

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**CAROLINE DE OLIVEIRA SILVA ALMEIDA**

**DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DE VALVA MITRAL  
EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA**

**CAMPINAS**

**2020**

**CAROLINE DE OLIVEIRA SILVA ALMEIDA**

**DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DE VALVA MITRAL EM CÃES:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como exigência para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária na Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Mariana Santos Miranda.

**PUC-CAMPINAS**

**2020**

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana A Bracchi CRB 8/10221  
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

Almeida, Caroline de Oliveira Silva

Degeneração mixomatosa de valva mitral: revisão de literatura / Caroline de Oliveira Silva Almeida. - Campinas: PUC-Campinas, 2020.

50 f.: il.

Orientador: Mariana Santos Miranda.

TCC (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2020.

1. Degeneração. 2. Mitral. 3. Cães. I. Miranda, Mariana Santos. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Faculdade de Medicina Veterinária. III. Título.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

CAROLINE DE OLIVEIRA SILVA ALMEIDA

### DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DE VALVA MITRAL EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso  
aprovado como requisito para obtenção do  
grau de Bacharel no Curso de Graduação em  
Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina  
Veterinária, Pontifícia Universidade Católica  
de Campinas – PUC-Campinas, pela banca  
examinadora:

Professor(a)-Orientador(a): \_\_\_\_\_

**Prof. Dra. Mariana Santos Miranda**

Faculdade de Medicina Veterinária

PUC-Campinas

Membro: \_\_\_\_\_

**Profª Dra. Michele Andrade de Barros**

Faculdade de Medicina Veterinária

PUC-Campinas

Membro: \_\_\_\_\_

**Profª Dra. Marta Maria Círchia P. Luppi**

Faculdade de Medicina Veterinária

PUC-Campinas

Campinas

2020

À minha mãe e irmã por todo apoio e amor, que possibilitaram a realização deste trabalho;

Aos meus cães e gatos, principalmente ao Snow, motivo da escolha do tema deste trabalho, pelo amor incondicional, companhia, incentivo e ensinamentos diários.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dra. Mariana Santos Miranda, por toda dedicação, ensinamentos e apoio;

À Prof<sup>a</sup> Dra. Michele Andrade de Barros, pela ajuda na escolha do tema deste trabalho;

A todos os demais professores que fizeram parte da minha trajetória acadêmica até o presente momento pelo ensejo à minha formação, realização de um sonho;

Aos animais por mim assistidos no Hospital Veterinário da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, bem como aqueles que doaram suas vidas em prol do meu aprendizado nas aulas de anatomia, afecção e técnica cirúrgica;

Às minhas colegas e amigas por tornarem a minha vida acadêmica e pessoal mais fácil.

## RESUMO

A degeneração mixomatosa de valva mitral é uma afecção que acomete seres humanos e outros animais, majoritariamente os cães de pequeno porte, raça definida, machos e idosos. Como se trata de uma das principais cardiopatias que afeta esses canídeos, objetivou-se compilar as informações mais relevantes e recentes na literatura sobre este tema, o que foi feito utilizando bases de dados e livros. Embora a etiologia não tenha sido totalmente esclarecida até o momento da conclusão deste trabalho, há evidências científicas que corroboram a correlação entre a ativação de mecanismos de proliferação celular cardíaco da fase embrionária, caracterizada por estímulos proliferativos promovidos pela serotonina e o Fator de Necrose Tumoral Beta de modo a modular a matriz extracelular das valvas, tecido em que ocorre deposição de proteoglicanos e glicosaminoglicanos na camada esponjosa e desorganização do colágeno na camada fibrosa, resultando na aposição incompleta dos folhetos valvares e conseqüente refluxo sanguíneo para o interior do átrio esquerdo, de forma que o volume de sangue excedente nesta câmara promova hipertrofia excêntrica e alterações hemodinâmicas posteriores, como o edema e hipertensão arterial pulmonares. Diversos acontecimentos complexos são acarretados pelas alterações geradas na regurgitação mitral, e todos levam à progressão da afecção, cujo diagnóstico pode ser realizado por meio da anamnese, exame físico, de imagem, bioquímicos e eletrocardiograma. A partir destes e dos sinais clínicos, podemos estadiar a doença e avaliar as opções terapêuticas para então conduzir o tratamento da forma adequada. Por se tratar de uma desordem de caráter crônico que resulta em modificações na conformação estrutural de componentes cardíacos, o tratamento clínico não é curativo. Sendo assim, diversos fármacos podem ser administrados com o objetivo de inibir os mecanismos compensatórios deletérios ao organismo do indivíduo como forma de promover maior expectativa e qualidade de vida. O tratamento cirúrgico pode ser realizado utilizando diferentes técnicas, mas são encontrados diversos impedimentos para a realização na rotina em Medicina Veterinária.

**Palavras-chave:** degeneração, mitral, cães, cardiopatia.

## ABSTRACT

Myxomatous mitral valve degeneration is a pathology that affects humans and other animals, mostly small-breed, males and elderly. As it is one of the main cardiopathy that affect these canids, the objective was to compile the most relevant and recent information in the literature on this topic, which was done using databases and books. Although the etiology was not be determined until the conclusion of this work, there is scientific evidence that corroborates the correlation between the activation of cardiac cell proliferation mechanisms in the embryonic phase, characterized by proliferative stimuli promoted by serotonin and the Tumor Necrosis Factor Beta in order to modulate the extracellular matrix of the valves, tissue where deposition of proteoglycans and glycosaminoglycans occurs in the spongy layer and collagen disorganization in the fibrous layer, causing incomplete apposition of the valve leaflets and consequent flow reversal into the left atrium that the excess blood volume in this promotes eccentric hypertrophy and subsequent hemodynamic changes, such as pulmonary edema and arterial hypertension. Many complex events are caused by the changes generated by mitral regurgitation, and all lead to the progression of the pathology, the diagnosis of which can be made through anamnesis, physical examination, imaging, biochemicals and electrocardiogram. Based on these and clinical signs, we can stage the disease and evaluate therapeutic options to conduct the treatment properly. Because it is a chronic disorder that results from changes in the structural conformation of cardiac components, clinical treatment is not curative. Therefore, several drugs can be administered in order to inhibit the harmful compensatory mechanisms to the individual's organism as a way to promote greater life expectancy and quality. Surgical treatment can be performed using different techniques, but found several impediments to the performance of this type of procedure in the routine in Veterinary Medicine.

