2017; OLIVAES, 2010; WARE, 2006).

A degeneração mixomatosa é um processo distrófico, caracterizada por uma perda da arquitetura normal da válvula, sem reação inflamatória e com uma substituição da camada fibrosa por um tecido mixomatoso, levando a um espessamento do folheto (BORGARELLI et al., 2008; MUCHA, 2001).

Acredita-se que a valva se degenere devido ao estresse mecânico dos folhetos e múltiplos estímulos químicos, causando em longo prazo, mudanças na sua estrutura histológica (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; HAGGSTROM et al., 2004; WARE, 2015).

A principal característica da degeneração mixomatosa é a destruição e desorganização da matriz extracelular (MEC), que resulta na transformação da célula intersticial valvar para um fenótipo de miofibroblasto, que tem um grande papel no processo de degeneração. As alterações valvares características incluem degeneração e desorganização do colágeno, fragmentação da elastina valvar e excesso de deposição de proteoglicanos e glicosaminoglicanos, os quais espessam e enfraquecem o aparelho valvar (AUPPERLE; DISATIAN, 2012; WARE, 2015).

Diferentes mecanismos estão envolvidos na etiologia da DMV, como fatores genéticos e hereditários, endocardites bacterianas e prolapso valvar (HAGGSTROM et al., 2004; PERDERSEN, 2000).

As citocinas inflamatórias, e fator de transformação do crescimento beta, são importantes contribuintes na fisiopatologia da enfermidade (ARNDT et al, 2009; OYAMA et al., 2006). Cães acometidos naturalmente por DMV e raças predispostas à doença apresentaram maiores concentrações séricas de serotonina do que cães saudáveis. Nesta hipótese, a ativação de mecanorreceptores de tensão está associada a um aumento local da expressão da principal enzima sintetizadora de serotonina, a triptofanohidroxilase 1 (TPH1) e, portanto, a um aumento na produção autócrina de serotonina ao nível dos folhetos. (ARNDT et al., 2009; AUPPERLE; DISATIAN, 2012; LACERDA et al, 2012; CREMER et al, 2015). O aumento do número de células intersticiais valvares, tem relação com a progressão e a gravidade da doença (Han et al., 2008; Lu et al., 2016).

2.3- EPIDEMIOLOGIA

A DMV é a enfermidade cardíaca de maior prevalência em cães, sendo a causa de mais de 70% das doenças cardiovasculares nesta espécie (WARE, 2015).

A doença é mais prevalente em raças de pequeno porte do que em raças de grande porte (BORGARELLI et al, 2004; WARE, 2015). As raças mais acometidas são Poodle, Schnauzer, Dachshund, Pinscher, Pequinês, Shih-Tzu, Cocker Spaniel, Chihuahua, Boston Terrier, e cães sem raça definida (SRD) (BUCHANAN, 1999; PEDERSEN, 2000; JUNIOR, et al., 2009; WARE, 2015). Algumas raças de grande porte também são acometidas como o Pastor Alemão, porém a frequência é muito menor (WARE, 2015).

Estudos mostraram a predisposição genética hereditária em raças como Cavalier King Charles Spaniel e Dachshund, em que a herdabilidade e a gravidade da doença tem sido demonstrada (BORGARELLI et al., 2004; WARE, 2006; SWENSON, 2007; ATKINS; HAGGSTROM, 2012).

A ocorrência é maior entre adultos e idosos, sendo muito baixa em animais jovens. Observa-se ainda que a ocorrência é diretamente proporcional à idade (HAGGSTROM et al., 2004; HAGGSTROM *et al.*, 2005). No entanto, animais da raça Cavalier King Charles Spaniel são predispostos a desenvolver a enfermidade em uma idade mais jovem (KEENE et al, 2019).

A doença afeta cerca de 10% dos cães de pequeno porte entre os 5 e os 8 anos, e de 20 a 25% dos cães entre 9 e 12 anos (SISSON; KVART; DARKE, 1999). Segundo um estudo realizado por Haggstrom e colaboradores (2005), no norte da Europa considera-se que cerca de 75% dos animais com mais de 16 anos se encontram afetados pela DMV.

Os machos apresentam maior risco de desenvolver a DMV, sendo aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos do que em fêmeas (HAGGSTROM et al., 2004).

A valva mitral é a mais acometida, e em graus mais intensos. Estima-se que em 60% dos casos a doença acometa a valva mitral, em 30% deles acometa a valva tricúspide e mitral ao concomitantemente, e em 10% dos casos afete somente a valva

tricúspide, sendo rara sua ocorrência nas valvas aórtica e pulmonar (CARLTON; McGAVIN, 1998; PERIN, 2007; WARE, 2015).

2.4- PATOGENIA

A valva é uma complexa estrutura mecânica e dinâmica, capaz de suportar as tensões aplicadas a ela durante o processo do ciclo cardíaco. É submetida à flexão, deformações heterogêneas, grandes alterações de área, tensão de cisalhamento, em resposta a contração do miocárdio, pressão transvalvar e fluxo hemodinâmico (SACKS, 2000).

A presença de um suprimento rico de nervos e fibras musculares lisas demonstra que a função mecânica da valva não é inteiramente passiva (BLEVINS et al. 2008; ECKERT et al. 2009; GRANDE- ALLEN; LIAO, 2011; RICHARDS et al., 2012).

A doença valvar tem relação com uma variedade de genes mecanoativos, tais como componentes extracelulares, elementos mecanotransdutores e fatores de transcrição. Em estado patológico, alterações valvulares devido a fatores mecânicos podem regular positivamente a sinalização celular, que resulta na transformação da célula intersticial valvar para um fenótipo de miofibroblasto, este por sua vez, pode resultar na regulação positiva das enzimas metaloproteinase e enzimas colagenolíticas, que podem alterar a matriz extracelular da válvula e levar a patologia valvar (RICHARDS et al., 2012; BUTCHER; PAGNOZZI, 2017).

As mudanças degenerativas podem ser devido a valva ter pouca capacidade de manter a tensão e à alta pressão sistólica ventricular. Três fatores podem influenciar na etiopatogenia da DMV: a fricção mecânica contínua; distúrbios na pressão sanguínea, seja hipertensão arterial ou hipotensão; e a hipóxia, que pode estar relacionada à descompressão ou doença pulmonar crônica (WHITNEY, 1974).

Receptores de serotonina, endotelina ou angiotensina nas membranas celulares dos fibroblastos nas válvulas, desempenham um papel na fisiopatologia das lesões valvares adquiridas. Mediadores metabólicos, neuro-hormonais ou inflamatórios sistêmicos ou locais, também podem influenciar a progressão da lesão valvar (MOW; PEDERSEN, 1999; OYAMA; LEVY, 2010; KENEE et al, 2019).

Na evolução do processo degenerativo, ocorrem alterações nos constituintes celulares, bem como na matriz intercelular do aparelho valvar, o esqueleto de colágeno denso é substituído por tecido frouxo mixomatoso, permitindo a distensão das válvulas sob pressões hemodinamicamente normais, ocasionando prolapso ou afrouxamento valvular. (POMERANCE; WHITNEY, 1970).

As lesões se iniciam com pequenos nódulos nos bordos livres dos folhetos, que se tornam placas maiores e coalescentes, que distorcem a estrutura valvar, evoluindo em direção à base, podendo chegar até as cordoalhas tendíneas e músculos papilares (KITTLESON, 1998; BORGARELLI et al., 2004; WARE, 2006; MUCHA, 2007; KENEE et al, 2019).

Nos estágios iniciais da enfermidade, o alongamento de cordoalhas e a flacidez do tecido valvar, causam prolapso valvar, sem regurgitação. Posteriormente a mal coaptação das bordas livres dos folhetos valvares, gera uma falha de oclusão do aparato valvar durante a contração, o que pode provocar regurgitação mitral ou tricúspide, onde parte do volume ejetado pelo ventrículo retorna para o átrio, sendo este volume pequeno nas fases iniciais da doença (MUZZI et al., 2000; BORGARELLI et al. 2004; HÄGGSTRÖM; KVART; PEDERSEN, 2005). Em casos avançados, alguns folhetos podem se apresentar evidentemente deformados, espessados e possivelmente retraídos (WARE, 2006).

A regurgitação de menor severidade não gera alterações evidentes no tamanho e função cardíaca, o volume de regurgitação é facilmente acomodado pelo átrio. À medida que a lesão valvar vai progredindo, o volume de sangue regurgitado aumenta (HAGGSTROM et al., 2005). O refluxo causado pela insuficiência valvar traz uma série de alterações cardiovasculares, como mudança de pressão arterial e volume, que tem relação com a sobrecarga volumétrica no lado afetado (MUCHA, 2001). A regurgitação promove a dilatação do anel valvar, do átrio e do ventrículo do lado acometido (WARE, 2006).

2.5- SINAIS CLÍNICOS

A presença da lesão patológica na valva cardíaca, não significa que necessariamente irá desenvolver insuficiência valvar significativa ou sinais de insuficiência cardíaca, a DMV pode não gerar nenhum sinal clínico durante vários anos, e alguns cães nunca chegam a apresentar nenhum sinal da enfermidade,

portanto a DMV de grau leve a moderado, normalmente não está associada a manifestações clínicas (WARE, 2003; KENEE et al, 2019).

Em alguns casos de DMV, os cães podem ir a óbito devido a outras condições patológicas comuns que ocorrem em idosos, e são muitas vezes fatais, portanto a DMV pode ou não influenciar o curso da vida do cão afetado (WARE, 2003; KENEE et al, 2019).

Com a progressão da DMV é que se torna evidente o sopro cardíaco durante o exame físico (MUZZI et al., 2000). Em cães, normalmente a enfermidade é lenta, mas com progressão um pouco imprevisível, de maneira que o sopro cardíaco é identificado anos antes do início clínico da insuficiência cardíaca. De outra forma, quando a DMV afeta cães de raças grandes, a evolução da enfermidade parece ser mais rápida do que visto em cães de raças pequenas (ATKINS et al., 2009).

Quando o débito cardíaco é ineficiente e há queda da pressão arterial, devido a regurgitação sanguínea causada pela insuficiência valvar, ocorre a ativação dos mecanismos compensatórios, que incluem o sistema nervoso autônomo simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), os quais contribuem para a manutenção do débito cardíaco e volemia, para dessa forma compensar a deterioração da função cardíaca (PEREIRA; CAMACHO; MORAIS, 2005; KYART, 2002; SISSON, 2010).

A ativação do sistema nervoso autônomo simpático ocasiona a liberação de catecolaminas e, dessa forma, o coração responde aos estímulos inotrópico e cronotrópico acionados, com o aumento da frequência cardíaca e da contratilidade, no entanto, em processos crônicos como a insuficiência cardíaca, há evidente elevação da pré-carga, o que faz piorar o quadro de congestão venosa (SISSON, 2010).

O SRAA é ativado tardiamente a partir do estímulo de receptores α_1 adrenérgicos, pela diminuição da perfusão renal e pela redução de reabsorção de sódio pelos túbulos renais. Como consequência, ocorre aumento significativo na pré e pós-carga em decorrência da retenção de sódio e água, devido a aldosterona e da vasoconstrição ativada pela angiotensina, o que favorece a perfusão tecidual (PEREIRA; CAMACHO; MORAIS, 2005; KYART, 2002; HAGGSTROM et al., 2004; BERNAY et al., 2010).

Porém, a ativação desses mecanismos a longo prazo, provoca efeitos deletérios, ocasiona alterações sistêmicas consideráveis, como o remodelamento

cardíaco e vascular, acelerando a progressão da insuficiência cardíaca, portanto, os efeitos benéficos são menores do que os efeitos prejudiciais da ativação desses mecanismos (SISSON, 2004; BERNAY et al., 2010; SISSON, 2010).

As alterações proporcionadas pela ativação do sistema nervoso autônomo simpático a longo prazo, afetam diretamente a função cardíaca, pois promovem o aumento da pós-carga por meio de maior esforço cardíaco, requerendo uma maior demanda por oxigênio por parte do miocárdio, e assim contribuindo para a ocorrência de dano celular e fibrose miocárdica, predispondo o animal a apresentar arritmias cardíacas (WARE, 2006).

Nos casos de DVM em mitral, pode haver um aumento atrial esquerdo, antes de aparecer qualquer manifestação de insuficiência cardíaca. A velocidade com que a regurgitação piora, bem como o grau de distensão atrial e de contratilidade ventricular, influencia a capacidade de tolerância do animal à doença (WARE, 2006).

Devido a retenção excessiva de volume causada pela ação da aldosterona e do ADH, há acúmulo de líquidos, ocasionando edema pulmonar, edema em membros, ascite, congestão e efusões (PEREIRA; CAMACHO; MORAIS, 2005; KYART, 2002).

A vasoconstrição crônica causada pela angiotensina leva a um aumento da pós-carga do coração, reduz o débito cardíaco além de proporcionar um maior refluxo valvar. Alguns sinais decorrentes disso são cansaço fácil, intolerância ao exercício, taquipneia e taquicardia (KYART, 2002).

O principal sinal clínico é a tosse, apesar de não se tratar de um sinal específico de cardiopatia. Ela ocorre devido ao severo remodelamento do AE, que eleva e pressiona o brônquio principal esquerdo, pelo edema da mucosa das vias respiratórias, pela pressão do fluido intersticial nas vias aéreas, pela produção excessiva de muco bronquial, ou ainda, pela combinação destes fatores (HAGGSTROM et al., 2005; MUZZI, 2009; PETRIC, 2015).

Isso gera um desconforto aos cães, sobretudo durante a noite, tendo preferência em se manter em decúbito esternal ou apresentando posição ortopneica, devido à dificuldade respiratória, se mantendo a maior parte do tempo em estação e restringindo a atividade física ao mínimo necessário (HAGGSTROM et al., 2005).

Pode ocorrer síncope, relacionada a taquiarritmias, sendo de características semelhantes às das síncopes vasovagais. Outra justificativa para as síncopes pode ser a associação de tosse ao exercício físico e hipertensão pulmonar (HAGGSTROM et al., 2005).

Outros sintomas comuns são a falta de apetite, que pode estar presente em vários graus, e a caquexia, porém a perda de peso é mascarada pelo edema e retenção de líquido (HAGGSTROM et al., 2005; RUSH; BONAGURA, 2008).

Os sinais de insuficiência da valva mitral são, tosse, edema pulmonar, dispneia, cianose, tempo de perfusão capilar acima de dois segundos e mucosas pálidas (KITTLESON, 1998).

Os sinais característicos da regurgitação da valva tricúspide são, ascite, efusão pleural, hepatomegalia, esplenomegalia, pulso venoso jugular. Sinais gastrointestinais podem acompanhar a congestão esplênica (WARE, 2003).

Esses sinais vão se agravando conforme a progressão da doença. A descompensação aguda acompanhada de edema pulmonar fulminante ou fibrilação ventricular, pode levar a morte súbita (RUSH; BONAGURA, 2008; HAGGSTROM al., 2005; WARE, 2003).

Ao exame físico, o sopro cardíaco é o achado clínico mais precoce, sendo mais facilmente auscultado no ápice cardíaco esquerdo, pode ser auscultado arritmia cardíaca. À auscultação pulmonar, os ruídos podem estar normais ou revelar crepitações difusas, dependendo do estágio da doença e do grau de edema pulmonar (KITTLESON, 1998; PEDERSEN, 2000).

2.5.1 Classificação da Insuficiência Cardíaca

Em 2009 o consenso do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM), adaptou um sistema de estadiamento da doença cardíaca e insuficiência cardíaca, o qual vincula a gravidade das alterações morfológicas e sintomas, para a terapia adequada a cada estágio. De acordo com essa abordagem, é esperado os pacientes avancem de um estágio para o estágio seguinte, a menos que a progressão da cardiopatia seja modificada pelo tratamento corretivo, como cirurgia. Esse sistema de classificação para degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM), demonstra quatro estágios básicos da cardiopatia e insuficiência cardíaca (KENEE et al., 2019).

O estágio A inclui cães com alto risco de desenvolver doenças cardíacas, mas que atualmente não têm desordem estrutural identificável do coração, como o *Cavalier King Charles Spaniel* ou outra raça predisposta, porém não apresenta sopro cardíaco (KENEE et al., 2019).

O estágio B inclui cães com doença cardíaca estrutural, por exemplo, o sopro de regurgitação valvar mitral, acompanhado de algumas alterações patológicas valvares, mas que não apresentam sinais clínicos causados por insuficiência cardíaca. O estágio B é subdividido em B1 e B2. O estágio B1 inclui cães sem sinais clínicos, que não apresentam sinais radiográficos ou evidências ecocardiográficas de remodelação cardíaca em resposta a DMVM, ou aqueles em que o remodelamento do coração está presente, mas não o suficiente para determinar que o tratamento é garantido. O estágio B2 inclui cães assintomáticos, em grau mais avançado de regurgitação valvar de mitral, o que se torna grave hemodinamicamente a longo prazo e pode causar achados radiográficos e ecocardiográficos de aumento atrial e ventricular esquerdo (KENEE et al., 2019).

O estágio C inclui cães com sinais clínicos atuais ou passados de insuficiência cardíaca causada por DMVM. O estágio C é subdividido em C1, que são os animais que apresentam sintomas de insuficiência cardíaca aguda, secundárias ao prolapso valvar ou DMVM, e necessitam de tratamento hospitalar imediato, e C2, que inclui os animais que apresentam sinais clínicos de ICC, que podem ser tratados em casa (KENEE et al., 2019).