**Keywords:** degeneration, mitral, dogs, cardiopathy.



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Um dos 4 critérios que identificam o estágio B2 em cães é o volume ventricular normalizado pelo peso, identificados abaixo .....	28
---	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Artigos publicados na PUBMED obtidos pela busca dos termos “myxomatous mitral valve disease” .....	12
Figura 2 - Desenvolvimento da valva mitral .....	18
Figura 3 - Circulação linfática.....	21
Figura 4 - Fatores que determinam a pressão arterial. ....	23
Figura 5 - Método VHS de mensuração cardíaca.....	36

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2 ORGANIZAÇÃO DOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E LINFÁTICO</b>	<b>14</b>
<b>3 FISIOLOGIA</b>	<b>20</b>
3.1 ELETROFISIOLOGIA DO CORAÇÃO	21
3.2. REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	22
<b>4 DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DE VALVA MITRAL</b>	<b>26</b>
4.1 ESTADIAMENTO	28
<b>5 FISIOPATOLOGIA</b>	<b>30</b>
<b>6 DIAGNÓSTICO</b>	<b>34</b>
6.1 EXAMES DE IMAGEM	35
6.2 BIOQUÍMICOS	38
6.3 ELETROCARDIOGRAMA E PRESSÃO ARTERIAL	39
<b>7 TRATAMENTO</b>	<b>40</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>43</b>

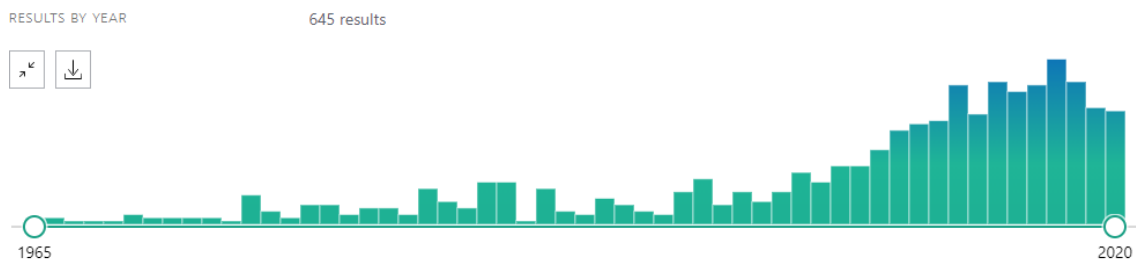


## 1 INTRODUÇÃO

A Degeneração Mixomatosa de Valva Mitral (DMVM) é uma das cardiopatias mais importantes na medicina veterinária de pequenos animais, visto que acomete um grande número de cães, com maior ocorrência entre os de raça pequena, machos e idosos. Entretanto, não é uma afecção exclusiva desses animais, acometendo outras espécies, como a humana, o que a torna o tema desta monografia ainda mais relevante do ponto de vista social.

Assim, diversos estudos foram realizados nos anos que antecederam este trabalho, fato comprovado pela análise do número de artigos publicados nos últimos períodos pela base de dados PUBMED, a partir da busca pelos termos “*myxomatous mitral valve disease*”, demonstrados pelo Figura 1 abaixo, na qual notamos a publicação de 34 artigos até o mês de agosto no ano da apresentação deste trabalho, totalizando 244 publicações nos últimos 5 anos.

**Figura 1** – Artigos publicados na PUBMED obtidos pela busca dos termos “*myxomatous mitral valve disease*”.



**Fonte:** Pubmed

Ademais, outro fator de grande destaque foi a correlação entre eventos da embriologia com o desenvolvimento da degeneração de mitral e outras descobertas obtidas de pesquisas conduzidas principalmente em cães como modelo experimental para a medicina humana, o que se deve à intrínseca correlação da fisiopatologia da doença em humanos e esses animais. Assim, a partir da determinação da etiologia, espera-se que futuramente se consiga impedir o desenvolvimento da enfermidade, visto que esta possui caráter crônico e progressivo, sendo a correção cirúrgica necessária para maior sobrevida tanto em humanos quanto em cães, procedimento este que na veterinária ainda é pouco praticado, resultando em pior prognóstico ao longo dos períodos de evolução.

Assim, dada a relevância do tema e a publicação de um novo guia de estadiamento, diagnóstico e tratamento da DMVM, buscou-se revisar os principais conteúdos da afecção em questão realizando pesquisas em diferentes obras literárias e bases de dados importantes, como a *National Center Biotechnology Information*, SciELO, *ScienceDirect* e *Wiley Online Library*, visando a aquisição de artigos científicos preferencialmente publicados nos últimos dez anos.

## 2 ORGANIZAÇÃO DOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E LINFÁTICO

Durante o desenvolvimento do cão, assim como de outros mamíferos, as necessidades metabólicas deixam de ser supridas pelo processo de difusão, o que torna necessário o desenvolvimento de um sistema circulatório para realização das trocas de metabólitos, oxigênio e nutrientes, de forma que este seja o segundo sistema desenvolvido e o primeiro a se tornar funcional no período da terceira semana de vida. (AIRD; DVORAK; MONAHAN-EARLEY, 2013; HYTTEL; SINOWATZ; VEJLSTED, 2012).

Com isso, para a organização estrutural dos elementos do sistema circulatório, inicialmente o embrião passa pelas fases de mórula, blástula e gástrula. Esta última é marcada pelo surgimento da linha primitiva, que delimita os eixos embrionários e atua como ponto de partida da migração celular responsável pela formação do mesoderma, posteriormente diferenciado em intra e extra embrionários. O mesoderma, se diferencia em mesoderma paraxial, intermediário, lateral e cardiogênico, e estes dois últimos os formam, respectivamente, os vasos sanguíneos e o coração (SCHOENWOLF et al., 2016).

Para o desenvolvimento cardíaco, ocorre evolução dos tecidos primordiais seguidos dos processos de dobramento, originando o tubo cardíaco, constituído por um endotélio simples, posteriormente associado ao mesoderma para formação do miocárdio e epicárdio, envolto na cavidade pericárdica e suspenso pelos mesocárdios ventral e dorsal (HYTTEL; SINOWATZ; VEJLSTED, 2012).

Esse tubo, sofre dilatações verticais, posteriormente denominadas seios venoso, átrio, ventrículo, bulbo arterioso e tronco arterioso. A porção trabeculada do ventrículo origina o ventrículo esquerdo, e a porção trabeculada do bulbo arterioso, o ventrículo direito; já o átrio e os seios venosos são incorporados à cavidade, ocorrendo a formação da aurícula direita e incorporação e abertura da veia pulmonar, a qual se divide nas quatro. O tronco arterioso forma continuidade com os arcos aórticos, e posteriormente ocorre a septação dos átrios e ventrículos, acarretando a formação de um resquício embrionário denominado forame oval (DYCE, 2010)

Após a septação e outros processos de dobramento ou *loop*, ocorre o desenvolvimento de trabéculas miocárdicas, que contribuem para a contração

cardíaca, aumentando a área de superfície interna do miocárdio, facilitando as trocas de nutrientes, gasosas e metabólicas (SCHOENWOLF et al., 2016).

Embora não esteja totalmente esclarecida a origem das valvas, acredita-se que a mitral e tricúspide, localizadas respectivamente no átrio esquerdo e direito, são originadas dos coxins endocárdicos, formados a partir da transformação das células endocárdicas em mesenquimais, que posteriormente se proliferam e, em associação com a erosão e remodelamento miocárdico, originam as estruturas valvares (CHESTER, 2012; SCHOENWOLF et al., 2016).