O estágio D inclui cães com DMVM em estágio terminal, nos quais os sinais clínicos de insuficiência cardíaca são refratários ao tratamento padrão. Esses pacientes precisam de tratamento avançado ou especializado, e estratégias de terapia para permanecerem clinicamente estáveis com a enfermidade (KENEE et al., 2019). Assim como o estágio C, também é subdividido em dois estágios, o D1 que inclui os cães necessitam de hospitalização, devido a gravidade dos sinais clínicos, e D2, que são os cães que já desenvolveram sintomas graves de ICC, e já passaram pelo tratamento hospitalar, com melhora significativa do quadro, sendo encaminhados para o tratamento em casa, com medicações por via oral (KENEE et al., 2009).

2.6 DIAGNÓSTICO

Os exames complementares são utilizados para auxiliar no diagnóstico de cardiopatias, e classificação do paciente dentre os estágios da insuficiência cardíaca (ICC). Em estágios iniciais da cardiopatia, o diagnóstico da DMVM não é simples

(MORAIS 2004; HAGGSTROM *et al.*, 2004). Alguns exames são utilizados para situações mais específicas e não oferecem informações a respeito da função cardíaca, no entanto outros avaliam apenas a função cardíaca. É importante avaliar a origem do sopro cardíaco, pela combinação do histórico, exame físico, e exames complementares como a radiografia, eletrocardiografia, ecocardiografia e exames laboratoriais (MORAIS 2004).

2.6.1 Radiografia

A radiografia torácica é um importante exame em pacientes com suspeita de cardiopatia, com o intuito de avaliar os efeitos hemodinâmicos e compensatórios no coração, e pode ser útil para determinar a causa da ICC, associado ao exame físico, sendo um meio de diagnóstico diferencial de sinais respiratórios, como tosse e dispneia (MORAIS 2004; BONAGURA; SAMII, 2008).

Na radiografia avalia-se o formato e o tamanho do coração, brônquios principais, os vasos e parênquima pulmonares. Deve-se obter uma imagem na projeção latero lateral (LL), e outra dorsoventral (DV) ou ventrodorsal (VD), sendo a VD a que garante melhor definição (HAGGSTROM *et al.*, 2005; WARE, 2015). Ainda, pode ser realizada uma projeção radiográfica adicional, com o cão em decúbito esternal, com extensão dorsal da cabeça e do pescoço, e a incidência do feixe de raios X tangencial à entrada do tórax. Esta projeção é utilizada em alguns casos para o diagnóstico de colapso traqueal, um dos principais diagnósticos diferenciais para sinal clínico de tosse (KEALY *et al.*, 2012; ALEXANDER, 2013; COELHO *et al.*, 2014).

As alterações radiográficas características em cães com DMVM, incluem aumento do AE, à medida que o lado esquerdo do coração aumenta de tamanho, ocorre a elevação dorsal da porção caudal da traqueia e carina, e deslocamento dorsal do brônquio principal esquerdo. Na projeção DV ou VD, pode observar o arredondamento da zona cranial esquerda ou direita, dependendo do lado da insuficiência valvar. Com a progressão da ICC, pode observar sinais de edema pulmonar intersticial e alveolar (HAGGSTROM *et al.*, 2005; GARNCARZ *et al.*, 2013).

Segundo SOARES (2005) cães com insuficiência valvar leve não apresentam anormalidades radiográficas na silhueta cardíaca, no entanto, dentre os cães com

insuficiência valvar moderada ou grave, 85,7% apresentaram cardiomegalia nas radiografias torácicas (figura 1).

Devido à grande variedade de conformações torácicas, a raça é um fator que interfere na comparação da silhueta cardíaca, cães mais baixos, como o Schnauzer Miniatura e cães com uma grande massa muscular, como Rottweillers e Bull Mastiffs, podem ter aparência cardíaca com aspecto aumentado. (BAHR, 2010; AZEVEDO, 2015).

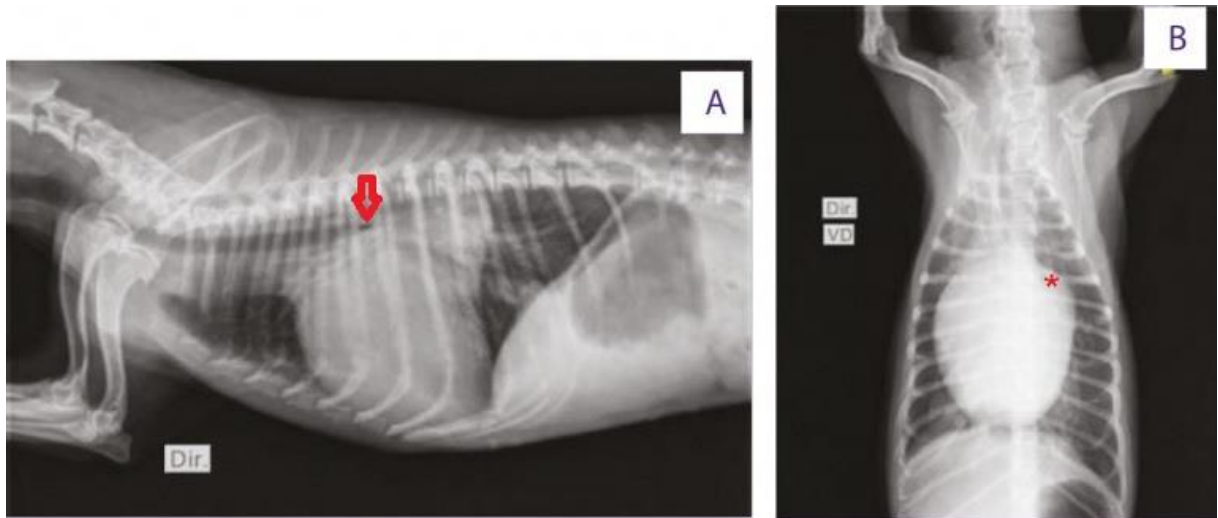
A silhueta cardíaca é composta por outros tecidos além do coração, o pericárdio parietal, qualquer fluido ou tecido no espaço pericárdico, qualquer tecido ou fluido no mediastino que estão adjacentes ao coração, irão contribuir para o tamanho e formato total da silhueta cardíaca, dessa forma, em cães obesos, pode-se sugerir erroneamente cardiomegalia, devido a gordura pericárdica contribuindo para o aumento do coração (BORGES et al., 2016).

Já em cães com até 90 dias de idade, o coração demonstra ser mais globoso e arredondado, e relativamente maior em relação ao tamanho do tórax, quando comparados a animais adultos (BANON, 2012).

A escala vertebral do coração (vertebral heart system - VHS), é o método mais objetivo para avaliação da silhueta cardíaca, desenvolvido por Buchanan e Bücheler (1995). Consiste em medir dois eixos: um eixo longo, como uma linha que se estende da base do coração, na região da carina, até o maior eixo cardíaco, na região do ápice do coração; e um eixo curto, que compreende a largura máxima observada no eixo craniocaudal do coração, perpendicularmente ao eixo longo. Ambos os eixos são reposicionados ao longo das vértebras torácicas, a partir do aspecto cranial da quarta vértebra torácica. Registra-se então a soma do número de vértebras correspondentes aos dois eixos (ZAHABPOUR, 2016).

O valor sugerido como limite superior na maioria das raças para um tamanho normal de silhueta cardíaca, é VHS igual ou menor a 10,5 vértebras (MENDES, 2015; CASTRO, 2010). Embora o VHS seja um método eficiente, não permite a identificação de quais câmaras cardíacas estão aumentadas, uma vez que o eixo menor do coração inclui tanto câmaras direitas quanto esquerdas (MENDES, 2015; CASTRO, 2010).

Figura 1-Imagem radiográfica torácica de canino adulto portador de doença mixomatosa valvar de mitral e tricúspide, com edema pulmonar de origem cardiogênica. (A) Projeção latero lateral, com aumento de átrio direito e ventrículo direito, com deslocamento dorsal da traquéia e compressão do segmento terminal traqueal (seta). (B) Projeção VD, notar acentuado aumento da silhueta cardíaca esquerda e direita, sendo mais evidente em topografia de átrio esquerdo (*). Nas imagens A e B, os campos pulmonares apresentam padrão radiográfico intersticial focal, mais evidente em lobo pulmonar caudal direito e esquerda.



Fonte: Dr^a Ariane Marquez Mazini. In: PETRUS, 2020

2.6.2 Ecocardiograma

Muitos cães acometidos por doença valvar grau leve, podem não apresentar um sopro audível, e, portanto, o ecocardiograma auxilia no diagnóstico definitivo (PEDERSEN et al., 1999). O exame ecocardiográfico é muito útil e se tornou padrão ouro para o diagnóstico de cardiopatias. Permite a visualização das estruturas internas do coração, assim como quantificar suas funções, o que possibilita caracterizar o estágio da DMV em leve, moderada e grave, proporciona a distinção da morfologia e movimentação das válvulas, a gravidade da regurgitação, e dos efeitos secundários, tais como disfunção ventricular esquerda, aumento do AE e hipertensão pulmonar, oportunizando um tratamento e prognóstico mais precisos (MARTINS, 2008; SOARES et al., 2005).

O ecocardiograma permite confirmar a fonte do sopro cardíaco, exclui outras cardiopatias que se assemelham a DMV, como cardiomiopatia dilatada,

cardiomiopatia hipertrófica ou neoplasias e anomalias. (BORGES et al., 2016; BURCHELL; SCHOEMAN, 2016).

O aumento atrial esquerdo é o indicador independente mais confiável para avaliar a progressão cardíaca da doença em cães com DMVM. O risco de ICC aumenta conforme aumenta o tamanho do AE (BORGARELLI; HAGGSTROM, 2010; RISHNIW; ERB, 2000).

As dimensões do AE podem ser mensuradas usando várias técnicas ecocardiográficas (RISHNIW; ERB, 2000; WESSELOWSKI et al., 2014). A avaliação mais comum da dimensão do AE, é a padronização do diâmetro do AE para o tamanho corporal do animal, através da medida do diâmetro da raiz da aorta (Ao), e cálculo da relação AE: Ao. Há a avaliação volumétrica do AE, que leva em conta diferentes alterações ecocardiográficas, sendo uma avaliação mais abrangente do tamanho do AE. Também existe o método do comprimento da área do plano 2D, para determinar o volume do AE (WESSELOWSKI et al., 2014; HOLLMER, 2017), e a ecocardiografia transtorácica tridimensional em tempo real (TIDHOLM, 2010). Para uma melhor avaliação do AE, deve se considerar todas as fases da função atrial durante o ciclo cardíaco (RISHNIW; ERB, 2000; DICKSON et al., 2016).

A medida da raiz da aorta e o cálculo da relação com tamanho do AE, é indicador de aumento da pressão intra-atrial, apresenta a grande vantagem de não depender da variação do peso dos pacientes, e permitir avaliação do AE em qualquer indivíduo (RISHNIW; ERB, 2000; BORGARELLI et al., 2008). Quando essa relação é maior que 1.5 é indicativa de aumento atrial, essa dimensão aumenta de acordo com a classe funcional da ICC, retratando a sobrecarga de volume e o aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo (BORGENTHAGEN et al., 1977; HANSSON et al., 2002; HAGGSTROM et al., 2008; LJUNGVALL et al., 2013) . É o índice mais interessante em nível de diagnóstico, prognóstico e monitorização do tratamento, de tal forma que não se recomenda iniciar com o tratamento, enquanto o animal permanecer assintomático e a relação AE/Ao se mantiver dentro do intervalo considerado normal (<1.6) (CHETBOUL et al., 1999).

A partir do modo M, obtém imagens das dimensões internas do VE no fim da diástole e sístole, realiza medidas da espessura de suas paredes, e do septo interventricular, sendo essas determinadas na altura das cordas tendíneas. A vista

paraesternal direita do eixo longo, é indicada para avaliar o volume do VE. O septo e a parede do VE normalmente se movem um em direção ao outro durante a sístole. Pode ocorrer movimentação paradoxal do septo, na qual o septo pode se mover para longe da parede do VE e em direção ao transdutor na sístole, isso ocorre em casos de sobrecarga de volume e/ou pressão do VE (WARE, 2015).

A fração de encurtamento (FE) é utilizada para estimar a função do VE. A fração de encurtamento é a porcentagem de alteração da dimensão do VE entre a diástole e a sístole (WARE, 2015). Esse índice, que é tomado durante a fase de ejeção cardíaca, tem a limitação de ser dependente da condição de carga ventricular. Por exemplo, uma pós-carga reduzida do VE, facilita a saída do sangue pelo VE, e portanto, observa-se menor dimensão no fim da sístole e maior FE, isso ocorre em insuficiência mitral, defeito de septo ventricular ou vasodilatação periférica. No entanto, FE aumentada é comum em pacientes com regurgitação mitral grave. Anormalidades de movimentação de regiões de parede e arritmias também podem interferir na FE (WARE, 2015).

O uso do índice calculado de volume sistólico final (ICVSF), é uma forma mais precisa de acessar a contratilidade miocárdica em casos de regurgitação mitral nos cães. Esse índice compara o tamanho ventricular após a ejeção com o tamanho do corpo e não com o tamanho dilatado do ventrículo no fim da diástole. O tamanho corporal, a raça, e o treinamento de resistência influenciam nas medidas ecocardiográficas, afetando os parâmetros mensurados (WARE, 2015).

A direção e a velocidade do fluxo sanguíneo são mostradas na ecocardiografia por Doppler. São utilizados vários tipos de ecocardiografia por Doppler, incluindo onda de pulso, onda contínua e mapeamento do fluxo por cor. Aplicações clínicas incluem a identificação de anormalidade na direção do fluxo, turbulência e aumento de velocidade. Isso permite detectar e quantificar insuficiências valvulares, lesões obstrutivas e desvios cardíacos, como também, avaliar o débito cardíaco e outros indicadores da função sistólica, assim como índices de Doppler para função diastólica (WARE, 2015).

Em cães com DMVM, com contratilidade preservada, a velocidade do fluxo regurgitante é aproximadamente de 5 a 6 m/seg. No entanto esta velocidade pode estar aumentada em pacientes com hipertensão sistêmica ou diminuída em casos de

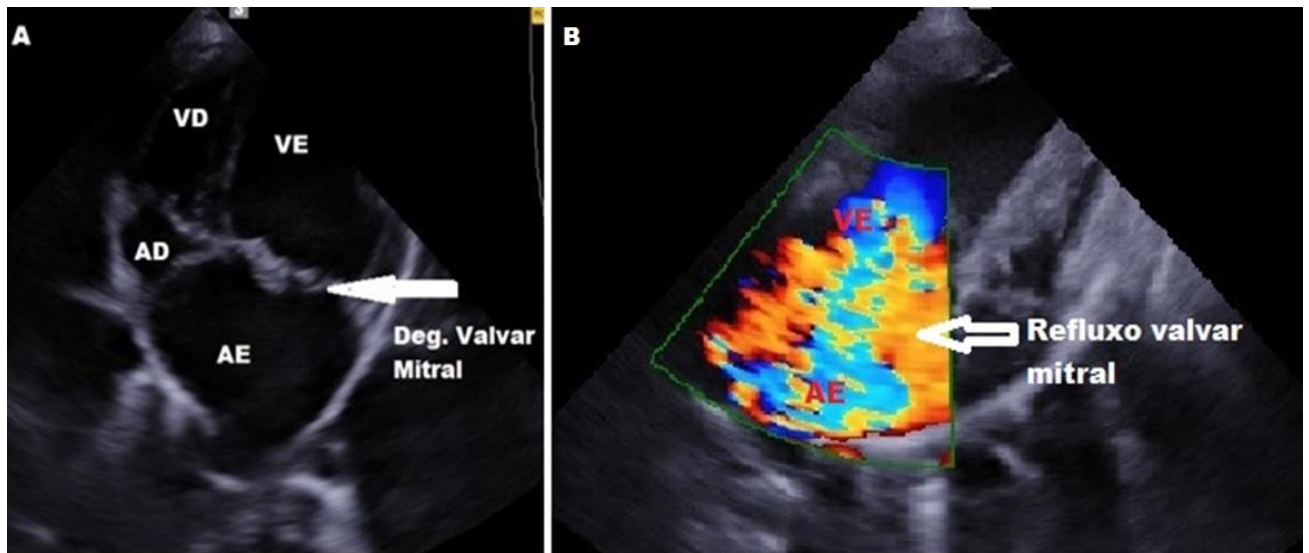
hipotensão, pressão atrial esquerda elevada ou insuficiência miocárdica (HAGGSTROM *et al.*, 2005). A semiquantificação do grau de severidade da regurgitação faz-se de modo aproximado através da observação da dimensão, extensão e configuração do fluxo regurgitante em modo Doppler Cor, classificando-se este em ligeiro, moderado ou severo (MOISE; FOX, 1999).

Um método mais recente, que começa agora a ser testado e validado na quantificação da fração sanguínea regurgitante, foi denominado PISA (*Proximal Isovelocity Surface Area*) (OYAMA, 2004). Esta técnica assenta no pressuposto de que, na presença de regurgitação mitral por insuficiência da valva, o sangue se dirige do VE para o AE através do orifício atrioventricular a uma velocidade crescente, durante o período de sístole ventricular. A velocidade atingida dependerá da distância percorrida pelo sangue até que este atinja o AE. Deste modo pode definir-se o raio do refluxo desde o orifício da mitral até à sua extremidade distal. (GOUNI *et al.*, 2007).

A vista apical esquerda das quatro câmaras garante um alinhamento ótimo para a avaliação da velocidade do fluxo de entrada; a vista do eixo curto cranial esquerdo, em geral, é melhor para o fluxo de entrada da tricúspide. A onda E é formada pelo fluxo diastólico normal através da valva mitral e da valva tricúspide, e consiste em um sinal inicial de velocidade maior durante a fase de enchimento ventricular rápido, adicionada à pressão exercida pelo sangue que está no átrio, a onda A é a representação da velocidade e direção das hemácias que são impulsionadas ao ventrículo pela contração atrial, um sinal de menor velocidade. Estes dados conferem o parâmetro diastólico e permite quantificar se a dilatação ventricular está ocorrendo normalmente ou se há algum distúrbio presente (COSTA; LIMA, 2015; WARE, 2015).

Na lesão valvular observam-se os folhetos espessados e hiperecogênicos, e o espessamento pode ser do tipo uniforme, difuso, nodular ou irregular, conforme a figura 2. Em casos mais avançados pode ocorrer ruptura de cordas tendíneas, a parede livre e o septo apresentam hipertrofia e fração de encurtamento aumentada, podendo ocorrer disfunção sistólica e diastólica (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; BOON, 1998; KIENLE; THOMAS, 2004).

Figura 2- (A) Imagem ecocardiográfica bidimensional de um canino, macho, SRD, 11 anos. Doença mixomatosa valvar mitral. Nessa visão corte apical quatro câmaras, os folhetos mitrais, de aparência mais espessa, podem ser observados (seta). (B) Ecocardiograma com Doppler no modo color, mostrando o refluxo valvar turbilhonado (seta).



Fonte: Imagem cedida pelo Dr. Weslem Garcia Suhett, 2020.

2.6.3 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é um exame utilizado para avaliação do ritmo cardíaco, no diagnóstico de arritmias cardíacas, e oferece informações indiretas sobre a função cardíaca. No entanto é um exame pouco sensível no diagnóstico de cardiomegalia, ICC ou edema pulmonar (HAGGSTROM et al., 2005; PAKKANEN et al., 2012; VIDORETTI, 2017).

Pode sugerir alterações de sobrecarga atrial e ventricular. Em animais com DMVM, com uma dilatação significativa do AE, a onda P apresenta-se com duração aumentada, em animais com sobrecarga de AD a onda P apresenta-se com amplitude aumentada, que sugere sobrecarga atrial. Quando ocorre o aumento ventricular esquerdo significativo, o complexo QRS se apresenta com duração aumentada, que sugere sobrecarga ventricular esquerda, a onda R de amplitude aumentada está relacionada a sobrecarga de ventrículo direito, isso acontece nas derivações II, III e avF, o que evidencia que é necessário despolarizar uma maior massa do coração. Alterações não específicas do segmento ST e onda T, sugere a presença de

hipertrofia, hipóxia ou alterações eletrolíticas. As extra-sístoles supraventriculares são normais nos cães afetados por DMVM, em casos mais graves pode ocorrer fibrilação atrial. No entanto, o exame eletrocardiográfico não permite concluir qual a causa de tais alterações (SISSON *et al.*, 1999; HAGGSTROM *et al.*, 2005; PAKKANEN *et al.*, 2012).

2.7 PATOLOGIA

2.7.1 Avaliação do coração à autopsia

O coração deve ser separado dos pulmões pela dissecação entre o AE e as veias pulmonares e o AD e a veia cava, a aorta descendente e tronco pulmonar, a aorta e a veia cava devem ser seccionadas a 1-3 cm do seu ponto de origem no coração (LIU, 1992; BISHOP, 1999).

Deve-se avaliar o pericárdio e a cavidade pericárdica. Segurar a base do coração, e incisar o pericárdio e os principais vasos, artéria pulmonar e aorta à medida que se estendem pelo pericárdio, então remove-se todo o sangue e em seguida pesa-se o coração (BASSO, 2017; KING, 2013).

Abrir o AD da veia cava inferior até o ápice da aurícula, continuar a incisão, seguindo o septo interventricular, no AD. Abrir o AE entre as veias pulmonares superiores em sentido ao apêndice atrial. Deve avaliar as cavidades atriais e o septo interatrial, e verificar se o forame oval está íntegro (BASSO, 2017; KING, 2013).

O tronco pulmonar deve ser seccionado longitudinalmente, estendendo-se a incisão pelo ventrículo direito, ápice cardíaco, parede ventricular dorsal e parede dorsal do AD até à veia cava caudal, não deve ser cortar músculos papilares, cordas tendíneas ou a valva tricúspide e a veia cava cranial. Verificar a valva semilunar, a valva tricúspide, a integridade dos músculos papilares, cordas tendíneas, os orifícios da veia cava cranial, a veia cava caudal, e o seio coronário (BASSO, 2017; KING, 2013).

Na sequência, deve se abrir o ventrículo esquerdo com uma incisão reta no ápice e depois em direção anterior até à aorta e, posteriormente, para o AE, não cortar os músculos papilares, as cordas tendíneas e os folhetos da valva mitral. Verificar a

valva mitral, a integridade dos músculos papilares, cordas tendíneas e veias pulmonares (BASSO, 2017; KING, 2013; LIU, 1992). Para abrir a aorta, inserir o bisturi sob a cúspide septal da valva mitral, inspecionar a aorta, a artéria pulmonar, as artérias coronárias esquerda, as valvas semilunares da aorta (KING, 2013).

Realizar um corte transversal completo, no eixo curto do coração, na região ventricular média, na sequência fazer cortes transversais mais paralelos no ventrículo, com o intervalo de 1 cm do ápice cardíaco, avaliar criteriosamente essas fatias, em busca de alterações na superfície do miocárdio e do endocárdio, das cavidades dos ventrículos. Avaliar a espessura da parede do endocárdio, com medições da parede livre de cavidade média do ventrículo esquerdo e direito e o septo interventricular. Dissecar o restante dos ventrículos direito e esquerdo na metade basal do coração, na direção do fluxo sanguíneo (BASSO, 2017).

Após estes procedimentos, o coração deve ser lavado sob água corrente, para a remoção dos coágulos sanguíneos que possam estar no interior das câmaras cardíacas, na sequência deve ser fixado em solução de formol tamponado a 10%, durante 24 horas (BISHOP, 1999).

2.7.2 Macroscopia

Em casos de DMVM leve a moderada, principalmente quando o cão não apresenta sinais de insuficiência valvular, as alterações macroscópicas podem não ser notadas (HAGGSTROM et al., 2005). Na maioria das vezes apenas os cães que são acometidos gravemente de DMVM passam por autópsia, e são nesses casos que as alterações macroscópicas aparecem de forma mais nítida (HAGGSTROM et al., 2004).

As lesões macroscópicas iniciais são, pequenos nódulos nas margens livres da valva, de consistência firme, com superfície brilhante e lisa, de coloração esbranquiçada. As cúspides valvares estão distorcidas, espessadas e com suas dimensões diminuídas, podendo estar prolapsadas em direção ao AE e com alongamento da zona rugosa valvar, também se apresentam opacas, brancas ou reluzentes (KOGURE, 1980; COELHO, 2002; SANTOS; ALESSI, 2010; BALDO et al., 2011; ZIEGLER, 2018).

As alterações da estrutura valvar têm início nas áreas de aposição das cúspides e tornam-se mais pronunciadas nas zonas de inserção das cordas tendíneas, mas na base dos folhetos valvares também podem ser notadas. Nas zonas afetadas notam-se espessamento do tipo placa de nódulos disseminados. Pode ocorrer o abaulamento da extremidade dos folhetos no sentido do AE (COBB, 1998; HAGGSTROM et al., 2005).

Com a evolução da enfermidade, suas extremidades livres se tornam espessadas e irregulares, e as lesões se estendem a outras regiões da valva, no mesmo folheto valvular pode ter áreas de aspecto normal e outras gravemente afetadas. Em estágios muito avançados, pode haver retração das cúspides e cordoalhas tendíneas, e espessamento, devido a fibrose secundária. As cúspides podem sofrer ruptura, ocasionando prolapso total para o interior do átrio a cada movimento sistólico, podem ocorrer também pequenas rupturas da superfície valvar (CORCORAN et al., 2004; HAGGSTROM et al., 2005).

As lesões arterioscleróticas e fibróticas dos músculos papilares, significam uma disfunção de todo o complexo valvar, e dessa forma, contribuem para a progressão da enfermidade (FALK et al., 2006).

A DMVM foi classificada em 4 graus, baseado no grau de espessamento da nodularidade da valva e sua deformidade. O grau 1 tem poucos nódulos pequenos com áreas de opacidade difusas na válvula proximal. O grau 2 apresenta espessamento da mitral, nódulos brancos acinzentados maiores e opacidade difusa, mas sem alterações nas cordoalhas tendíneas. No grau 3, o espessamento nodular é grave, o que tende a se unir e se estender até as cordoalhas tendíneas, já pode estar presente uma insuficiência valvar. No grau 4 as válvulas têm uma disposição de balão, as cordoalhas tendíneas estão espessadas e em alguns casos rompidas, a insuficiência valvar está presente. Uma valva mitral pode ser acometida por diferentes graus ao mesmo tempo (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; FRENCH et al., 2012; CREMER et al., 2015; OROZCO; ANGEL; PINTO, 2019).

Em casos avançados de DMVM, no coração, observa-se o desenvolvimento de hipertrofia ventricular excêntrica e a dilatação do átrio. Na parede do átrio são observadas lesões na região onde o refluxo de sangue sistólico se faz mais acentuado (lesões de jato) (SISSON et al., 1999; HAGGSTROM et al., 2005)

2.7.3 Microscopia

Para o exame microscópico do coração, deve se colher uma fatia transversal dos ventrículos, que inclui a parede livre do ventrículo esquerdo, septo ventricular, e a parede livre do ventrículo direito, bem como a via de saída do ventrículo direito. As seções miocárdicas do ventrículo esquerdo devem conter os músculos papilares. Além disso, uma parte de cada átrio e qualquer outra área com anormalidade macroscópica deve ser coletada, junto com o tecido valvular, pericárdio e aorta (BASSO, 2017).

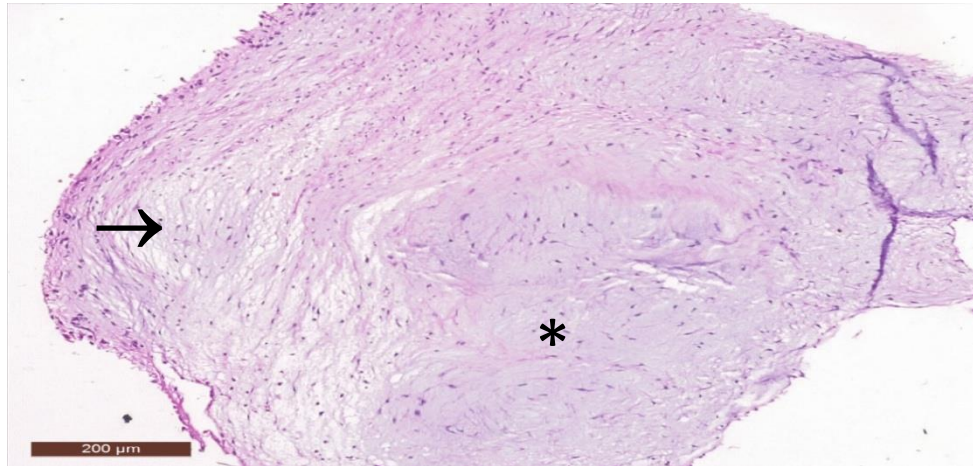
Microscopicamente, a camada esponjosa da válvula é substituída por um tecido conjuntivo mixomatoso frouxo (figura 3), composto de células estreladas amplamente separadas, em uma substância basofílica, composta de mucopolissacarídeos, ácido hialurônico, e sulfato de condroitina. A camada fibrosa periférica da válvula, sofre degeneração hialina, ruptura, manifesta proliferação do endotélio suprajacente e por fim, desaparece (ZIEGLER, 2018).

Ocorre a degeneração da camada de tecido conjuntivo da valva acometida, devido à perda, destruição e desorganização da matriz de colágeno, conforme a figura 4. Podemos ter a deposição de colágeno frouxo em algumas áreas e denso em outras áreas, e devido a esse acúmulo de colágeno ocorre o espessamento da cúspide (COBB, 1998; ZIEGLER, 2018).

O espessamento da camada endotelial, ocorre devido a excessiva deposição de glicosaminoglicanos e outros mucopolissacarídeos. Na matriz subendotelial exposta, observam-se eritrócitos, leucócitos ou ainda plaquetas aderentes ao colágeno e à elastina, podemos observar a presença de infiltrado inflamatório mononuclear, como linfócitos e macrófagos, de maneira focal (COBB, 1998; CORCORAN *et al.*, 2004).

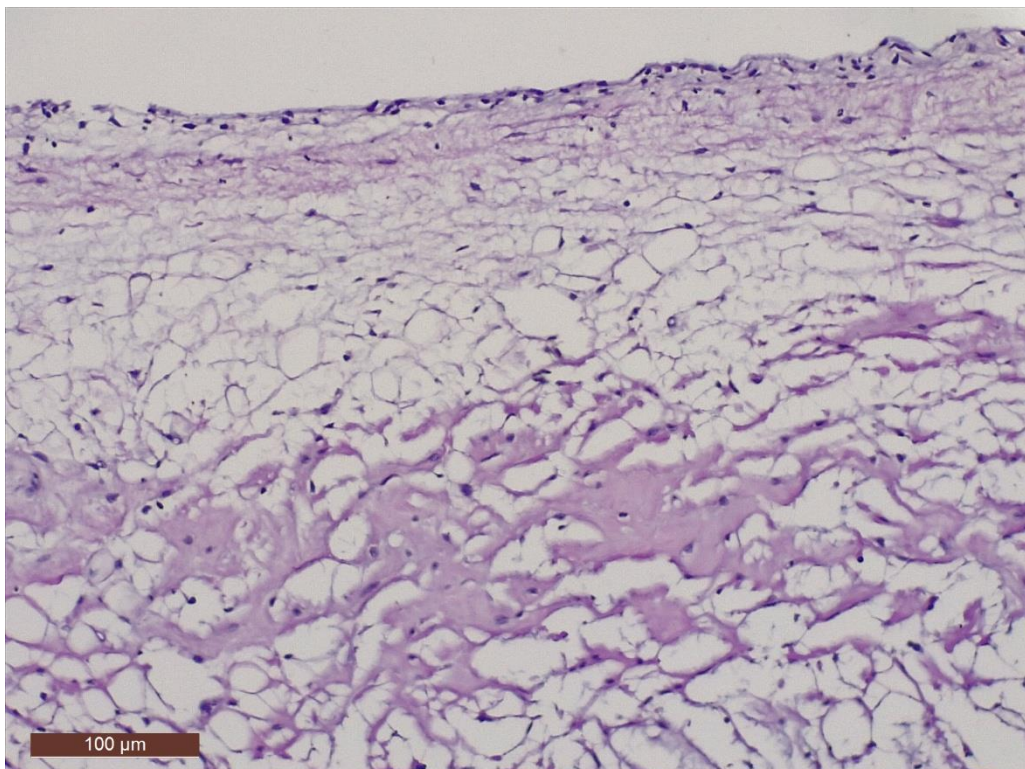
Foi descrito que acontece uma alteração fenotípica das células intersticiais valvulares, dessa maneira, tem um maior número de células do tipo muscular liso e miofibroblastos nas zonas acometidas das valvas, em substituição dos fibroblastos normais (BLACK *et al.*, 2005).

Figura 3- Imagem de microscopia de um canino, demonstrando a substituição parcial do tecido valvular por tecido conjuntivo mixomatoso frouxo (seta), com áreas de matriz pré-condroide (*), causando o espessamento nodular da válvula na coloração de hematoxilina e eosina.



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia Animal - UEL, 2020.

Figura 4- Imagem de microscopia de um canino, demonstrando em maior aumento, a degeneração focalmente extensa do tecido conjuntivo valvular, com afastamento das fibras e aumento dos espaços preenchidos por matriz mixoide, na coloração de hematoxilina eosina.



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia Animal - UEL, 2020.

2.8 TRATAMENTO

Por se tratar de uma doença progressiva que não possui cura, o tratamento clínico é adaptado de acordo com a necessidade de cada animal, o estágio que se encontra, segundo o consenso do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM), ajustando-se a posologia sempre que houver necessidade, acrescentando ou trocando medicações, mudando a dieta e o estilo de vida desses pacientes. O objetivo do tratamento é melhorar e controlar os sinais clínicos provocados pela ICC, sendo, portanto, paliativo, dessa forma, oferecendo qualidade de vida ao animal (OLIVAES, 2010; WARE, 2015).

Outro objetivo do tratamento é o controle da pressão arterial (PA), deve se realizar múltiplas e confiáveis mensurações da pressão arterial, pelo método oscilométrico ou auscultação assistida pelo Doppler vascular, que são métodos indiretos ou não invasivos (BROWN et al., 2007; NUNES, 2009). O tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, como, o enalapril ou benazepril e em alguns casos a amlodipina, são os medicamentos anti-hipertensivos preferidos para cães, e devem ser realizado em pacientes com PAS/PAD > 160/100 mmHg, com o objetivo reduzir ou adiar o desenvolvimento de lesões a órgãos alvo, entre elas a hipertrofia ventricular esquerda.

Durante o tratamento, uma PAS/PAD <120/60 mmHg, combinado com achados clínicos de fraqueza, síncope ou taquicardia, indicam hipotensão sistêmica e o tratamento deve ser ajustado. Portanto, o monitoramento cuidadoso da PA ao longo do tempo é importante em pacientes com terapia anti-hipertensiva, mesmo quando a hipertensão é aparentemente bem controlada (BROWN et al., 2007; POLZIN, 2013).