As semilunares se originam do epicárdio e do endocárdio por uma sobreposição de tecidos, com uma morfologia diferente e localização na artéria tronco-pulmonar e aorta (SCHOENWOLF et al., 2016).

Todo este sistema funciona graças à presença dos cardiomiócitos originados do tubo cardíaco e posteriormente do endocárdio. Inicialmente, os batimentos são assincrônicos, mas em condições fisiológicas, passam a funcionar em um ritmo sinusal após o desenvolvimento do sistema de condução elétrica do coração (CHRISTOFFELS; WEERD, 2016; SCHOENWOLF et al., 2016).

Com relação a embriologia do sistema vascular, sabe-se que o sistema de veias primitivas, como as cardinais comuns, cardinais posteriores, vitelinas e umbilicais são originadas a partir de ilhotas sanguíneas localizadas adjacentes à área cardiogênica, cujas células passam de hemangioblastos para angioblastos e por fim, forma duas regiões, interna e externa. A primeira é modificada a células sanguíneas primitivas e a segunda a tecido endotelial dos vasos (SWIFT; WEINSTEIN, 2009; HYTTEL; SINOWATZ; VEJLSTED, 2012).

Na área cardiogênica, também há angioblastos, os quais formam as duas aortas dorsais, que sofrem um processo de dobramento em 180° e recebe nomenclatura de aorta ventral. A comunicação entre ambas é feita pelos arcos aórticos, e o circuito arterial é unido sistema venoso para garantir a circulação (HYTTEL; SINOWATZ; VEJLSTED, 2012).

Exclusivamente das veias, originam-se as células endoteliais linfáticas, a partir de um processo de brotamento que, em seguida, formam sacos, responsáveis por dar origem aos vasos linfáticos, bem como à anastomose que origina o ducto torácico (SRINIVASAN, 2007).



## 2.1. CORAÇÃO E VASOS SANGUÍNEOS

O coração de um cão maturo se localiza no mediastino entre a terceira e sexta costelas, com 60% do seu tamanho voltado para o lado esquerdo da cavidade em um ângulo de 45° com o esterno, o que permite maior contato com a parede torácica esquerda, bem como sons cardíacos mais pronunciados. A morfologia e peso dependem da raça, já que existem diversos tamanhos e formatos de tórax, e do condicionamento físico, pois em animais atléticos pode ocorrer hipertrofia do miocárdio (DYCE, 2010).

De forma geral, há correspondência de 0,7% do peso vivo do animal. As câmaras cardíacas direitas são posicionadas cranialmente, e as esquerdas caudalmente com a base, formada pelos átrios, voltada craniodorsalmente e o ápice, formado pelo ventrículo esquerdo, próximo ao esterno e fixado ao mesmo pelo ligamento esterno pericárdico e ao diafragma pelo ligamento frenicopericárdico. Cada átrio possui uma aurícula, que recebe o sangue da pequena circulação e auxilia nas contrações cardíacas (DYCE, 2010).

Os vasos sanguíneos cujo fluxo se direciona para o coração são chamados de veias e comumente possuem baixa pressão e os que seguem para o corpo são denominados artérias e apresentam alta pressão para fornecer aporte sanguíneo a longas distâncias (KLEIN, 2014).

Desembocam no coração a veia cava cranial, responsável por drenar o sangue venoso da veia ázigos e demais veias que participam da irrigação da cabeça e pescoço; veia cava caudal, responsável por drenar o sangue venoso da cavidade abdominal e pelve; quatro veias pulmonares, que trazem o sangue oxigenado ao coração; artéria troncopulmonar, que envia o sangue recebido do corpo no ventrículo direito aos pulmões; artéria aorta, com abertura no ventrículo esquerdo para enviar o sangue para todo o corpo e de onde se originam as artérias coronárias esquerda e direita, que nutrem o coração (DYCE, 2010; GAL; MILLER; VLEET, 2013).

Todos os vasos sanguíneos são constituídos por uma túnica íntima, formada por endotélio sobre tecido conjuntivo frouxo e responsável por nutrir a média; lâmina elástica interna, abundante nas artérias e escassa nas veias; túnica média, formada por células musculares lisas que conferem a capacidade de vasoconstricção e

vasodilatação a partir dos estímulos deflagrados por um sistema nervoso; túnica adventícia, formada por fibras elásticas de colágeno onde se localizam vasos que nutrem esses vasos, *vasa vasorum*, e nervos, *nervi vasorum* (PLENDL et al., 2012).

Na artéria aorta, há uma ramificação que origina a artéria carótida interna, que abriga em seu interior o seio carotídeo contendo mecanorreceptores capazes de promover bradicardia reflexa. Correlacionado a ele, há o corpo carotídeo, responsável por regular a frequência cardíaca e respiratória em determinadas condições (PLENDL et al., 2012).

A artéria coronária esquerda emerge da aorta entre a aurícula do átrio esquerdo e a tronco pulmonar até o sulco coronário, onde se divide em ramo interventricular esquerdo ou paraconal, que segue para o ápice cardíaco, e circunflexo, que segue para a região caudal e desemboca no ramo interventricular direito ou subsinuoso (DYCE, 2010).

A artéria coronária direita, emerge entre a aurícula do átrio direito e a artéria tronco pulmonar, atingindo o sulco coronário e posteriormente o sinuoso. O conjunto das coronárias apresenta o retorno venoso ao coração pela veia cardíaca magna, desembocando no átrio direito pelo seio coronário (DYCE, 2010).

Os tecidos cardíacos são denominados do mais externo para o mais interno de pericárdio, epicárdio ou pericárdio visceral, miocárdio e endocárdio. Todos são estruturados em um esqueleto cardíaco, compostos de tecido conjuntivo denso não modelado, cujos componentes são o anel fibroso localizado na base das valvas aórtica, pulmonares e atrioventriculares, triângulo fibroso, que preenche as valvas aórtica e atrioventriculares e a parte fibrosa no septo atrioventricular rica em colágeno (PLENDL et al., 2012).

O epicárdio fibroso é a membrana mais externa do coração, correlacionado com os ligamentos responsáveis por estabilizar o coração na cavidade torácica, bem como impedir grandes distensões a longo prazo. Ele é constituído por um epitélio simples pavimentoso, repousado sob tecido conjuntivo frouxo rico em adipócitos, principalmente entre os vasos coronarianos, e fibras elásticas, constituem uma proteção para os vasos sanguíneos e nervos adjacentes (PLENDL et al., 2012).

O epicárdio seroso parietal está em contato com a cavidade pericárdica, cujo conteúdo é um líquido responsável por evitar atrito durante os batimentos cardíacos,

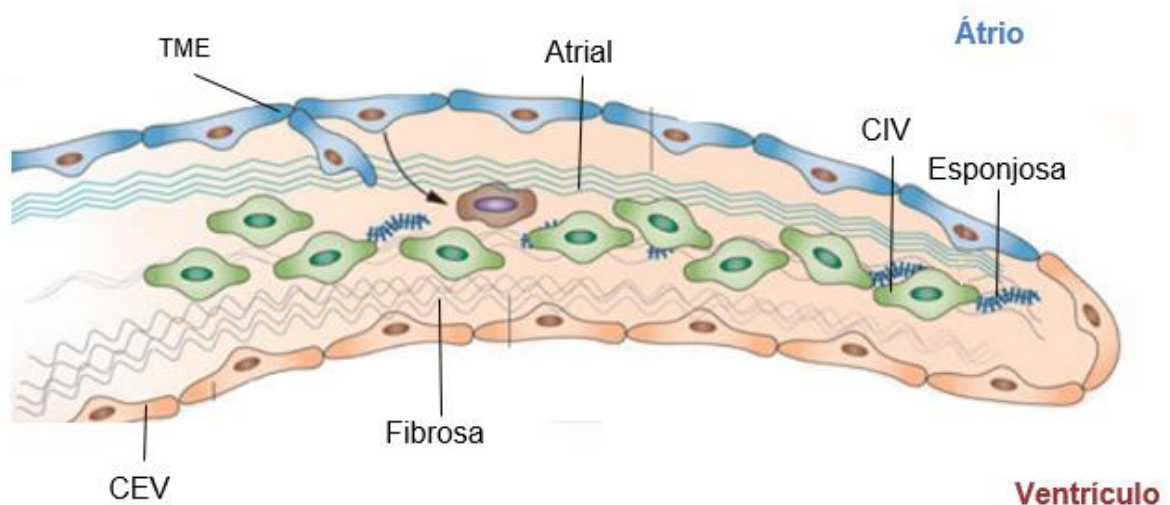
a qual é revestida internamente pelo pericárdio visceral está em contato com o miocárdio, constituído por feixes de células musculares cardíacas, diversas fibras nervosas, tecido conjuntivo, vasos linfáticos e sanguíneos (PLENDL et al., 2012; GAL; MILLER; VLEET, 2013).

Neste tecido, estão presentes grânulos atriais contendo peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e fibras musculares cardíacas constituintes dos miócitos, cuja junção termino-terminal apresenta discos intercalados responsáveis por promover a passagem de estímulos elétricos de uma célula a outra e, assim a contração muscular de todo o miocárdio (PLENDL et al., 2012).

A camada mais interna é denominada endocárdio e é constituída por um endotélio que repousa em um tecido conjuntivo frouxo, células musculares, vasos, nervos e ramos do sistema de condução (PLENDL et al., 2012).

A partir do endocárdio, origina-se as valvas atrioventriculares, constituídas por quatro regiões, de dorsal para ventral: atrial, revestida por endotélio e rica em fibras elásticas e colágenas; esponjosa, constituída por proteoglicanos, glicosaminoglicanos e fibras colágenas; fibrosa, camada densa com tecido colágeno abundante organizada no anel fibroso; ventricular, semelhante à atrial. A estruturação geral está representada na Figura 2 (FOX, 2012; PLENDL et al., 2012).

**Figura 2 - Desenvolvimento da valva mitral**



CEV – Células endocárdicas valvares

CIV – Células intersticiais valvares

## TME – Transição endotelial para mesenquimal

Fonte: adaptado de: AIKAWA (2015).

As células denominadas de células endocárdicas valvares (CEV), são responsáveis por originar as células intersticiais valvares (CIV), responsável por determinar a matriz extracelular (MEC) presente no tecido valvas atrioventriculares (AIKAWA, 2015).

### 3 FISILOGIA

A função primordial do sistema cardiovascular é o transporte de substâncias com o objetivo de nutrir, oxigenar e remover metabólitos das células por meio do líquido intersticial a fim de promover homeostasia (KLEIN, 2014).

Isso ocorre a partir de duas circulações sanguíneas, classificada em circulação pulmonar e sistêmica. O sangue entra no coração pelo átrio direito pelas veias cavas, passa pela valva tricúspide e se direciona para o ventrículo direito, onde adentra a artéria troncopulmonar ao passar pela valva pulmonar e se direcionar para os pulmões, ramificando-se em duas artérias pulmonares direcionadas para os hilos pulmonares (DYCE, 2010; GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015).

Após a oxigenação sanguínea nos alvéolos, o sangue retorna ao coração por quatro veias pulmonares e adentra ao átrio esquerdo, seguindo para a valva mitral e ventrículo esquerdo, estrutura responsável por bombear o sangue até a artéria aorta ao passar pela valva aórtica e seguir para o todos os tecidos do corpo (DYCE, 2010).

As artérias se ramificam até capilares que podem apresentar diferentes porosidades de acordo com o tecido, sendo menor no sistema nervoso e maior no tecido hepático, e ocorre majoritariamente difusão de substâncias do plasma para o meio extracelular e vice versa (KLEIN, 2014).

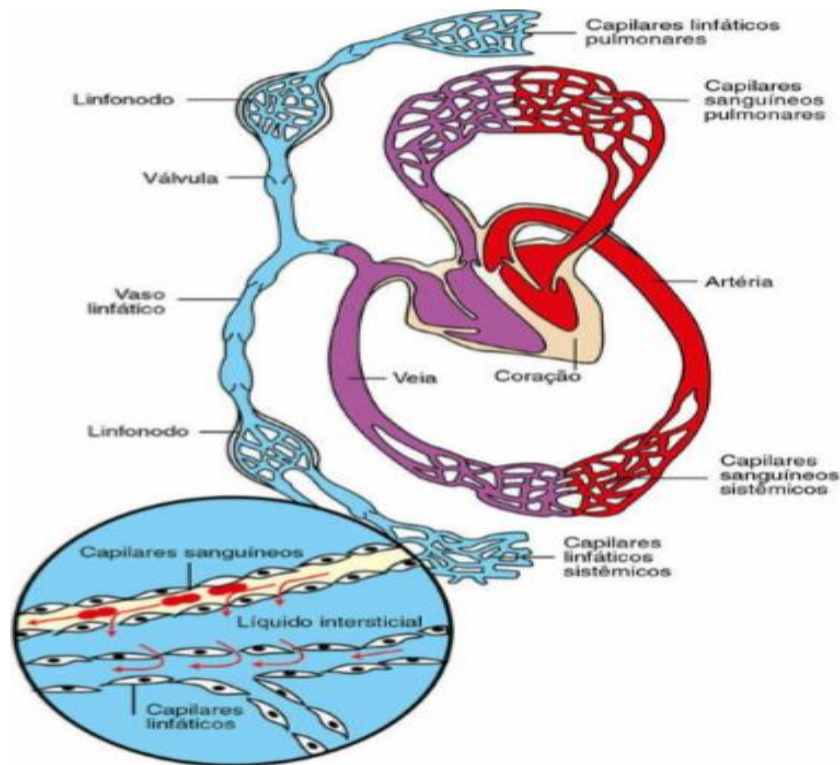
Durante o processo de passagem do sangue pelas valvas, ocorre uma interrupção abrupta pelo fechamento das valvas atrioventriculares, que determinam a primeira bulha cardíaca, e pelas valvas aórtica e pulmonar, que determina a segunda bulha cardíaca (KLEIN, 2014).