2.8.1 Recomendações para o Estágio A

São cães de raças pequenas, incluindo raças com predisposição a desenvolver DMVM, esses animais devem ser avaliados periodicamente. Não é indicado tratamento farmacológico ou nutricional. Animais reprodutores, caso apresentem sopro cardíaco ou alterações no ecocardiograma, não devem ser reproduzidos (ATKINS et al., 2009; KENEE et al., 2019).

2.8.2 Recomendações para o Estágio B1

São cães que apresentam uma anormalidade estrutural, como a presença de DMVM, que nunca apresentaram sintomas de ICC associada, sem alterações ecocardiográficas ou evidência radiográfica de aumento de câmara cardíaca. Não se recomenda o uso de medicamentos ou terapia nutricional, é indicado monitorar com radiografia torácica e ecocardiograma para identificar a progressão da enfermidade (ATKINS et al., 2009; KENEE et al., 2019).

2.8.3 Recomendações para o Estágio B2

São cães com anormalidade estrutural, com alterações no ecocardiograma e na radiografia, compatíveis com aumento de câmara cardíaca, e se beneficiam da terapia medicamentosa antes do início dos sintomas de ICC (KENEE et al., 2019). Segundo o estudo EPIC realizado por Boswood e colaboradores, o pimobendan, um inotrópico positivo, que aumenta a contratilidade cardíaca e também provoca vasodilatação sistêmica e pulmonar, na dose de 0,25-0,3 mg/kg VO BID, retarda o início da ICC em cães com DMVM pré-clínica, com aumento de átrio e ventrículo esquerdo, também diminui a chance de morte relacionada ao coração (BOSWOOD et al., 2016; 2018).

Segundo BOSWOOD et al., 2018, o tratamento com pimobendan resulta em uma diminuição de tamanho das câmaras cardíacas, tanto a curto, como a longo prazo. O benefício do tratamento com o pimobendan, está relacionado à redução da pressão sistólica final na dimensão do ventrículo esquerdo.

A terapia dietética é indicada, como a restrição ou fornecimento moderado de sódio, uma dieta altamente palatável com proteínas e calorias adequadas para manutenção do escore corporal ideal (FREEMAN; RUSH; MARKWELL, 2006). Segundo LI et al., 2019 uma dieta formulada para fornecer nutrientes benéficos para o funcionamento cardíaco, incluindo antioxidantes, precursores de carnitina, taurina, magnésio e ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, triglicerídeos de cadeia média, em cães com alterações metabólicas associadas a DMVM, agiram de forma sinérgica na redução do tamanho do AE e diminuindo ou revertendo a progressão da doença na fase pré-clínica.

2.8.4 Recomendações para o Estágio C

São cães que já estão em insuficiência cardíaca, com sinais clínicos, o tratamento visa na regulação do estado hemodinâmico, oxigenar os tecidos, melhorar o débito cardíaco, diminuir a regurgitação mitral e controlar os sinais clínicos associados a baixos níveis cardíacos e congestão (ATKINS et al., 2009; KENEE et al., 2019).

Na classe C1 (tratamento emergencial) os animais necessitam de tratamento hospitalar imediato. É indicado utilizar a Furosemida (2 a 4 mg/kg SC, IM ou IV), para fornecer diurese, Pimobendam (0,25- 0,3 mg/kg BID VO), iECA, por exemplo o Benazepril ou Enalapril (0,5 mg/kg BID VO), Butorfanol (0,2 mg/kg IM ou IV), Dobutamina (2,5-10 µg /kg/min IV), com o intuito de melhorar a função ventricular esquerda em pacientes que não respondem adequadamente aos diuréticos, infusão contínua de nitroprussiato de sódio (1 a 15 µg/kg/ min), sendo útil quando tem riscos de óbito ou edema pulmonar pouco responsivo, e pomada de nitroglicerina. Suplementar com oxigênio, realizar paracentese abdominal ou toracocentese, para alívio das efusões (SABBAH,1993; KENEE et al., 2019).

Na classe C2 (tratamento de manutenção) os animais podem ser tratados em casa. Deve se continuar com a Furosemida (2 mg/kg BID), com os iECA, como o Benazepril ou Enalapril (0,5 mg/kg BID VO), Pimobendan (0,3 mg/kg BID VO), administrar a Espironolactona (2 mg/kg BID ou SID VO), para realizar o bloqueio sequencial dos néfrons (KENEE et al., 2019).

Nos casos complicados onde temos fibrilação atrial, o diltiazem (0,5 mg/kg TID VO), isolado ou associado a digoxina (0,0025-0,005 mg/kg BID VO) (KENEE et al., 2019).

Em alguns casos é necessário o uso de supressores da tosse, como a Hidrocodona (0,25–0,5 mg/kg BID VO), Codeína (0,3-0,6 mg/kg TID VO), Butorfanol (0,2 mg/kg IM ou IV), que são antitussígenos de ação central, e a Dropropizina (0,1 mg/kg TID VO) e a Levodropropizina (0,2 mg/kg TID VO), que são antitussígenos de ação periférica (KENEE et al., 2019).

Deve se suplementar com ácidos graxos, no caso o Ômega 3, principalmente em cães com apetite diminuído, perda de massa muscular ou arritmia (FREEMAN; RUSH; KEHAYIAS, 1998; ATKINS et al., 2009).

Uma complicação associada a ICC é o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HTP), nesse caso, com o intuito de diminuir a pressão pulmonar, é indicado o uso do Sildenafil (1-2 mg/kg TID VO), que promove a vasodilatação pulmonar (CHIAVEGATO et al., 2009; KELLIHAN; STEPIEN, 2012).

2.8.5 Recomendações para o Estágio D

São cães que são refratários ao tratamento padrão do estágio C para ICC, quando o paciente não apresenta resposta à terapia e melhora do quadro. A classe D1 (tratamento emergencial) é considerada o estágio mais grave da doença, nesse estágio os cães necessitam de hospitalização, devido a gravidade dos sinais clínicos (KENEE et al., 2019).

Em alguns casos é necessário uma dose diária total de 8 mg/kg de furosemida. Em cães que se tornam refratários a furosemida, mesmo em alta dose, é indicado a torasemida (0,1-0,2 mg/kg BID ou SID VO), um diurético de alça, que tem uma ação diurética mais potente e prolongada que a furosemida (ATKINS et al., 2009; KENEE et al., 2019).

A dose de pimobendan pode ser aumentada, para incluir uma terceira dose diária de 0,3 mg/kg VO. Continuar com a dose padrão de iECA, e de espironolactona (KENEE et al., 2019).

Em cães considerados gravemente afetados, é indicado um inotrópico de suporte, como o nitroprussiato de sódio (1 a 15 µg/kg/ min), para reduzir a pós-carga, ou dobutamina (2,5-10 µg /kg/min IV), para suporte inotrópico, principalmente em pacientes hipotensos. Outros medicamentos que reduzem a pós carga são a hidralazina (0,5-2,0 mg/kg BID VO) e a amlodipina (0,05-0,1 mg/kg SID ou BID VO) (KENEE et al., 2019).

Conforme a necessidade é necessário realizar paracentese abdominal ou toracocentese, para aliviar os sinais de congestão. Em alguns casos é necessário oxigenioterapia (KENEE et al., 2019).

Na classe D2 (tratamento de manutenção), inclui os cães que já desenvolveram sintomas graves de ICC, e podem receber o tratamento domiciliar (KENEE et al., 2009). A espironolactona (2 mg/kg BID ou SID VO) está indicada no tratamento

crônico, caso não tenha sido iniciada conforme recomendado no estágio C. A dose de pimobendan é aumentada, incluindo uma terceira dose diária de 0,3 mg/kg VO. Com o intuito de reduzir a pós carga, ajudando a diminuir a frequência da tosse, é recomendado amlodipina (0,05-0,1 mg/kg SID ou BID VO) ou hidralazina (0,5-2,0 mg/kg BID VO). A dose de furosemida deve ser aumentada conforme a necessidade, em cães com edema pulmonar grave, efusão pleural ou ascite, caso o animal não tenha insuficiência renal associada. A torasemida (0,1-0,2 mg/kg SID VO) pode ser usada em cães refratários à furosemida, e como terapia adjuvante pode se utilizar a hidroclorotiazida (2-4 mg/kg BID VO) (KENEE et al., 2019).

Outros medicamentos que podemos utilizar são a digoxina(0,0025-0,005 mg/kg BID VO), supressores da tosse, broncodilatadores, e caso o paciente tenha acúmulo de líquido refratário, deve se tentar diminuir mais ainda o sódio da dieta, sem comprometer o apetite ou a função renal (KENEE et al., 2019).

3- MIXOMATOUS VALVE DISEASE IN DOGS: FROM AN ANIMAL PATHOLOGY LABORATORY IN BRAZIL

DOENÇA VALVAR MIXOMATOSA EM CÃES: A PARTIR DE UM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA ANIMAL NO BRASIL

Alan Passador da Silva, Giovana Wingeter Di Santis

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar retrospectivamente casos de cães com doença mixomatosa valvar diagnosticada na autópsia quanto à existência de evidências clínicas de cardiopatia, e caracterizar os achados patológicos, clínicos, epidemiológicos e resultados de exames complementares, a partir de uma análise descritiva. Para tanto, foram avaliados 1654 resultados de autópsias realizadas entre os anos de 2008 e 2019 e selecionados 132 casos em que os cães que apresentavam lesões macroscópicas de doença mixomatosa valvar, sendo posteriormente avaliado o prontuário dos animais para verificação de histórico e/ou sinais clínicos e/ou exames complementares sugestivos de cardiopatia, e se foi necessário tratamento para cardiopatia em questão. A principal alteração encontrada na macroscopia foi espessamento de valva cardíaca. Foi observado que os casos de cães diagnosticados com DMV durante a autópsia são mais frequentes do que os diagnosticados em vida, isso ressalta a importância dos cães passarem por avaliação cardíaca periodicamente, e exames de imagem, como o ecocardiograma. Notamos que os casos tiveram maior prevalência em cães sem raça definida (SRD), a DMV também pode acometer cães de grande porte e jovens, e pode ser diagnosticada em qualquer uma das quatro valvas cardíacas. A maioria não apresentava histórico e sinais clínicos sugestivos de cardiopatia, não sendo submetidos a avaliação cardíaca mais precisa e não sendo realizados exames complementares.

Palavras chave: Canino. Cardiopatia. Degeneração. Autópsia. Mitral.

ABSTRACT

The aim of this study was to retrospectively assess cases of dogs with myxomatous valve disease diagnosed at autopsy for the existence of clinical evidence of heart disease, and to characterize the pathological, clinical, epidemiological findings and results of complementary tests, from a descriptive analysis. For this purpose, 1654 autopsy results carried out between 2008 and 2019 were evaluated and 132 cases were selected in which the dogs that presented macroscopic lesions of myxomatous valve disease, being subsequently evaluated the animals' medical records for verification of history and / or clinical signs and / or complementary exams suggestive of heart disease, and whether treatment was necessary for the heart disease in question. The main alteration found in macroscopy was cardiac valve thickening. It was observed that the cases of dogs diagnosed with DMV during the autopsy are more frequent than those diagnosed in life, this highlights the importance of dogs undergoing cardiac evaluation periodically, and imaging tests, such as echocardiography. We noticed that the cases had a higher prevalence in mixed breed dogs (SRD), DMV can also affect large and young dogs, and can be diagnosed in any of the four heart valves. Most did not have a history and clinical signs suggestive of heart disease, were not subjected to more accurate cardiac evaluation and complementary exams were not performed.

Keywords: Canine. Heart disease. Degeneration. Autopsy. Mitral.

3.1 Introdução

A doença mixomatosa valvar (DMV) ocorre devido à degeneração mixomatosa progressiva das valvas cardíacas, principalmente da mitral, levando à distorção arquitetural por espessamento dos folhetos, má coaptação, e como consequência regurgitação sanguínea (Haggstrom; Kwart; Pedersen, 2005; Menciotti; Borgarelli, 2017).

É a doença cardiovascular crônica de valvas atrioventriculares mais comum em cães, presente em 40% dos cães idosos e correspondendo a 75% das cardiopatias em cães, sendo indicada como a principal causa de insuficiência cardíaca nesta espécie (CASTRO, 2016; KEENE et al., 2019).

O fato de o cão apresentar lesão patológica na valva cardíaca, não indica que necessariamente vá apresentar insuficiência valvar ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC), podendo não apresentar nenhum sinal clínico durante a vida e vir a óbito por outros motivos. (WARE, 2003; COSTA & CARVALHO, 2015; KENEE et al, 2019).

O objetivo deste trabalho foi avaliar retrospectivamente por um período de 11 anos, casos de cães com doença mixomatosa valvar diagnosticada na autópsia quanto à existência de evidências clínicas de cardiopatia, e caracterizar os achados patológicos, clínicos, epidemiológicos e resultados de exames complementares, a partir de uma análise descritiva.

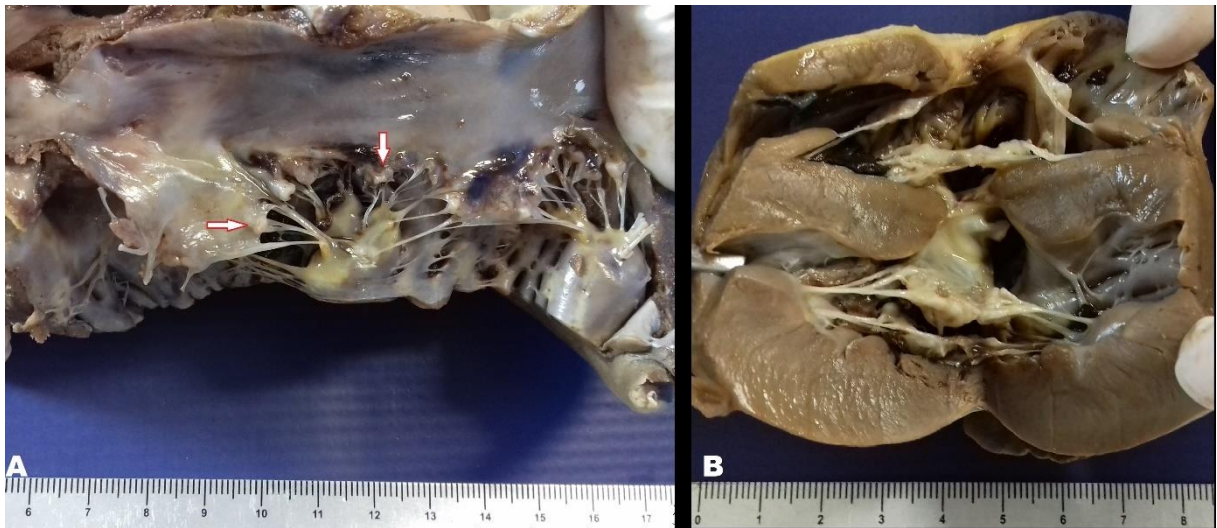
3.2 Material e Métodos

A pesquisa foi realizada majoritariamente no Laboratório de Patologia Animal (LPA-UEL) do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva (DMVP) e no setor de Clínica Médica de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (HV - UEL), no período de setembro de 2018 a novembro de 2019.

Foram analisados 1654 resultados de autópsias de cães no período de janeiro de 2008 a agosto de 2019, independente da causa mortis. Os animais selecionados foram cães que apresentaram na autópsia, lesões compatíveis com DMV em uma ou mais das quatro valvas cardíacas (mitral, tricúspide, aórtica e pulmonar).

Para fins de registro fotográfico das lesões, no período de setembro de 2018 a novembro de 2019, sete autópsias em cães que apresentavam DMV tiveram os corações colhidos, fixados em solução de formalina tamponada a 10%, conforme a figura 1.

Figura 1 – Cão. Amostras de coração fixado em formalina tamponada a 10%. (A) Pequenas nodulações em folhetos de valva mitral (setas). (B) Espessamento irregular de aspecto verrucoso em valva mitral.



Fonte: Próprio autor, 2019.

Os dados registrados dos animais acometidos foram: número do Registro Geral no HV-UEL (RG HV), número do Registro no Laboratório de Patologia Animal (RG LPA), nome do animal, raça, sexo, idade, data da autópsia, valva acometida, descrição macroscópica do sistema cardiovascular, diagnóstico morfológico macroscópico do sistema cardiovascular, descrição microscópica do sistema cardiovascular (quando disponível), diagnóstico morfológico microscópico do sistema cardiovascular (quando disponível) e conclusão do exame.

A raça foi caracterizada segundo a declaração do tutor. Em relação aos cães sem raça definida (SRD), foram subdivididos conforme o peso anotado no prontuário, em cães de pequeno porte (0 até 10 kg), cães de porte médio (10 até 20 kg), e cães de porte grande (acima de 20 kg).

Desses cães selecionados no LPA-UEL, foram analisados os prontuários arquivados no HV-UEL e registrados os seguintes dados: histórico do animal (anamnese), alterações no exame físico relacionadas ao sistema cardiovascular (sopro cardíaco, crepitação pulmonar, taquicardia, taquipneia, ascite, arritmia, bradicardia, cianose, pulso fraco, mucosas pálidas, síncope); exames complementares que auxiliam no diagnóstico de cardiopatias (radiografia torácica, ecocardiografia, eletrocardiografia); qual foi o diagnóstico presuntivo ou definitivo desses cães em vida, e se foi instituído algum tratamento relacionado ao sistema cardiovascular, para tratamento da cardiopatia em questão.