As trocas são determinadas pelas forças de Starling, a qual estabelece correlação entre o incremento da pressão capilar, determinada pela resistência arteriolar, isto é, quanto mais dilatados os vasos, maior a pressão e, conseqüentemente, maior será a passagem de conteúdo para o líquido intersticial. Como esse processo é osmótico, a quantidade de proteínas nos vasos também influi na quantidade de plasma que será filtrado, dado que a concentração no espaço extracelular poderá ser maior que a dos vasos (KLEIN, 2014; GAL; MILLER; VLEET, 2013)

Todo o conteúdo presente entre as células é drenado pelo sistema linfático e direcionado ao tórax por meio do ducto torácico, abrindo-se nas veias subclávias e

retornando à circulação sanguínea conforme Figura 3. Como os capilares pulmonares são mais permeáveis, resultando em maior pressão oncótica do líquido intersticial, de forma a favorecer a formação de edema neste tecido (KLEIN, 2014).

**Figura 3 - Circulação linfática**



Fonte: KLEIN (2014, p.)

### 3.1 ELETROFISIOLOGIA DO CORAÇÃO

O coração, diferentemente dos demais órgãos, apresenta contratilidade que independe das inervações simpática e parassimpática, sendo estas necessárias apenas para modular a frequência com que as contrações ocorrem (KLEIN, 2014).

Para tanto, um sistema de condução gera estímulos a partir de uma célula marca-passo, definidas como aquela que gera o potencial de ação primeiro. Fisiologicamente, esta célula é denominada nó sino-atrial e o estímulo gerado pela mesma se propaga por todo o átrio até alcançar o nó átrio-ventricular, cujo impulso é gerado de forma mais lenta, com uma pequena pausa responsável por promover o enchimento dos ventrículos (MILLER; VLEET, 2013; KLEIN, 2014; GAL; BOND et al. 2016).

Esse estímulo, se propaga pelos ramos direito e esquerdo do feixe de *His*, seguindo pelas fibras de Purkinge e promovendo a contração dos ventrículos. Em decorrência do isolamento elétrico proveniente do esqueleto cardíaco, o impulso segue o mesmo caminho em condições fisiológicas (KLEIN, 2014; BOND et al. 2016).

A despolarização e contração dos átrios, em um eletrocardiograma, é representada pela onda “P”, a dos ventrículos pelo complexo “QRS” e a repolarização destes é marcada pela onda “T”. (KLEIN, 2014; GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015).

Quanto à frequência com que os batimentos ocorrem, em cães grandes os valores de referência variam de 60-140 batimentos por minuto (BPM) 60-180 BPM em pequenos e até 200 BPM em filhotes (ETTINGER; FELDMAN, 2016).

### 3.2 REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial pode ser definida como a tensão nas artérias dada pelo bombeamento cardíaco. Em condições fisiológicas, a menor medida da pressão é denominada de diastólica (PAD), sendo caracterizada pela pressão exercida nas artérias no período de diástole ventricular; já a maior medida é denominada de sistólica (PAS), definida como a pressão exercida durante o período de sístole ventricular (KLEIN, 2014).

Uma medida entre essas duas pressões é denominada de pressão arterial média (PAM), e seu valor é de 100mmHg. Os valores fisiológicos da PAS e da PAD são, respectivamente 120mmHg (milímetros de mercúrio) e 80mmHg. A situação de hipertensão ocorre quando PAS é maior que 140mmHg, e a de hipotensão quando PAD é menor que 80mmHg ou PAM é menor que 60mmHg (KLEIN, 2014; LITTMAN, 2016; ACIERNO et al., 2018).

A tensão na aorta é diretamente dependente do débito cardíaco, volume de sangue ejetado por minuto, caracterizado como o produto do volume sistólico ou quantidade de sangue ejetado do ventrículo esquerdo por minuto, multiplicado pela frequência cardíaca, que determina o número de contrações cardíacas por minuto (MORAIS, 2016).

O volume sistólico depende de fatores como pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca. A primeira é definida como tensão nos ventrículos no final da

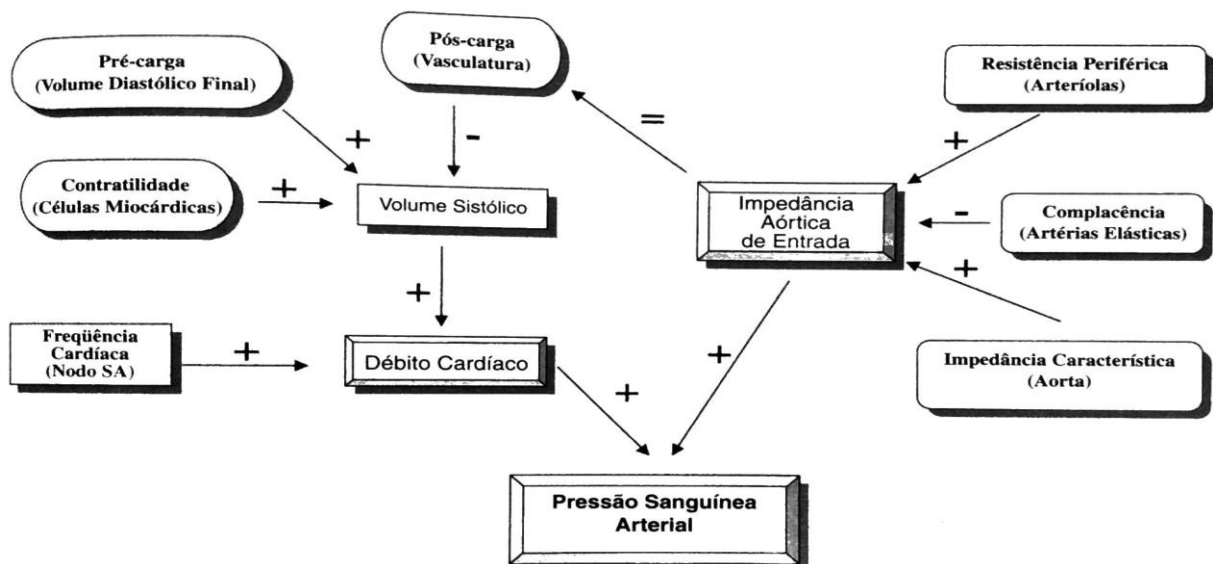
diástole, e a pós-carga como a pressão exercida no ventrículo esquerdo na sístole (KLEIN, 2014; MORAIS, 2016).

É importante salientar que a pré-carga está correlacionada com o retorno venoso, bem como o volume de sangue total nos compartimentos vasculares. Já a pós-carga está correlacionada com a resistência vascular periférica (RVP), determinada por processos de vasodilatação e vasoconstrição de artérias musculares e arteríolas, complacência vascular e impedância característica da aorta (MORAIS, 2016).

A RVP explica a razão do ventrículo esquerdo não receber aporte sanguíneo durante a diástole, pois devido à contração muscular, ocorre redução do lúmen da coronária esquerda, de forma a reduzir o fluxo sanguíneo, enquanto na sístole o vaso não está pressionado e, portanto, o sangue flui com maior facilidade (KLEIN, 2014).

A correlação de todas as variáveis supracitadas para determinação da pressão arterial está elucidada conforme Figura 4.

**Figura 4 - Fatores que determinam a pressão arterial.**



Fonte: MORAIS (2016, v. 1, p. 733)

O controle da pressão arterial se dá por meio de mecanismos neuroendócrinos, que envolve o sistema nervoso simpático e parassimpático, barorreceptores, quimiorreceptores, receptores de volume atriais e sistema renina-angiotensina-aldosterona (KLEIN, 2014)



A ativação da via simpática promove liberação de epinefrina e norepinefrina pelas adrenais, e esses neurotransmissores atuam nos receptores simpáticos alfa e beta adrenérgicos a fim de promover vasoconstrição de forma a aumentar força e a frequência de contração cardíaca e diminuir a interferência do sistema nervoso parassimpático, estimular o centro regulador da sede no hipotálamo e a liberação de ADH pela hipófise, retenção de sódio e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona rins (KLEIN, 2014; GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015; SHENG; ZHU, 2018).

Com relação à ativação da via parassimpática, o SNC responde promovendo a liberação de acetilcolina, que atua nos receptores muscarínicos M2, que por sua vez atuam de forma indireta nos ventrículos ao inibir a ação da norepinefrina nos terminais simpáticos, e direta nos átrios, reduzindo assim a frequência cardíaca e a força de contração. Nos vasos sanguíneos, ocorre a ativação dos receptores muscarínicos M3, promovendo vasoconstrição com conseqüente liberação de óxido nítrico, que por sua vez apresenta maiores efeitos sobre os vasos, provocando vasodilatação intensa (KLEIN, 2014; GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015).

Os barorreceptores são responsáveis pela detecção de alterações de pressão a partir da distensão do seio carotídeo, arco aórtico, veias e artérias pulmonares e arteríolas aferentes renais, entre outros vasos sanguíneos. Quando a pressão aumenta, ocorre estímulo eferente no sistema nervoso central (SNC) para estimulação simpática, e quando a pressão diminui ocorre estimulação parassimpática (KLEIN, 2014).

Nos seios carotídeos e no arco aórtico há, ainda, quimiorreceptores capazes de detectar níveis de hidrogênio, dióxido de carbono e oxigênio presentes no sangue (MOREIRA et al., 2011)

Os receptores de volume atriais atuam em associação com os barorreceptores localizados nas veias pulmonares, e tem por função perceber o volume de sangue presente nos átrios, e compensam déficits da mesma forma que os barorreceptores ao estimular o sistema nervoso simpático (KLEIN, 2014)

Com relação ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, a ativação pode ocorrer em resposta à redução da pressão das arteríolas aferentes, que tem por resultado a estimulação das células justaglomerulares para secreção de renina,

responsável por atuar como enzima na conversão do angiotensinogênio (produzido pelas células hepáticas) em angiotensina I, cuja enzima conversora de angiotensina (ECA), produzida nos pulmões, atua para formação de angiotensina II (PLEND, 2012; KLEIN, 2014).

A angiotensina II tem por função incrementar a reabsorção de sódio nos túbulos renais e no ducto coletor, estimular a liberação de vasopressina pela hipófise e de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, que aumenta a reabsorção de sódio, excreção de potássio (ativação da Na, K - ATPase) e retenção de água (KLEIN, 2014).

#### 4 DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA DE VALVA MITRAL

As doenças cardíacas representam 10% dos atendimentos primários, sendo 75% delas compatíveis com a degeneração mixomatosa de valva mitral, também denominada endocardiose valvular (ATKINS et al., 2019)

Um estudo realizado na Inglaterra por Boswood et al. (2015)<sup>a</sup>, baseado em dados obtidos de 97 clínicas a respeito de 111.967 cães com mais de um ano de idade, dentre os quais 405 apresentaram diagnóstico de DMVM, concluiu que houve maior prevalência da doença em machos, bem como nas seguintes raças: Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), King Charles Spaniel, Whippet, Poodle, Yorkshire Terrier, Shih Tzu, Chihuahua, Miniature Schnauzer, Dachshund, Border Collie, Lhasa Apso e Cocker Spaniel, West Highland White Terrier e Jack Russell Terrier.

O fator de predisposição no estudo foi determinado pelo fator Odds ratio (OR), que determina a relação entre os casos expostos ao risco doentes e os hígidos, sendo assim um fator menor que 1 significa que o animal possui mais chances de não ter a afecção, portanto citamos aqui apenas as raças que apresentaram OR maior que 1 (SZUMILAS, 2010).

Ainda sobre o estudo conduzido na Inglaterra, determinou-se que 78,02% das raças possuíam menos de 20kg, e a idade média dos indivíduos acometidos foi entre 8 e 13 anos, sendo os valores de OR diretamente proporcionais ao envelhecimento.

Em outro levantamento epidemiológico conduzido por Chamas, Costa e Saldanha (2011), 97,4% dos animais com a afecção apresentavam peso inferior ou igual a 20kg, e a média da idade dos cães participantes foi de 11,6 anos, com maior prevalência da DMVM nos machos em detrimento das fêmeas. As raças com distribuição representando mais de 5% da população avaliada foram: Poodle, cães sem definição racial, Pinscher, Cocker Spaniel, Dachshund, Lhasa Apso, Maltês, Pastor Alemão, Fox Paulistinha, Pequinês, Pointer, Sheepdog e Yorkshire.

Dessa forma, ambos os estudos foram úteis na reafirmação da epidemiologia dessa afecção, dadas por outras pesquisas, que de forma geral apresentam os cães da raça (CKCS) como os mais afetados, tendo prevalência de 9% em animais com menos de um ano de idade, 56% em animais com idade entre 4 a 9 anos, e de 100% com 10 anos ou mais (BEARDOW; BUCHANAN, 1993; ACVIM Fact Sheet, 2014).

Entretanto, apesar dos indivíduos mais pesados não serem tão acometidos como os de raças pequenas, de acordo com Borgarelli (2004), em uma análise de 58 pastores alemães e 49 cães com menos de 15kg, os animais com maior peso apresentaram maior predisposição a determinadas arritmias, o que acarreta em pior prognóstico.

Uma das explicações para o acometimento de raças com tamanho menor em detrimento das grandes e gigantes poderia ser a relação dos genes que determinam o porte do animal, compartilhado entre elas. Junto desses genes, podem estar presentes os chamados genes ligados que podem estar correlacionados com o desenvolvimento da afecção citada, visto que estão envolvidos no desenvolvimento cardíaco (KILROY-GLYNN; PARKER, 2012).