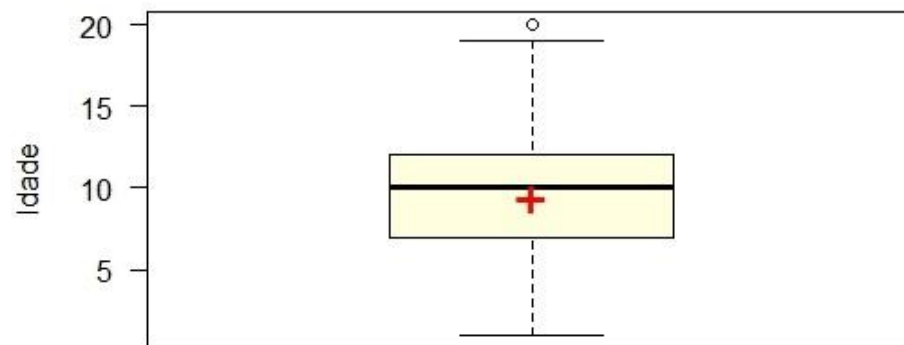
Foi realizada uma estatística descritiva da frequência do sexo, idade, raça, da quantidade de cães que tinham histórico e sinais relacionados a cardiopatia, dos cães que realizaram radiografia torácica, eletrocardiograma e ecocardiograma, de quantos receberam tratamento para cardiopatia, e qual foi o processo principal que levou o animal a morte. Em relação aos dados da patologia, foi descrita a

frequência em que a DMV apareceu em cada valva do coração, e quais foram as alterações macroscópicas e microscópicas das valvas acometidas com DMV.

3.3 Resultados

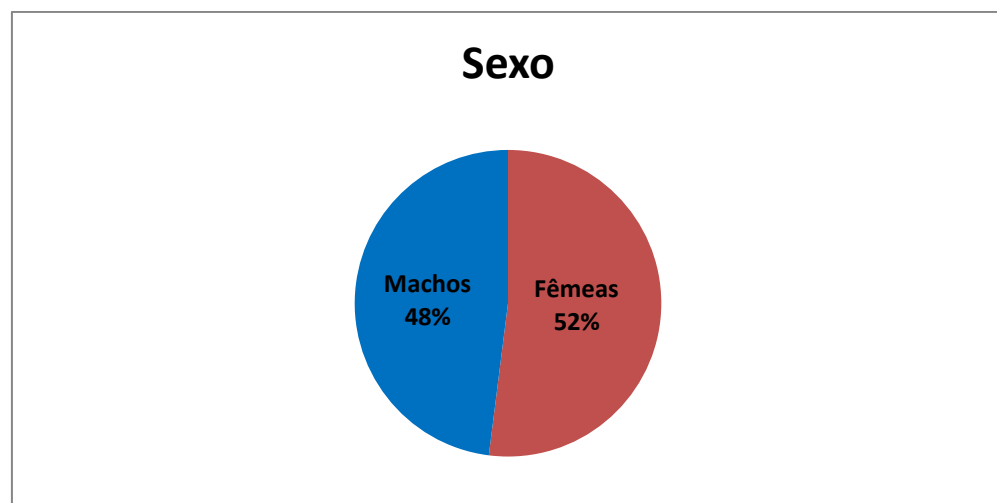
No total foram selecionados 132 animais com doença mixomatosa valvar. Em relação à idade, a média foi de $9,4 \pm 3,7$ anos (Figura 2). A porcentagem de cães com menos de 5 anos acometidos por endocardiose foi de 16,67% (22/132), de 6 a 9 anos foi de 27,27% (36/132), de 10 a 14 anos foi de 50% (66/132), e de 15 anos ou mais foi de 6,06% (8/132).

Figura 2- Boxplot da média e intervalo da idade de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132)



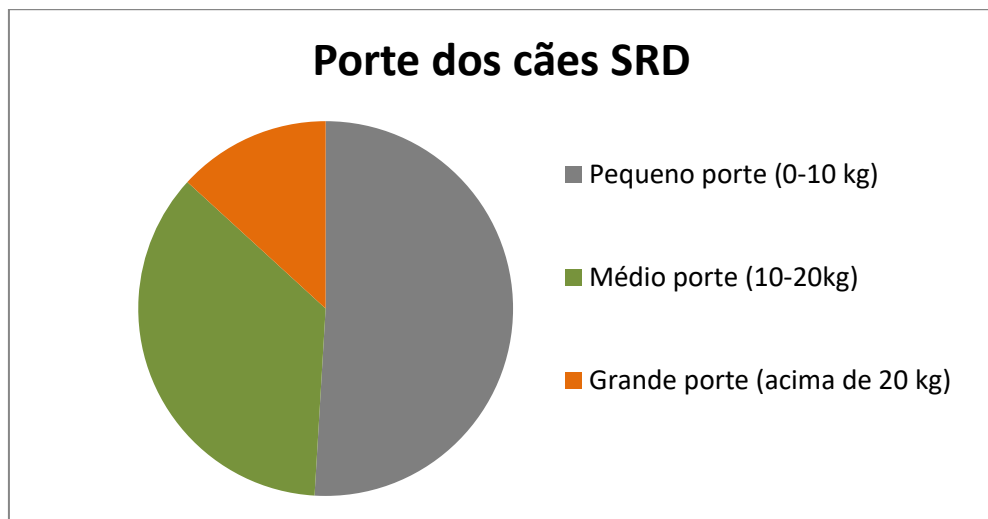
Em relação ao sexo, 52,27% (69/132) eram fêmeas e 47,73% (63/132) eram machos, conforme a figura 3.

Figura 3- Porcentagem de caninos machos e fêmeas diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132).



Se tratando da raça, 40,15% (53/132) eram SRD, e das raças puras, 55% (44/79) eram cães de raças de grande porte, com prevalência da raça Pit Bull, e 45% (35/79) eram de raças de pequeno porte, com predomínio da raça Poodle. Entre as raças mais prevalentes estão os cães SRD, seguido de Poodle, Pit Bull, Boxer, Rottweiler, Pinscher, Daschund, Pastor Alemão, Lhasa Apso e Schnauzer. Em relação aos cães SRD, foram subdivididos conforme o peso anotado no prontuário, os dados seguem na figura 4.

Figura 4- Porte dos cães sem raça definida segundo o peso diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=53 cães).



Em relação ao histórico, 63,64% (84/132) dos cães analisados não apresentavam durante a vida histórico de sinais relacionados a cardiopatia, e 36,36% (48/132) apresentaram sinais clínicos como dispneia, cansaço fácil, tosse, cianose, taquipnéia, ascite e edema de membros (figura 5). Também foram verificados os principais sinais clínicos apresentados pelos animais que não estavam relacionados a cardiopatia (figura 6).

Figura 5- Frequência de sinais clínicos relacionados a cardiopatia durante a vida de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132).

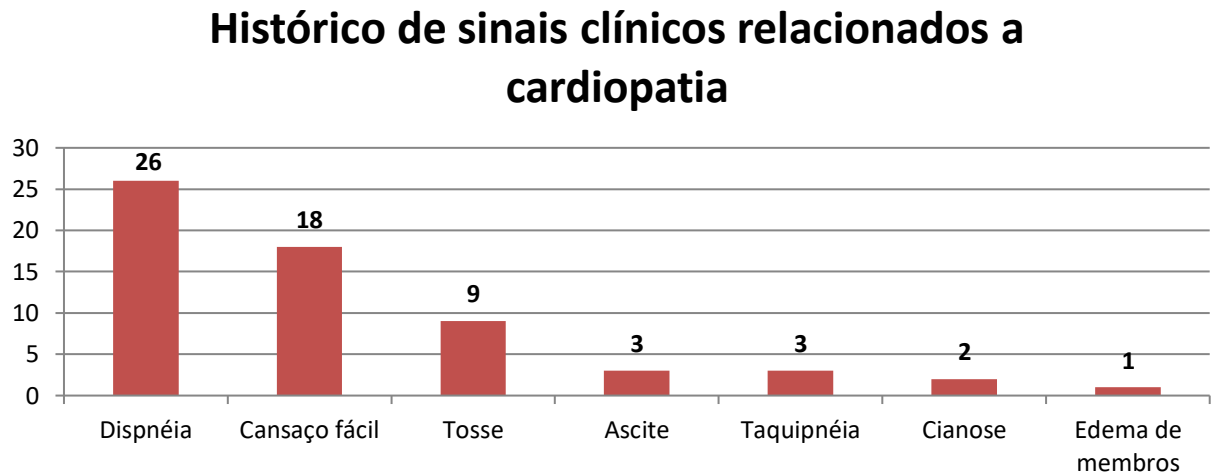
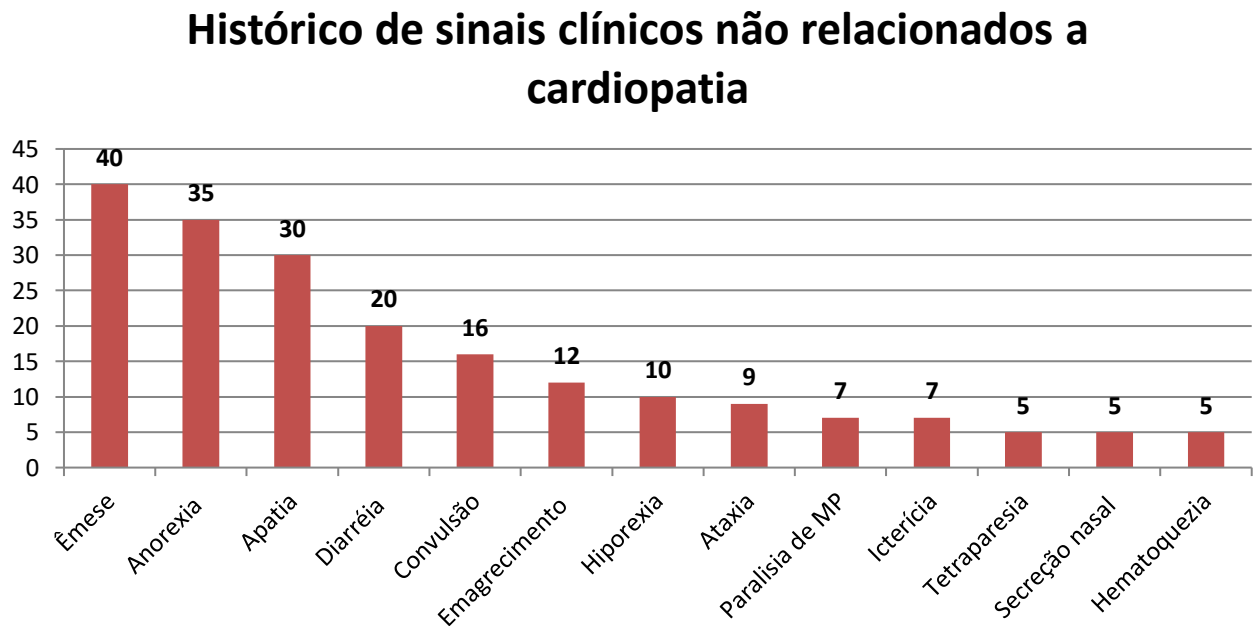
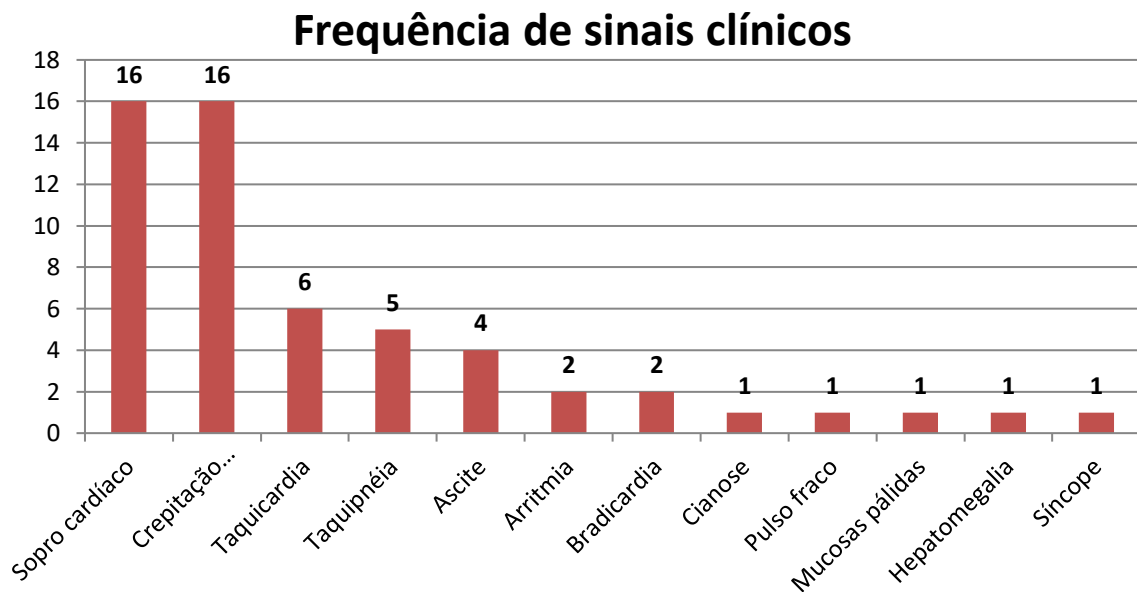


Figura 6- Frequência de sinais clínicos não relacionados a cardiopatia, durante a vida, de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132).



Quanto aos sinais clínicos observados durante a avaliação do animal, 63,64% (84/132) dos cães analisados não apresentavam no exame físico sinais relacionados a cardiopatia, e 36,36% (48/132) apresentaram sinais clínicos como sopro cardíaco, crepitação pulmonar, taquicardia, taquipnéia, ascite, arritmia, bradicardia, cianose, pulso fraco, mucosas pálidas, hepatomegalia, síncope, conforme a figura 7.

Figura 7- Frequência de manifestação clínica durante o exame físico de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132).



Observando os exames complementares que auxiliam no diagnóstico de cardiopatia, 83,33% (110/132) dos cães não realizaram exames, e 16,67% (22/132) realizaram exames. Dos 132 cães analisados, 15 passaram por radiografia torácica (RT), quatro sem alterações, nove com alterações pulmonares, 1 com alteração cardíaca e 1 com alteração cardíaca e pulmonar simultaneamente. Foram realizados oito exames de eletrocardiograma (ECG), desses, seis apresentaram alterações e dois não tiveram nenhuma alteração digna de nota. Foram realizados nove exames ecocardiográficos (ECO), um não apresentou alterações, oito apresentaram alterações, dos quais cinco demonstraram alterações valvulares e três apresentaram outras alterações cardíacas.

Em relação ao tratamento, 88,63% (117/132) não receberam tratamento para cardiomiopatias, devido a não apresentarem alterações no exame físico e exames complementares que justificassem o tratamento para cardiopatia, e 11,37% (15/132) receberam terapia para alterações cardiovasculares. Entre os principais medicamentos utilizados encontram-se: Benazepril, Enalapril, Furosemida, Espironolactona, Pimobendamil, Anlodipina, Dobutamina, Lidocaína e dieta terapêutica para cães com cardiopatia, cada qual utilizado conforme sua necessidade.

De todos os cães analisados, 21,22% (28/132) vieram a óbito devido a cardiopatia, e 78,78% (104/132) vieram a óbito devido a outras causas, porém tinham DMV detectada macroscopicamente à autopsia.

Em relação as análises feitas no LPA – UEL, a frequência em que a DMV apareceu em cada valva do coração, foi: 52,27% (69/132) em mitral, 21,97% (29/132) na valva mitral e tricúspide concomitantemente, 12,88% (17/132) em tricúspide, 5,30% (7/132) em valva mitral, tricúspide e aórtica concomitantemente, 4,55% (6/132) em mitral e aórtica concomitantemente, 2,27% (3/132) em valva aórtica, e 0,76% (1/132) em valva pulmonar, conforme a tabela 1.

Tabela 1- Frequência de doença mixomatosa em cada valva cardíaca durante a autópsia.

| Valva acometida | Valor absoluto | Porcentagem |
|------------------------|----------------|-------------|
| Mitral | 69 | 52,27% |
| Bilateral AV | 29 | 21,97% |
| Tricúspide | 17 | 12,88% |
| Bilateral AV e aórtica | 7 | 5,30% |
| Mitral e aórtica | 6 | 4,55% |
| Aórtica | 3 | 2,27% |
| Pulmonar | 1 | 0,76% |

AV: valvas atrioventriculares

Referente às lesões macroscópicas analisadas durante a autópsia, naqueles casos em que o diagnóstico morfológico foi de DMV, diversas alterações morfológicas foram reportadas para descrever a lesão, predominante o espessamento em valva cardíaca. Outras alterações foram: valva esbranquiçada, nodulações, superfície irregular, opacidade, calcificação, hiperplasia, superfície rugosa e degeneração, conforme a figura 8 e 9. É importante destacar que foi comum a utilização de mais de um termo descritivo para caracterizar cada lesão. Dos cães analisados, 16,67% (22/132) passaram por microscopia do coração, e desses, em 40,9% (9/22) dos casos a avaliação incluiu as valvas cardíacas, confirmando o diagnóstico de DMV.