Fatores genéticos foram correlacionados com a doença em um estudo conduzido por Fredholm; Olsen; Pedersen (1999), ao se associar a gravidade da doença dos pais semelhante à apresentada pela prole, bem como o desenvolvimento da doença por 50% dos cães avaliados. Essa pesquisa também demonstrou que não houve correlação entre a degeneração mixomatosa de valva mitral (DMVM) e as dimensões do tórax, o que foi proposto como uma explicação para o desenvolvimento da doença em questão em animais com peso diminuto (KILROY-GLYNN; PARKER, 2012).

Buscou-se correlacionar a genética com o desenvolvimento de DMVM utilizando cães da raça CKCS em uma análise conduzida por Cirera et al. (2011), avaliou a presença de dois *locus* genéticos, os quais podem estar correlacionados com o desenvolvimento da degeneração.

Entretanto, até o período desta monografia, não foram estabelecidos quais genes estão diretamente envolvidos, apenas que possivelmente se trata de uma alteração hereditária e distúrbios na produção e metabolização de serotonina ou modificações nos receptores desta substância de forma conjunta à alteração da expressão de TNF – Beta (CASTILLERO et al.,2020; ADIN, D. et al, 2018; LEVY; OYAMA, 2010).

#### 4.1 ESTADIAMENTO

No ano de 2019 foi publicado um novo *guideline* para o estadiamento da DMVM pelo Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM), que possui maior acurácia ao associar os achados clínicos com as alterações morfológicas, visando adotar a conduta ideal para cada estágio (ATKINS et al., 2019).

Os estágios da doença são divididos em A, B1, B2, C e D. Para que o animal se enquadre no primeiro, deverá apresentar predisposição genética elevada à doença, como é o caso das raças Cavalier King Charles Spaniel (ATKINS et al., 2019).

Para se enquadrar no estágio B, o animal deve ser assintomático, apresentar sopro cardíaco em foco de mitral e sinais estruturais de degeneração valvar ao exame ecocardiográfico. Quando houver ausência de repercussão hemodinâmica, ou seja, medida do ventrículo esquerdo normalizado pelo peso dentro dos parâmetros normais, expressas na tabela 1, o animal deverá ser classificado como B1 (ATKINS et al., 2019).

**Tabela 1-** Um dos 4 critérios que identificam o estágio B2 em cães é o volume ventricular normalizado pelo peso, identificados abaixo

BW (kg)	LVIDD (cm)
1	1.7
2	2.1
3	2.4
4	2.6
5	2.7
6	2.9
7	3.0
8	3.1
9	3.2
10	3.3
11	3.4
12	3.5
13	3.6
14	3.7
15	3.8
16	3.8
17	3.9
18	4.0
19	4.0
20	4.1

**Fonte:** adaptado de ATKINS et. al (2019).

Quando houver repercussão hemodinâmica, as medidas para o ventrículo esquerdo estarão acima do ideal, portanto o animal será classificado como B2. Outros fatores determinantes para essa classificação são: relação entre aorta e átrio

esquerdo maior que 1,6; sopro em foco de mitral de intensidade 3 de 6; *vertebral heart size* (VHS) acima do normal de acordo com a raça, de modo geral, acima de 10,5 (ATKINS et al., 2019)

Para classificação em estágio C, o animal precisa apresentar todas as alterações vistas em B2 associadas a um quadro de insuficiência cardíaca, ou seja, incapacidade do coração em bombear volume de sangue adequado capaz de atender todas as demandas metabólicas em condições fisiológicas. Nesta classificação, o indivíduo apresenta sintomatologia e ainda não é refratário às medicações usuais indicados para a comorbidade em questão (ATKINS et al., 2019)

A presença das alterações vistas em C correlacionadas com a refratariedade aos tratamentos convencionais, o animal é classificado como D. Dessa forma, são necessárias doses acima das utilizadas em outros estágios para evitar colapso do sistema cardiovascular e pulmonar (ATKINS et al., 2019).

## 5 FISIOPATOLOGIA

O modo como ocorre a DMVM ainda não está totalmente esclarecido, tanto na medicina humana quanto na veterinária. Entretanto, nos últimos anos, correlacionou-se positivamente alterações na transformação sofridas durante a embriogênese cardíaca com a causa da doença no indivíduo adulto como consequência de fatores genéticos, mecânicos ou sistêmicos (AIKAWA et al., 2019; BURCHELL; SCHOEMAN, 2014; CASTILLERO et al., 2020).

Assim, acredita-se que as células endoteliais valvares, a partir da ação da serotonina e TNF-Beta, citados anteriormente, sofram transição mesenquimal, ativando as células intersticiais, que por sua vez aumentam as quantidades de enzimas proteolíticas e mediadores inflamatórios (AIKAWA et al., 2001; BERGERO et al., 2019; CASTILLERO et al., 2020).

Um fator possível para o desencadeamento dessas alterações é a morfologia valvar alterada, como proposto por Abbott et al. (2018), ao avaliarem a conformação da valva mitral em cães da raça Cavalier King Charles Spaniels e notarem que estas apresentaram-se mais achatadas em alguns animais.

A partir dessas transformações, ocorre alteração da matriz extracelular do tecido valvar a partir da deposição de proteoglicanos e glicosaminoglicanos na camada esponjosa e desorganização das fibras colágenas na camada fibrosa dos folhetos valvares e nas cordoalhas tendíneas que caracteriza o tecido conjuntivo mixomatoso (AIKAWA et al., 2001; BUTCHER et al., 2012; FOX, 2012).

Como consequência, ocorre alterações mecânicas e regurgitação progressivas, dado o espessamento das cordoalhas tendíneas, as quais serão mais susceptíveis à ruptura em decorrência das alterações supracitadas que reduzirão a capacidade elástica, bem como dos folhetos valvares, cujo aspecto se torna nodular (BUTCHER et al. 2012; FOX, 2012; GAL; MILLER; VLEET, 2013).

Em decorrência das alterações sofridas, a valva mitral se torna incapaz de exercer sua função de modo fisiológico, de forma a permitir o refluxo sanguíneo para o átrio esquerdo, produzindo sopro sistólico e acarretando a formação de pontos de fibrose nesta câmara em decorrência das lesões em jato (GAL; MILLER; VLEET, 2013; KLEIN, 2014).

Com a evolução crônica da doença, ocorre então redução da matriz colágena e estiramento dos miócitos atriais esquerdos pela sobrecarga de volume, resultando em hipertrofia, que também acontece no ventrículo esquerdo, porém neste caso é uma consequência do aumento da pré-carga dada pelo acúmulo de fluido na câmara atrial (BOWLAND; DELL'ITALIA et al., 2008; HOLMES; WITZENBURG, 2018; MANGA; MCCUTCHEON, 2018).

O constante aumento excêntrico do coração promove liberação de citocinas inflamatórias, apoptose dos miócitos e formação de fibrose, comum em estágios terminais, bem como dilatação do anel mitral, orifício e volume regurgitantes e maior predisposição à ruptura de cordoalhas tendíneas (MANN; HASENFUS, 2018).