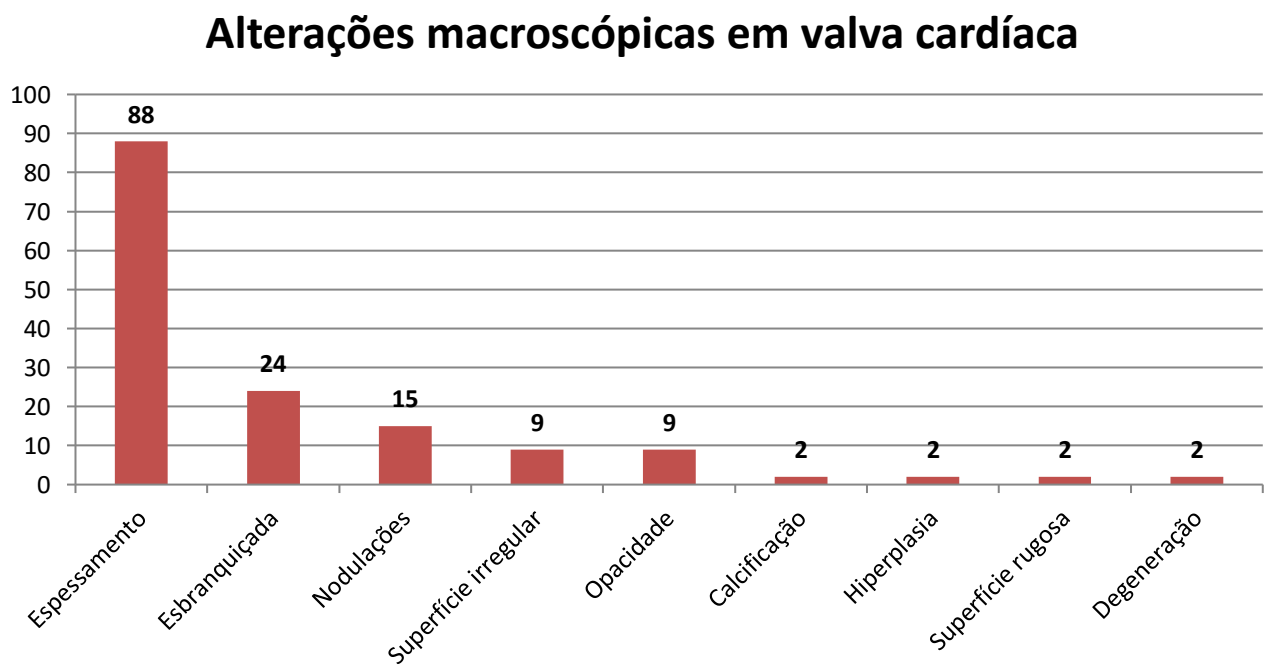
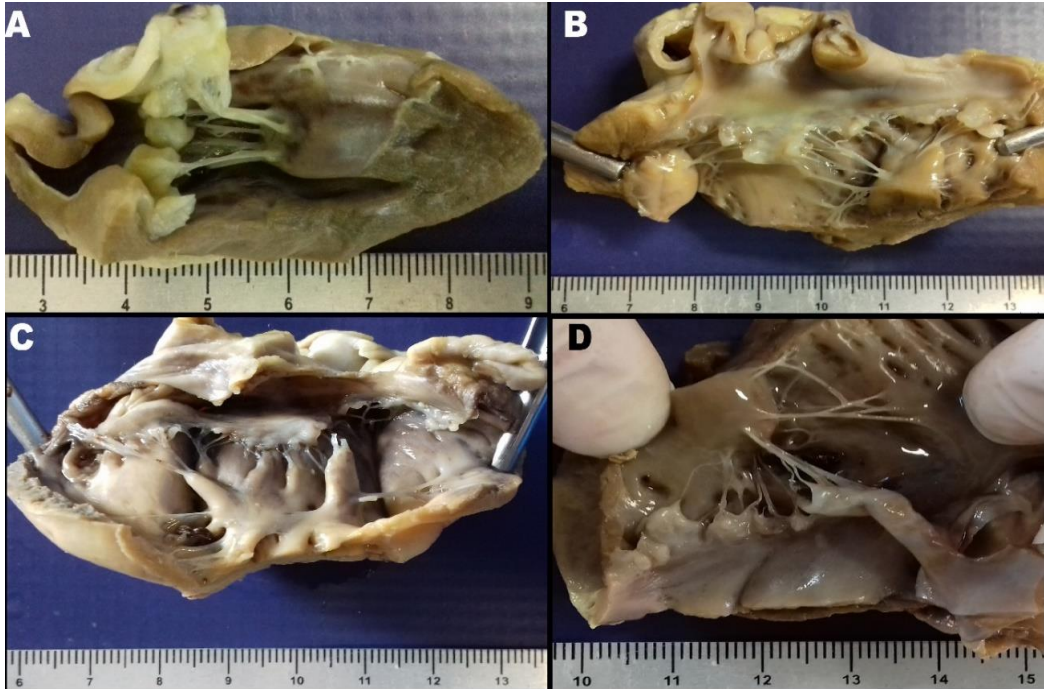
Figura 8- Frequência de alterações macroscópicas em valva cardíaca durante a autópsia de cães diagnosticados com doença mixomatosa valvar no exame *post mortem* (n=132).

Figura 9- Registro fotográfico das lesões dos corações colhidos no LPA-UEL, fixados em solução de formalina tamponada a 10%. (A) Nodulações e espessamento focal em folheto de valva mitral. (B) Espessamento difuso em valva mitral. (C) Pequenas Nodulações em folheto de valva mitral. (D) Pequenas nodulações em folheto valvar tricúspide.



Fonte: Próprio autor, 2019.

3.4 Discussão

No período de 11 anos foram analisados 1654 resultados de autópsias de cães, e desses, 8% (132/1654) apresentavam DMV, isso corrobora com a literatura, que nos mostra que aproximadamente 10% dos cães que se apresentam a clínicas ou hospitais veterinários possuem doenças cardíacas, sendo a DMV, a causa mais comum (Chair et al., 2009; Kenée et al., 2019). Porém em nosso estudo, não foram selecionados cães que apresentavam demais alterações cardíacas, sem possuir DMV concomitantemente.

A DMV acomete 1,5 vezes mais machos em relação a fêmeas (Sisson; Kwart; Darke, 1999; Ware, 2003; Häggström, 2004; Kenée et al., 2019). Os machos apresentam início precoce, com progressão mais rápida da enfermidade (Ware, 2015), porém em nosso estudo, a proporção foi semelhante, contudo isso pode refletir características intrínsecas da população participante desse estudo.

A frequência da doença aumenta conforme a idade, sendo mais comum em cães idosos, com prevalência muito baixa em cães jovens (Häggström et al., 2005). Observamos a média de idade de 9 anos, nos cães afetados, com maior prevalência naqueles entre 10 e 14 anos, porém a ocorrência da lesão em cães com menos de 5 anos foi de 16,67% (22/132), o que nos mostra que a enfermidade também

ocorre em cães jovens. A frequência em cães com idade superior a 15 anos, foi de apenas 6,06% (8/132) dos casos diagnosticados, possivelmente a casuística de cães atendidos após os 15 anos seja menor, devido a expectativa média de vida desses animais. Ainda, podemos supor que as lesões possam se iniciar precocemente, mas como não há nos relatórios das autopsias uma padronização na graduação das lesões observadas, não há como determinar a gravidade das mesmas. A idade que mais prevaleceu foi 10 anos 18,18% (24/132), e a idade mais avançada foi de 20 anos.

Sabe-se que a enfermidade é mais comum em raças de pequeno porte do que em raças de grande porte, porém estas também são afetadas (Borgarelli et al, 2004; Ware, 2015). Observamos a maior prevalência em cães sem raça definida, 40,15% (53/132), o que reflete a casuística do Hospital Veterinário em questão, e desses, a grande maioria eram de pequeno porte, 51% (27/53), seguido de cães de médio porte, 36% (19/53), o que condiz com a literatura. Embora a literatura cite as principais raças predispostas a DMV, o trabalho nos mostra outra realidade que notamos no Brasil, que a prevalência é de cães SRD. Quanto aos animais de raças puras, o número de cães de raças de porte grande, 55% (44/79), foi ligeiramente maior do que os de porte pequeno, 45% (35/79), o que pode ser reflexo da maior representação desses cães no estudo realizado, ou mesmos resultado de uma evolução mais rápida da enfermidade nos cães de grande porte do que é visto naqueles de raças de pequeno porte (Atkins et al., 2009).

Em relação ao histórico, a maioria dos cães com diagnóstico de DMV à autopsia, 63,64% (84/132), não apresentou durante a vida histórico de sinais relacionados à cardiopatia, como dispneia, cansaço fácil, tosse, cianose, taquipneia, ascite, edema de membros, e se apresentaram ao veterinário com outras queixas e sinais, sendo que a grande maioria desses, não demonstrou ao exame físico sinais clínicos indicativos de cardiopatia. Isso se justifica, porque nem sempre a presença da DMV ocasiona sinais de ICC, e o cão pode ser assintomático por anos. Muitos cães se apresentam no estágio B quando são levados ao veterinário, e, portanto, não apresentam ainda sinais de ICC, sendo esses sintomas evidentes somente a partir do estágio C da DMVM (Kenee et al, 2019; Ware, 2003).

Os sinais clínicos mais relatados foram dispneia, cansaço fácil e tosse, segundo a literatura esses sinais são devido à ativação dos mecanismos compensatórios a longo prazo, gerando retenção excessiva de líquidos, baixo débito cardíaco e remodelamento cardíaco (Kyart, 2002; Pereira; Camacho & Morais, 2005; Petric, 2015; Sisson, 2010). A tosse é o principal sinal clínico de cardiopatia, ocorrendo quando já tem aumento cardíaco, porém em nosso estudo, o histórico de dispneia 19,7% (26/132) apareceu com frequência superior a tosse 6,8 % (9/132), embora a dispneia seja um sinal clínico relacionado a cardiopatia em alguns casos, 2/3 dos animais com dispneia não tinham como processo principal insuficiência cardíaca, sendo a DMV um achado na autopsia.

Entre os principais sinais não sugestivos de cardiopatia relatados pelos tutores, os relacionados ao sistema gastro-entérico prevaleceram, como êmese, anorexia, diarreia e apatia. Segundo Ware (2003),

os sinais gastrointestinais podem acompanhar a congestão esplênica em casos de cães cardiopatas, contudo isoladamente não podem ser considerados como associados à doença cardíaca.

Em relação aos sinais clínicos observados pelo médico veterinário durante o exame físico, o sopro cardíaco, a crepitação pulmonar e a dispneia tiveram maior predomínio em relação aos outros. Segundo a literatura o sopro cardíaco é o sinal clínico mais precoce de cardiopatia, que ocorre devido à má coaptação das bordas livres dos folhetos valvares, gerando uma falha de oclusão do aparato valvar, onde parte do volume ejetado pelo ventrículo retorna para o átrio, e isso se torna evidente com o avanço da idade e progressão da doença (Kittleson, 1998; Muzzi et al., 2000; Kwart; Pedersen, 2000; 2005).

O edema pulmonar e consequentemente a dispneia, são devido a ação da aldosterona e do ADH, causando acúmulo de sódio, de forma que esses sinais vão se agravando em momentos de descompensação da enfermidade (Kwart, 2002; Pereira; Camacho; Morais, 2005; Rush; Bonagura, 2008). O edema pulmonar é também devido ao aumento da pressão no AE, gerando estase sanguínea nas veias pulmonares, levando ao aumento da pressão venosa pulmonar, com consequente elevação da pressão hidrostática dos capilares pulmonares e congestão na circulação pulmonar, favorecendo a saída de líquido para o parênquima pulmonar (Stephenson, 1999; Borgarelli et al., 2004; Häggström *et al.*, 2005; Atkins et al., 2007; Pereira et al, 2015).

A despeito disso, a maioria dos cães 63,64% (84/132) com DMV à autopsia, não apresentou no exame físico sinais relacionados à cardiopatia. Isso se explica devido ao longo período pré-clínico da enfermidade, em que o animal permanece com DMV leve a moderada, ou seja, na primeira fase da doença, na qual não há manifestações clínicas, podendo o cão vir a óbito devido a outras condições patológicas, que muitas vezes são fatais, portanto, a DMV pode ou não afetar o curso de vida do cão acometido (Kenee et al, 2019; Ware, 2003).

Em relação aos meios diagnósticos para confirmar a suspeita de cardiopatia, como RT, ECG e ECO, apenas 16,67% (22/132) realizaram exames, comparando com o percentual de cães que tinha histórico e sinais clínicos 36,6% (48/132) sugestivos de cardiopatia, é uma porcentagem relativamente baixa, e quando se considera os cães que vieram a óbito devido a ICC, 21,4% (6/28) realizaram exames complementares. O trabalho foi conduzido em um hospital veterinário escola, onde a maior parte dos tutores é de baixa renda, e não permite a realização de todos os exames indicados para conter os custos do atendimento. Embora seja necessário realizar exames complementares que auxiliem no diagnóstico, de acordo com todas recomendações do ACVIM, esse número diminuto de exames complementares realizados reflete a realidade que vivenciamos na maior parte do Brasil. Outro fator que justifica essa porcentagem pequena de exames, é que muitos animais durante a vida não apresentavam alterações clínicas, sem desenvolver a ICC e a DMV foi um achado de autopsia.

Segundo Morais (2004) e Haggstrom et al (2004), os exames complementares são utilizados para auxiliar na classificação do paciente dentre os estágios da insuficiência cardíaca (ICC), portanto, é muito importante avaliar a origem dos sinais clínicos e a causa definitiva pela combinação do histórico, exame físico e exames complementares.

A RT foi o exame de imagem mais solicitado, provavelmente por ser um exame mais acessível, disponível diariamente no hospital veterinário sede do estudo, e com menor custo. A realização de ECG e ECO está condicionada à presença de professores especialistas na área, sendo necessário agendamento prévio e com custo mais elevado, sem contar que esses dois exames se tornaram disponíveis no hospital veterinário nos últimos cinco anos, e os dados foram coletados desde janeiro de 2008, ou seja, até 2015 o único exame disponível foi a RT. Dos 15 cães que passaram por RT, 11 apresentaram alterações, a principal foi o edema pulmonar, seguido por aumento de câmara cardíaca. Segundo a literatura, a RT é um exame importante quando se suspeita de doença cardíaca, e pode ajudar a determinar a causa da ICC, junto com o exame físico, além de ser um exame que permite o diagnóstico diferencial de problemas respiratórios (Bonagura; Samii, 2008; Morais, 2004). A RT visa avaliar o formato e o tamanho do coração, os brônquios principais, vasos e parênquima pulmonares, na busca de sinais de edema pulmonar (Garncarz et al., 2013). Segundo Soares (2005), dos cães com moderada ou grave insuficiência valvar, 85,7% apresentaram cardiomegalia nas RT.

Segundo a literatura, o ECG é útil na avaliação do ritmo cardíaco, no diagnóstico de arritmias, e oferece informações indiretas sobre a função cardíaca, como por exemplo, alterações de sobrecarga atrial e ventricular, não permitindo concluir a causa de tais alterações (Pakkanen et al., 2012; Vidoretti, 2017). No entanto, a maioria dos cães que fizeram o ECG, apresentou alterações, auxiliando no diagnóstico e tratamento em conjunto com os outros exames complementares.

Grande parte dos cães que fizeram o ECO, apresentaram alterações, principalmente valvulares, seguidas de alterações em câmaras cardíacas, auxiliando no diagnóstico e tratamento. O ECO subsidia o diagnóstico definitivo, exclui outras doenças cardíacas que se assemelham a DMV, permite confirmar a fonte do sopro cardíaco e a gravidade da regurgitação, mesmo esse não sendo muito audível no exame físico, e em alguns casos, permite caracterizar o estágio da DMV, sendo portanto, um exame que se tornou padrão ouro para o diagnóstico de doenças cardíacas (Borges et al., 2016; Burchell; Schoeman, 2016; Martins, 2008; Pedersen et al., 1999; Soares et al., 2005).

De todos os cães analisados, apenas 11,37% (15/132) receberam terapia para doença cardiovascular, sendo que a maioria tinha histórico e sinais clínicos compatíveis com doença cardíaca e quase todos passaram por exames complementares, o que mostra que a combinação desses fatores é de grande valia no diagnóstico e na instauração de um tratamento adequado, que visa melhorar e controlar os sintomas clínicos provocados pela ICC, aumentando a qualidade de vida do animal acometido (Olivaes, 2010; Ware, 2015).

A grande maioria dos cães analisados, vieram a óbito devido a causas não relacionadas a doença cardiovascular 78,78% (104/132), porém tinham DVM na autópsia. Dos cães que vieram a óbito devido a cardiopatia, 42% (12/28) apresentavam sinais clínicos relacionados a cardiopatia, no restante dos casos, foi um achado de autópsia, ou seja, apresentavam alterações morfológicas na avaliação macroscópica do coração, porém durante a vida, tais alterações não foram suficientes para gerar ICC e conseqüentemente seus sinais clínicos, com compensação cardíaca satisfatória. Em 25% dos casos (7/28), os cães receberam tratamento para doença cardíaca em questão. Nas fases iniciais da doença, o prolapso valvar não causa refluxo sanguíneo, somente com o decorrer dos anos e evolução da enfermidade, é que se torna audível o sopro cardíaco (Borgarelli et al. 2004; Haggstrom et al., 2004; 2005; Haggstrom; Kwart; Pedersen, 2005; Muzzi et al., 2000). A regurgitação de menor intensidade não promove alterações na função e no tamanho do coração, portanto em estágios iniciais da DMV, os animais não desenvolvem a ICC (Perin et. al., 2007; Costa & Carvalho, 2015; Borges, et. al., 2016).

A valva mitral teve maior ocorrência 52,27% (69/132), seguido da valva mitral e tricúspide simultaneamente 21,97% (29/132), com 12,88% (17/132) da casuística somente na tricúspide. No entanto apareceu em 16 cães na valva aórtica, ora isoladamente, ora concomitantemente com outras valvas. Houve um caso isolado em que foi identificada somente na valva pulmonar. Isso nos mostra que a DMV não acomete apenas a valva mitral, podendo ser diagnosticada em qualquer uma das quatro valvas cardíacas. De acordo com a literatura disponível, a DMV ocorre com maior frequência e intensidade na valva mitral, a valva tricúspide também pode ser afetada concomitantemente com a mitral, e raramente a tricúspide se degenera isoladamente, sendo que 60% da casuística acometem a valva mitral, 30% a valva tricúspide e mitral ao mesmo tempo, e 10 % dos casos acometem somente a valva tricúspide. As valvas aórtica e pulmonar raramente são afetadas por esta afecção (Carlton; Mc Gavin, 1998; Perin, 2007; Ware, 2015; Pagnozzi; Butcher, 2017).

No exame macroscópico das valvas acometidas por degeneração mixomatosa, foram observados vários tipos de lesões, a que mais prevaleceu foi o espessamento, porém notamos também outras alterações. Segundo a literatura em cães acometidos gravemente por DMV, as alterações valvares macroscópicas se tornam mais evidentes, tem início nas áreas de aposição das cúspides, tornando-se mais pronunciadas nas áreas de inserção das cordoalhas tendíneas, e também podem ser notadas na base dos folhetos (Cobb, 1998; Corcoran et al., 2004; Haggstrom et al., 2004, 2005). A DMVM é classificada em 4 graus, baseado no grau de espessamento, da nodularidade da válvula e sua deformidade, podendo haver diferentes graus em uma mesma valva, observando-se áreas de aspecto normal e outras afetadas gravemente (Borgarelli; Buchanan, 2012; French et al., 2012; Cremer et al., 2015; Orozco; Angel; Pinto, 2019).

Dos cães analisados, apenas 16,67% (22/132) passaram por avaliação microscópica do coração e valvas cardíacas, devido a DVM ser na maioria das vezes diagnosticada no exame macroscópico

durante a autópsia. Em apenas 5 casos, foi necessária a avaliação histopatológica para confirmar as lesões sugestivas de endocardiose no exame macroscópico. Em 9 casos apresentavam endocardite associada à DMV.

3.5- Conclusões

Nas condições em que foi realizado este trabalho, concluiu-se que a casuística de cães diagnosticados com DMV valvar à autópsia é muito maior do que em vida, o que era esperado, devido especialmente ao longo curso pré-clínico da enfermidade, podendo o cão vir a óbito devido a outras condições patológicas. Do total de autópsias de cães analisadas em 11 anos, em 132 casos foram notadas alterações macroscópicas compatíveis com DMV, entre elas, a principal foi espessamento valvar, seguido de valva esbranquiçada e nodular. Em nosso trabalho, foram observadas algumas semelhanças com a literatura, como a idade de maior prevalência entre 10 e 14 anos, e a apresentação clínica, como tosse, cansaço fácil e dispnéia. Entre as divergências com a literatura, estão a alta frequência em cães de raças puras de grande porte, e a ocorrência da DMV em cães jovens. Porém, naqueles cães SRD, a maioria eram de pequeno porte. Constatou-se um fato importante, que reflete a realidade da DMV no Brasil, onde a maior prevalência ocorre em cães SRD, porque no Brasil a maioria dos cães é SRD. Notamos que aqueles animais com sinais clínicos que foram submetidos aos exames complementares, na maior parte das vezes, realmente eram portadores de doenças cardíacas e foram os que receberam tratamento para tais enfermidades, destacando a importância da realização desses exames.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir com essa pesquisa, que os casos de cães diagnosticados com DMV durante a autópsia são mais frequentes do que os diagnosticados em vida. A maioria não apresentava histórico e sinais clínicos sugestivos de cardiopatia, não sendo submetidos a avaliação cardíaca mais precisa, para avaliar a necessidade de terapia cardiovascular. Isso se justifica devido ao longo período pré-clínico dessa enfermidade, e muitos cães são diagnosticados somente quando apresentam sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou até mesmo após o óbito. A maioria dos cães não tinha ICC, apenas DMV. Nosso trabalho mostrou que a DMV acomete além de cães de pequeno porte e idosos, também aqueles de grande porte e jovens, e não afeta somente a valva mitral, podendo ser diagnosticada em qualquer uma das quatro valvas cardíacas, embora a mitral seja a predominante.

Assim, é importante os cães passem por avaliação cardíaca periodicamente, principalmente quando idosos, sendo submetidos ao exame físico específico do sistema cardiovascular, e exames de imagem, como o ecocardiograma, em busca de sinais precoces de cardiopatia, para dessa forma adiar o aparecimento da insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, K. The pharynx, larynx and trachea. In: THRALL, D. E. **Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology**. 6ª ed. St. Louis: Elsevier Saunders. 489-499. 2013.
- ARNDT, J.W.; REYNOLDS, C.A.; SINGLETARY, G.E.; CONNOLLY, J.M.; LEVY, R.J.; OYAMA, M.A. Serum serotonin concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, n.6, p.1208-1213, 2009.
- ATKINS, C. E. et al. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in on set of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. **JAVMA**, v.231, n.7, p.1061-1069, 2007.
- ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B. (Chair); LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. **Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)**, v. 23, p. 1142–1150, 2009.
- ATKINS, C.E.; HAGGSTROM, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.14, n.1, p.165-184,2012.
- AUPPERLE, H.; DISATIAN, S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. **Journal Veterinary Cardiology**. V. 14, p. 59–71, 2012.
- AZEVEDO, Gislyana Medeiros. **VETERBRAL HEART SCALE (VHS) E ÍNDICE CARDIOTORÁCICO (ICT) E SUA RELAÇÃO COM A FRAÇÃO E EJEÇÃO E DE ENCURTAMENTO EM CÃES POODLE COM FUNÇÃO CARDÍACAPRESERVADA**. 2015. Dissertação (Pós Graduação em Ciência Animal) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2015.
- BAHR, Robert J. Coração e Vasos Pulmonares. In: THRALL, Donald E. **Diagnóstico de Radiologia Veterinária**. 5. ed. São Paulo: Elsevier. p. 568- 586. 2010.
- BALDO, V. Endocardiose da valva mitral com insuficiência cardíaca esquerda em cão-relato de caso, in 38o **CONBRAVET - Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária**, p. 3–5, 2011.
- BANON, Gabriela Paola Ribeiro. **Mensurações radiográficas computadorizadas da silhueta cardíaca em cães da raça Poodle portadores de insuficiência valvar mitral**. 2012. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de São Paulo, São Paulo, 2012.

BASSO, Cristina; AGUILERA, Beatriz; BANNER, Jytte; COHLE, Stephan; D' AMATI, Giulia; GOUVEIA, Rosa Henriques; GIOIA, Cira; FABRE, Aureli; GALLAGHERS, Patrick J.; LEONE, Ornell, E.; LUCENA, Joaquin; MITROFANOVA, Lubov; MOLINA, Pilar; PARSONS, Sarah; RIZZO, Stefania; SHEPPARD, Mary N.; MIER, Maria Paz Suárez; SUVAMA, S. Kim; THIENE, Gaetano; WAL, Allard van der; VINK, Aryan; MICHAUD, Katarzyna. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. **Virchows Arch**, Padua, v.471, p. 691–705, ago. 2017.

BERNAY, F.; BLAND, J.M.; HAGSSTROM, J.; BADUEL, L.; COMBES, B.; LOPEZ, A.; KALTSATOS, V. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, n.2, p.1–11, 2010.

BISHOP, S. P. Necropsy techniques for the heart and great vessels. In FOX, P. R; SISSON, D; MOISE, S. **Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice**. 2. ed., p. 845-849). W.B. Saunders Company, 1999.

BITTAR, N.; SOSA, J.A. The billowing mitral valve leaflet: report on fourteen patients. **Circulation**, v.38, p.763-770, 1968.

BLACK, A.; FRENCH, A. T.; DUKES, M. E. J.; CORCORAN, B. M. Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve. **American Journal of Veterinary Research**, 66(8), 1408-1414, 2005.

BLEVINS, T.L.; PETERSON, S.B.; LEE, E.L.; BAILEY, A.M.; FREDERICK, J.D.; HUYNH, T.N. Mitral valvular interstitial cells demonstrate regional, adhesional, and synthetic heterogeneity, **Cells Tissues Organs**. v.187, p. 113–122, 2008.

BONAGURA, J. D; SAMII, V. F. Radiografia Cardiovascular. In: BICHARD, S. J; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 3ª Ed. São Paulo: Roca, p. 1458- 1469, 2008.

BROWN, S. *et al.* Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542–558, 2007.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.93-101, 2012.

BORGARELLI, M; HAGGSTROM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinical North Am Small Animal Practice**, v.40, p.651- 663, 2010.

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R.A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M.; BELLINO, C.; LAROSA, G.; ZANATTA, R.; HAGGSTROM, J.; TARDUCCI, A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.22, p.120-128, 2008.

BORGARELLI, M.; TARDUCCI, A.; ZANATTA, R.; HAGGSTROM, J. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 21, p. 61-67. 2007.

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

BORGENHAGEN, D.M.; SERUR, J.R.; GORLIN, R. et al. The effects of left ventricular load and contractility on mitral regurgitant orifice size and flow in the dog. **Circulation**, v.56, n.1, p.106-113, 1977.

BORGES, Olívia M. M.; ARAÚJO, Sabrina B.; AZEVEDO, Sérgio S.; TANIKAWA, Atticus; SANTANA, Vanessa L.; SILVA, Rosangela M.N.; SOUZA, Almir P. Estudo clínico e de fatores de risco associados às alterações cardiovasculares em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Patos- PB, v. 36 n.11, p. 1095-1100, nov. 2016.

BOON, J.A. Acquired heart disease. In: **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, cap. 4, p.261-382, 1998.

BOSWOOD, A; GORDON, S.G.; HEAGGSTROM, J.; WESS, G.; STEPIEN, R.L.; OYAMA, M.A.; KEENE, B.W.; BONAGURA, J; Mac DONALD, K. A.; PATTESON, M.;MENAUT, W. M.; CHURCH, W. M.; O'SULLIVAN, M.L.; O'Sullivan; JAUDON, J. P.; KRESKEN, J. G.; RUSH, J.; BARRET, K.A.; ROSENTHAL, S.L.; SAUNDERS, A.B.; LJUNGVALL, I.; DEINERT, M.; BOMASSI, E.; ESTRADA, A.H.; PALACIO, M. J. Del Palacio; MOISE, N. S.; ABBOTT, J.A.; FUJII, Y.; SPIER, A.; LUETHY, M.W.; SANTILLI, R.A.; UECHI, M.; TIDHOLM, A.; SHUMMER, C.; WATSON, P. Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Placebo: The EPIC Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hatfield, Hertfordshire. v.32, p. 72- 85, 2018.

BOSWOOD, A.; HAGGSTROM, J.; GORDON, S.G.; WESS, G.; STEPIEN, R.L.; OYAMA, M.A.; KEENE, B.W.; BONAGURA, J.; MACDONALD, K.A.; PATTESON, M. Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: The EPIC Study- A Randomized clinical trial. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p.1765–1779, 2016.

BUCHANAN, J.W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.206, n.2, p.194-199, 1995.

BUCHANAN, J. W. Chronic valvular disease (endocardiose) in dogs. **Advances in Veterinary Science and Comparative**, v.21, p.75-106, 1997.

BUCHANAN, J. W. Diseases of the heart and circulation – prevalence of cardiovascular disorders. In FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology – principles and clinical practice**, 2 ed., p. 457-470. Filadélfia: W.B. Saunders Company. 1999.

BURCHELL, Richard K.; SCHOEMAN, Johan P.; Corrigendum: Advances in the understanding of the pathogenesis, progression and diagnosis of myxomatous mitral valve disease in dogs, **Journal of the South African Veterinary Association**, v.87, n. 1, p. 1-5, 2016.

CARLTON, W.W; Mc GAVIN, M.D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. Porto Alegre: Artmed, 1998.

CASTRO, Michelle Garcia. **Avaliações ecocardiográfica e radiográfica do coração em cães da raça Yorkshire Terrier clinicamente normais**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

CASTRO, J. R. **Galectina 3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária a degeneração valvar crônica em cães**. 2016. 156 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

CHAIR, B. K, ATKINS, C.; BONAGURA, J. D.; ETTINGER, S. J.; FOX, P.; GORDON, S. G.; FUENTES, V. L.; STEPIEN, R. L. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. In: ETTINGER, S. J. **Textbook of veterinary internal medicine**. Wadsworth. 7. ed., v. 1. Saunders, cap. 237, p. 285-298. 2009.

CHETBOUL, V.; POUCHELON, J. L.; BUREAU, A. S.; TESSIER, D. Cardiopathies acquises. In **Échocardiographie et écho-Doppler dchien et du chat - atlas em couleur**. p. 100-108. Paris: Masson. 1999.

CHIAVEGATO, D.; BORGARELLI, M.; D'AGNOLO, G.; SANTILLI, R.A. Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Veterinary Radiology Ultrasound**. v. 50, p. 253–258. 2009.

CREMER, S. E.; MOESGAARD, S. G.; RASMUSSEN, C. E.; ZOIS, N. E.; FALK, T.; REIMANN, M. J.; OLSEN, L. H. Alpha-smooth muscle actin and serotonin receptors 2A and 2B in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Research in Veterinary Science**, v. 100, p. 197–206. 2015.

CREMER, S.E.; ZOIS, N.E.; MOESGAARD, S.G.; RAYN, N.; CIRERA, S.; HONGE, J.L.; SMERUP, M.H.; HASENKAM, J.M.; SLOTH, E.; LEIFSSON, P.S.; et al. Serotonin markers show altered transcription levels in an experimental pig model of mitral regurgitation. **Veterinary Journal**. v.203, 192–198. 2015.

COBB, M. A. Left heart failure. In FUENTES, V. L.; SWIFT, S. Swift. **British Small Animal Veterinary Association - manual of small animal cardiorespiratory medicine and Surgery**.p. 165-172. Dorset, UK: BSAVA, 1998.

COELHO, H.E. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Manolé, 2002.

COELHO, M.R.; MUZZI, R.A.L.; SILVA, A.C.; MUZZI, L.A.L.; FIGUEIREIO, V.C. Atualizações sobre tosse em cães. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. v. 12, n. 22. 2014.

CORCORAN, B. M.; BLACK, A.; ANDERSON, H.; MCEWAN, J. D.; FRENCH, A.; SMITH, P.; DEVINE, C. Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.2, p. 198-206, 2004.

COSTA, Paula Priscila Correia; LIMA, Márcia Martins Carvalho. Prolapso valvar mitral em cão: Avaliação ecodopplercardiográfica. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Fortaleza, v. 9, n. 3, p. 506-517, 2015.

CREMER, S. E.; MOESGAARD, S. G.; RASMUESSEN, C. E.; ZOIS, N. E.; FALK, T.; REIMANN, M. J.; OLSEN, L. H. Alpha-smooth muscle actin and serotonin receptors 2A and 2B in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Research in Veterinary Science**, v. 100, p. 197–206, 2015.

DAVIES, M.J.; MOORE, B.P.; BAIMBRIDGE, M.V. The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. **British Heart Journal**. v. 40, p. 468-481, 1978.

DICKSON, D.; CAIVANO, D.; PATTESON, M.; RISHNIW, M. The times they are a changin: two-dimensional aortic valve measurements differ throughout diastole. **Journal Veterinary Cardiology**. v. 18, p.15-25. 2016.

DYCE, KM; SACK, WO; WENSING, CJG. **Tratado de anatomia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 3^a ed., p. 229-232, 2004.

DYCE, K. M; SACK, W. O; WENSING, C. J. G. O Sistema Cardiovascular. In: DYCE, K. M; SACK, W. O; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 1^a Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 223 a 267, 2010.

ECKERT, C.E.; ZUBIATE, B.; VERGNAT, M.; GORMAN, J.H.; GORMAN, R.C.; SACKS, M.S. In vivo dynamic deformation of the mitral valve annulus, **Annals of Biomedical Engineering**. V.37, p. 1757–1771, 2009.

ETTINGER, S.J. Enfermedades de lãs válvulas cardíacas. InETTINGER, S.J. **Tratado de Medicina Interna Veterinaria**. Ed. Intermédica. Buenos Aires. p. 1092-1112, 1992.

FALK, T.; JONSSON, L.; OLSEN, L. H.; PEDERSEN, H. D. Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. **Cardiovascular Pathology**, v.15, p. 185-193. 2006.

FREEMAN, L.M.; RUSH, J.E.; KEHAYIAS, J.J. Nutritional alterations andthe effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v.12, p.440-448, 1998.

FREEMAN, L.M.; RUSH, J.E.; MARKWELL, P.J.; Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v.20, p.1116-1126, 2006.

FRENCH, A. T.; OGDEN, R.; ELAND, C.; HEMANI, G.; PONG WONG, R.; CORCORAN, B.; SUMMERS, K. M. Genome-wide analysis of mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. **Veterinary Journal**, v.193, n. 1, p. 283–286, 2012.

FOX, P.R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.103-126, 2012.

GARNCARZ, M.; JAWORSKA, M.P.; JANK, M.; LÓJ, M. A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.52, n.55, 2013.

GHOSHAL, N. G. Coração e artérias do carnívoro. In R. Getty, **Sisson & Grossman's Anatomia dos animais domésticos**, Rio de Janeiro: Guanabara Kooganv. 2, p. 1500, 2000.

GOUNI, V.; SERRES, F. J.; POUCHELON, J. L.; TISSIER, R.; LEFEBVRE, H. P.; NICOLLE, A. P.; SAMPEDRANO, C. C.; CHETBOUL, V. Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 231, n. 3, p. 399-406. 2007.

GRANDE, A. K.J.; LIAO, J. The heterogeneous biomechanics and mechanobiology of the mitral valve: Implications for tissue engineering, **Current Cardiology Reports**. v. 13, p. 113–120, 2011.

HAGGSTROM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; JONS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J.G.G.; PATTESON, M.; et al. Effect of pimobendane or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: The QUEST study. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 1124–1135. 2008.

HAGGSTROM, J., KVART, C., PEDERSEN, H. D. Acquired Valvular Heart Disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, St. Louis, v. 2, 6^a ed. Elsevier Saunders, p.1022-1035, 2005.

HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H.D.; KVART, C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. v.34, p.1209-1226, 2004.

HANSSON, K.; HAGGSTROM, J.; KVART, C.; LORD, P. Left atrial to aortic root indice using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. **Veterinary Radiology Ultrasound**. v. 43, p. 568–575. 2002.

HAN, R.I; BLACK, A.; CULSHAW, G.J.; FRENCH, A.T.; ELSE, R.W.; CORCORAN, B.M. Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. **American Journal Veterinary Research**. v. 69, p. 763–769. 2008.

HELLWIG, C.A. Atheromatosis of the mitral valve. **American Heart Journal**, v.57, p.41-49, 1942.

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

JUNIOR, D.C.G.; MORAES, V.J.; TEIXEIRA, D.M.; NETO, J.M.C.; FILHO, E.F.M. Degeneração valvar crônica em canino - Relato de caso, **PUBVET**, v. 3, n. 36, 2009.

KEALY, J. K.; Mc ALLISTER, H.; GRAHAM, J. P. **Radiografia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2012.

KEENE, Bruce W.; ATKINS, Clarke E.; BONAGURA, John D.; FOX Philip R.; HAGGSTROM, Jens; FUENTES, Virginia Luis; OYAMA, Mark A.; RUSH, John E.; STEPIEN, Rebecca; UECHI, Masami. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Raleigh, North Carolina, v. 33, p.1127–1140, mar. 2019.

KEENE, Bruce. W. Dilated cardiomyopathy in dogs: diagnosis and long term management. In: **18th Waltham/OSU Symposium**, p.27-32, 1994.

KELLIHAN, H.B.; STEPIEN, R.L. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. **Journal Veterinary Cardiology**. v.14, p. 149–164, 2012.

KERN, W.H; TUCKER, B.L. Mixoid changes in cardiac valves: pathological, clinical and ultrastructural studies. **Am Heart Journal**, v.84, n.3, p.294-301, 1972.

KIENLE, R.D.; THOMAS, W.P. Ecocardiografia. In: NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. **Ultra-som diagnóstico em pequenos animais**. 2ed, São Paulo: Roca, p.368-438, 2004.

KING, J. M.; JOHNSON, L. R.; DODD, D. C.; NEWSOM, M. E.; **The Necropsy Book, A Guide for Veterinary Students, Residents, Clinicians, Pathologists, and Biological Researchers**. 7. ed. College of Veterinary Medicine Cornell University, Ithaca, New York, Charles Louis Davis DVM Foundation Publisher, jan. 2013.

KITTLESON, M. D. Radiology. In: KITTLESON, M. D.; KIENLE, R.D. **Small animal cardiovascular medicine**. St. Louis: Mosby. v. 47. 1998.

KOGURE, K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. **Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 42, p. 323-335, 1980.

KYART, C. Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Assymptomatic Mitral Regurgitation. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 16, p. 80–88, 2002.

LACERDA, C.M.R.; KISIDAY, J.; JOHNSON, B.; ORTON, E.C. Local serotonin mediates cyclic strain-induced phenotype transformation, matrix degradation, and glycosaminoglycan synthesis in cultured sheep mitral valves. **American Journal Physiology**.302, p.1983–1990, 2012.

LI, Qinghong; HEANEY, Allison; Mc COY, Natalie Langenfeld; BOLER, Brittany Vester; LAFLAMME, Dorothy P. Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early preclinical myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. **BMC Veterinary Research**, St. Louis, v. 15, n. 425, p. 1-11, 2019.

LIU, S. K. Histopathologic Study of the Conduction System. In L. P. Tilley, **Essentials of Canine and Feline Electrocardiography: Interpretation and Treatment**. p. 267-272, 1992.

LJUNGVALL, I.; HOGLUND, K.; LILLIEHOOK, I.; OYAMA, M.A.; TIDHOLM, A.; TVEDTEN, H.; HAGGSTROM, J. Serum serotonin concentration is associated with severity of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 27, p. 1105–1112. 2013.

LOMBARD, C.W. Normal values of the canine M-mode echocardiogram. **American Journal Veterinary Research**. v. 45, n.10, 1984.

LU, Chi-Chien; LIU, Meng-Meng; CLINTON, Michael; CULSHAW, Geoff; ARGYLE, David J.; CORCORAN, Brendan M. Developmental pathways and endothelial to mesenchymal transition in canine myxomatous mitral valve disease. **The Veterinary Journal**, Edinburgh, v. 206, p. 377-384, 2015.

LU, C.C.; LIU, M.M.; CULSHAW, G.; FRENCH, A.; CORCORAN, B. Comparison of cellular changes in Cavalier King Charles spaniel and mixed breed dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal Veterinary Cardiology**. v. 18, p. 100–109. 2016.

MARTINS, Brigitte de Lima Novo Dantas. **LESÃO DEGENERATIVA CRÓNICA DA VALVA MITRAL EM CANÍDEOS: EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO**. 2008. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Técnica de Lisboa – Lisboa, 2008.

MC CARTHY, L.J.; WOLF, P.L. Mucoid degeneration of the heart. “Blue valve syndrome”. **American Journal of Cardiac Pathology**. v.54, p. 852-856, 1970.

MENCIOTTI, Giulio. BORGARELLI, Michele. Review of Diagnostic and Therapeutic Approach to Canine Myxomatous Mitral Valve Disease. **Veterinary Sciences**, Virginia, v. 4, n. 47, p. 1 – 15, set. 2017.

MENDES, Karoline Flores. **Determinação da acurácia da escala vertebral do coração na avaliação radiográfica da silhueta cardíaca de cães**. 2015. Dissertação (Mestrado em Biociência animal) – Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2015.

MILLER LM.; VLEET JFV.; GAL A. Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos. In: Zachary JF, Mc gavin MD. "**Bases da patologia em veterinária**", 5th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap 10, p. 542 – 591, 2013.

MOISE, N. S.; FOX, P. R. Diagnostic methods - echocardiography and doppler imaging. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology - principles and clinical practice**, 2ª ed, p. 130-171. Filadélfia: W.B. Saunders Company.1999.

MORAIS, H. A. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca e Avaliação Clínica da Função Cardíaca. In: ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 732-753, 2004.

MOONARMART, W.; BOSWOOD, A.; FUENTES, V.L.; BRODBELT, D.; SOUTTAR, K.; ELLIOT, J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n.2, p. 84–96, 2010.

MOW, T.; PEDERSEN, H.D.; Increased end othelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. **Journal Cardiovascular Pharmacology**. v. 34, p. 254-260,1999.

MUCHA, C. J. Insuficiência Valvular Mitral: Endocardiosis Mitral. In: BELERENIAN, G. C; MUCHA, C. J; CAMACHO, A. A. **Afecciones Cardiovasculares em Pequenos Animales**. Buenos Aires: Inter-Médica. p. 155 a 162, 2001.

MUCHA, C.J. Insuficiência valvular mitral. In: BELENERIAN, G.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A.; GRAU, J.M. **Afecciones cardiovasculares em pequenos animales**. 2.ed. Buenos Aires: Inter-médica, p.261-274, 2007.

MUZZI. R.A.L.; MUZZI. L.A.L.; ARAUJO, R.B.; LAZARO, D.A. Doença crônica da valva mitral em cães: avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 61, n.2, p.337-344, 2009.

MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAÚJO, R. B.; PENA, J. L. B.; NOGUEIRA, R. B. Diagnóstico ecodopplercardiográfico da fibrose crônica da válvula mitral em cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 51, n. 6, Belo Horizonte, 2000.

NUNES, N. Monitoração da Anestesia. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, cap. 6, p. 91-93. 2009.

OLIVAES, C. G. **Estudos anatômico e clínico da técnica de anuloplastia valvar mitral por plicatura externa em cães**. Dissertação de Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária – Universidade de Franca, 54f. Franca.2010.

OROZCO, Sonia C.; ANGEL, Martha Olivera; PINTO, Pedro Vargas. Insights on the canine mitral valve in the course of myxomatous mitral valve disease. **CES Medicina Veterinária y Zootecnia**. Medellín, v. 14, n. 1, p. 40-56, abr. 2019.

ORTON, E. C.; LACERDA, C. M. R.; MACLEA, H. B. Signaling pathways in mitral valve degeneration. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 7–17. 2012.

OYAMA, M. A. Advances in echocardiography. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**. v. 34. p. 1083-1104. 2004.

OYAMA, M.A.; CHITTUR, S.V. Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.8, 1307–1318, 2006.

OYAMA, M. A.; LEVY, R.J. Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 24, p.27-36, 2010.

PAGNOZZI, Leah A.; BUTCHER, Jonathan T. Mechano transduction Mechanisms in Mitral valve Physiology and Disease Pathogenesis. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, Cornell University, Ithaca, NY, United States, v. 4, n. 83, p 1- 14, dez. 2017.

PAKKANEN, M. S.; PETRIC, A. D.; OLSEN, L. H.; STEPANCIC, A.; SCHLEGEL, T.T.; FALK, T.; RASMUSSEN, C.E.; STARC, V. Advanced electrocardiographic parameters change with severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels in sinus rhythm. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.26, n.1, p.93-100, 2012.

PEDERSEN, H.D.; HAGGSTROM, J.; FALK, T.; MOW, T.; OLSEN, L.H.; IVERSEN, L.; JENSEN, A.L. Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: Observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color doppler echocardiography and phonocardiography. **Journal Veterinary. Internal. Medicine**. v. 13, p. 56- 64, 1999.

PEDERSEN, H. D.; HAGGSTROM, J. Mitral Valve prolapsed in the dog: A model of mitral valve prolapsed in man. **Cardiovascular Research**, v. 47, p. 234 – 243, 2000.

PERIN, Carla. Endocardiose da valva mitral em cães. **Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária**. Janeiro de 2007. Disponível em: <<http://www.revista.inf.br/veterinaria08/revisão/12.pdf>>. Acesso em: 10 de março de 2012.

PEREIRA, Guilherme Gonçalves; YAMATO, Ronaldo Jun; MATIKO, Maria Helena; LARSSON, Akao. Insuficiência Cardíaca Congestiva. In: JÉRICO, Marcia Matos; NETO, João Pedro Andrade; KOGIKA, Marcia Mery. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

PERIN, C.; BARIANI, M. H.; FRANCO, D. F. Endocardiose da valva mitral em cães. **Revista Científica Medicina Veterinária**, v. 8, p. 1–6, 2007.

PEREIRA, P. M.; CAMACHO, A. A.; MORAIS, H. A. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, supl. 2, p. 141 – 148, 2005.

PETRIC, A. D. Myxomatous mitral valve disease in dogs – an update and perspectives. **Macedonian Veterinary Review**, v.38, n.1, p. 1-8, 2015.

PETRUS, LILIAM CARAM. Abordagem prática do tratamento da ICC em cães. **Boletim Pet**. v.3, jan. 2020.

POLZIN, D. J. Clinical Practice Review Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 232, p. 205–215, 2013.

POMERANCE, A. Balloning deformity (mucoid degeneration) of atrioventricular valves. **British Heart Journal**, v.31, p.343-351, 1969.

POMERANCE, A.; WIHTNEY, J.C. Heart valve changes common to man and dog: a comparative study. **Cardiovascular Research**, v.4, p.61-66, 1970.

RICHARDS, J.M.; FARRAR, E.J.; KORNREICH, B.G.; MOISE, N.S.; BUTCHER, J.T. The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair, **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 14, n. 1, p. 47–58, 2012.

RISHNIW, M. ERB, H.N. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v.14, n.4, p.429–35, 2000.

ROCHA, Rogério Carletti; SOUZA, Cesar Martins; ROLAN, Rafael Teixeira; ZEBIANI, Gabriela Santana; SANCHEZ, Carlos Alberto; SANTOS, Robson Oliveira. Sopro intermitente em cão: relato de caso. **PUBVET**, Londrina, V. 8, N. 17, Ed. 266, Art. 1771, Setembro, 2014.

RUSH, D.; KYART, C.; DARKE, P. Diseases of the heart and circulation – acquired valvular heart disease in dogs and cats. In P. R. Fox, D. Sisson & N. S. Moise (Eds.), **Textbook of canine and feline cardiology - principles and clinical practice**, Filadélfia: W.B. Saunders Company. 2ª ed., p. 536-566), 1999

RUSH, J. E; BONAGURA, J. D. Doenças Cardíacas Valvulares. In: BICHARD, S. J; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 3ª Ed. São Paulo: Roca, p. 1545- 1558. 2008.

SABBAH, H.N.; LEVINE, T.B.; GHEORGHIDAE, M.; KONO, T.; GOLDSTEIN, S.; Hemodynamic response of a canine model of chronic heart failure to intravenous dobutamine, nitroprusside, enalaprilat, and digoxin Cardiovascular. **Drugs Ther.** v. 7, p. 349-356, 1993.

SACKS, M.S. Biaxial mechanical evaluation of planar biological materials. **Journal Elast**, v. 61, p. 199–246, 2000.

SANTOS, Raquel Filipa Palma Garcia. **HISTOLOGIA DO SISTEMA DE CONDUÇÃO CARDÍACO DO CÃO**. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - **Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014**.

SANTOS, R. L., ALESSI A. C. **Patologia veterinária**. São Paulo: Roca, p. 64-65, 2010.

SISSON, D.; KVART, C.; DARKE, P. Diseases of the heart and circulation – acquired valvular heart disease in dogs and cats. In FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology - principles and clinical practice**, 2. ed., p. 536-566). Filadélfia: W.B. Saunders Company.1999.

SISSON, D.D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1105-1126,2004.

SISSON, D.D. Pathophysiology of Heart Failure. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. Volume 2 **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 1143-1159, 2010.

SOARES, E.C.; LARSSON, M.H.M.A.; YAMATO, R.J. Chronic valvular disease: correlation between clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária Zootecnia**, v.57, n.4, p.436-441, 2005.

STEPHENSON, R. B. Fisiologia cardiovascular - o coração como uma bomba (A. M. Júnior, Trans.). In: J. G. Cunningham (Ed.), **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogans.1999. (pp. 147-160).

SWENSON, L.; HAGGSTROM, J.; KVART, C.; JUNEIA, R.K. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. **Journal American Veterinary Medicine Association**. v. 208, p. 2009-2012, 1996.

TIDHOLM, A.; WESTLING, A.B.B.; HOGLUND, K.; LJUNGVALL, I.; HAGGSTROM. Journal Comparisons of 3-, 2-Dimensional, and M-Mode echocardiographical methods for estimation of left chamber volumes in dogs with and with out acquired heart disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v.24, p. 1414–1420. 2010.

VIDORETTI, Ana Kérima Gervasio. **Diagnóstico do sopro cardíaco em cães**.2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro Universitário Anhanguera Leme, Leme, 2017.

ZAHABPOUR, Farhad; RAJABIOUN, Masoud; SEDIGH, Hamideh Salari; AZIZADEH. Mohammad. Radiographic Evaluation of Normal Heart Size in Native Dog of Khorasan Province Using VHS Method. **IRANIAN JOURNAL OF VETERINARY SURGERY**, Mashhad, Iran. V. 11, n. 25, p. 39- 42, mar. 2017.

ZIEGLER, Simoní Janaína; ULSENHEIMER, Bruna Carolina; SCHWIDERKE, Aline; PICININ, Camila Naiara Batista; INKELMANN, Maria Andreia. ESTUDO ANATÔMICO DAS LESÕES DE ENDOCARDIOSE EM CÃES ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIJUÍ: PREVALÊNCIA E CASUÍSTICA. **REVISTA CIENTÍFICA DE MEDICINA VETERINÁRIA** ,ljuí, ano 15, n. 31, jul. 2018.

WARE, W. A. Acquired Valvular and Endocardial Diseases. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), **Small Animal Internal Medicine**. 3ª ed., p. 139-150. Missouri: Mosby, Inc 2003.

WARE, W. A. Distúrbios do Sistema Cardiovascular. In NELSON, R. W; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5ª Ed. São Paulo: Elsevier. p. 1 a 217. 2015.

WARE, W. A., Doenças do Sistema Cardiovascular. In: NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guilherme. **Manual de Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 95-103, 2006.

WEBSTER, N.; ADAMS, V.; DENNIS; R. The effect of manual lung inflation vs. Spontaneous inspiration on the cardiac silhouette in anesthetized dogs. **Veterinary Radiology Ultrasound**. v. 50, n. 172. 2009.

WESSELOWSKI, S.; BORGARELLI, M.; BELLO, N. M.; ABBOTT, J. Discrepancies in identification of left atrial enlargement using left atrial volume versus left atrial-to-aortic root ratio in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 28, p. 1527–1533. 2014.

WHITNEY, J.C. Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. **Journal Small Animal Practice**. v.15, p.511, 1974.