Não obstante, a dilatação promove maior consumo de oxigênio pelo miocárdio e desorganização estrutural dos sarcômeros, bem como redução da participação de cálcio na contração cardíaca, limitando a força de contração cardíaca (MANN; HASENFUS, 2018).

Assim, verifica-se crescente perda do DC, que tem por resultado a redução da perfusão tecidual, que leva à ativação dos mecanismos neuroendócrinos, a partir dos quais se obtém incremento da frequência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, HAP (hipertensão arterial pulmonar), pré e pós-cargas (MORAIS, 2016).

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, nessas condições, incrementa processo de remodelamento cardíaco e fibrose tecidual pela desestruturação do miocárdio, de forma a exigir maior trabalho do coração (AMES; ATKINS; PITT, 2018; BOOZ et al., 2018; MORAIS, 2016). Essas perdas teciduais predispõem a ocorrência de arritmias, visto que comprometem o sistema de condução (MORAIS, 2016).

As alterações nas câmaras esquerdas podem acarretar efeitos deletérios nas diretas, dada a intrínseca associação entre todas as estruturas do coração representada pelo compartilhamento de fibras musculares intersseptais e hemodinâmica (DAWSON et al., 2013).

Na DMVM, as forças de contração aplicadas pelo ventrículo esquerdo se modificam devido às alterações mecânicas e funcionais e impulsionam a contratilidade do VD a partir dessas fibras, de modo a ocasionar hipertrofia com consequente perda da função no mesmo (DAWSON et al., 2013).



De modo análogo, a função ventricular direita também pode ser prejudicada da mesma forma pelo aumento da pós-carga nesta porção em decorrência da HAP, secundária ao incremento da resistência vascular pulmonar dado pela incapacidade do átrio esquerdo em comportar todo o volume de sangue recebido das veias pulmonares (ABBOTT et al., 2020; DAWSON et al., 2013; KLEIN, 2014; STEPIEN, 2009).

Visto isso, todos esses fatores associados à insuficiência cardíaca esquerda corroboram para o remodelamento global, presente em casos severos, como os que são estadiados em C e D (DAWSON et al., 2013).

## 5.1 ARRITMIAS

Em períodos de maior progressão, é comum a observação de arritmias utilizando holters ou realizando eletrocardiograma, sendo o primeiro o exame de maior acurácia (BORGARELLI et al., 2010). Em um estudo conduzido por Lanzi et al. (2019) com um grupo de 233 cães de diferentes raças, sexo e idade, acometidos pela DMVM em diferentes estágios, verificaram maior frequência das arritmias sinusais, ritmo sinusal e taquicardia sinusal, correlacionando-as com alterações estruturais no tecido cardíaco promovidas pelos mecanismos compensatórios.

Observou-se, ainda, a presença de ritmos juncionais nos animais que apresentavam remodelamento cardíaco moderado bem como bloqueio atrioventricular e fibrilação atrial nos que possuíam acentuado remodelamento.

Em outro estudo com 81 cães que apresentavam degeneração de mitral, avaliados por Araújo et al. (2009), 77 apresentaram arritmia sinusal, prevalência de até 95% nos estágios iniciais da doença, sendo posteriormente a taquiarritmia mais prevalente.

Em outra pesquisa para avaliar a ocorrência de arritmias conduzida por Borgarelli et al. (2010), com a participação de 36 cães de diferentes raças cujas alterações estruturais primárias na mitral foram confirmadas por exames de imagem, atestou os animais que desenvolviam arritmias ventriculares comumente apresentavam sinais clínicos, e isso foi relacionado a diversos fatores pelo autor.

Dentre as taquiarritmias supraventriculares, a fibrilação atrial merece destaque, apesar de acometer pouco as raças pequenas, já que quando ocorre, atua com grande fator prognóstico ao reduzir drasticamente a sobrevida. (BORGARELLI et al., 2010; GRIFFITHS et al., 2016).

Outras arritmias, como as ventriculares, também são de suma importância, já que reduzem drasticamente o débito cardíaco, pois a assincronia dos batimentos impede a contração adequada (BOBINNEC; ETTINGER; COTÊ, 2016).

## 6 DIAGNÓSTICO

Os sinais apresentados pelos animais acometidos pela endocardiose valvular são inespecíficos. Em muitos casos, os pacientes podem passar anos sem qualquer alteração clínica perceptível ao tutor, geralmente estes são os indivíduos cujo estadiamento é de grau leve a moderado (KVART; HÄGGSTRÖM, 2016).

Os sinais clínicos relatados pelos tutores da anamnese podem ser: intolerância ao exercício físico; síncope; tosse seca, decorrente da compressão dos brônquios principais pelo átrio esquerdo ou pelo edema pulmonar; caquexia; síncope; hiporexia (BOSWOOD et al., 2015<sup>b</sup>; CHOI et al., 2017; FUENTES; JOHNSON, 2016; KLEIN, 2014; KVART; HÄGGSTRÖM, 2016; MORAIS, 2016).

Ao exame físico, por meio da auscultação, é possível encontrar arritmias, sons de crepitação em topografia de pulmão, expulsão de secreção espumosa pela via aérea superior, indicando edema pulmonar; indícios de insuficiência cardíaca direita secundária, como a ascite, hepatomegalia, efusão pleural, edema de membros e prepúcio bem como pulso jugular positivo; mucosas cianóticas ou pálidas, dispneia, taquipneia durante o repouso ou prolongada após a realização de exercícios físicos, sendo estes sinais comumente associados a hipertensão pulmonar secundária à afecção; abafamento de sons cardíacos na presença de derrame pericárdico ou pleural, este também caracterizado por alteração na percussão de tórax e sopro cardíaco em foco de valva mitral durante a fase sistólica, que poderá ser graduado de um a seis (ABBOTT et al., 2015; ABBOTT et al., 2020; FRENCH, 2016; FUENTES; JOHNSON, 2016; HÄGGSTRÖM, 2016; KVART; HÄGGSTRÖM, 2016).

No primeiro grau, a auscultação é difícil, o que possibilita a percepção apenas em ambientes muito silenciosos, diferentemente do segundo grau, audível com mais facilidade, porém reservado a apenas uma área específica. A partir do terceiro grau passa a ser auscultado em uma área focal e ao seu entorno, entretanto será perceptível em toda a topográfica cardíaca no grau 4, tendo choque precordial perceptível no grau 5 e possibilidade de auscultação com o estetoscópio posicionado a 1cm de distância no grau 6 (ABBOTT et al., 2015).

## 6.1 EXAMES DE IMAGEM

A radiografia de tórax é indicada como triagem nos cães com suspeita clínica de DMVM, com a finalidade de observar se há alteração em parênquima pulmonar bem como aumento de silhueta cardíaca (GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012; ETTINGER)

Deverão ser realizadas ao menos duas projeções, sendo uma laterorateral (LL) e outra ventro-dorsal (VD) ou dorso-ventral (DV), sendo esta última preterida em detrimento da primeira, dada a possibilidade de impressões errôneas de cardiomegalia (GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012).

Por meio desse exame, podemos avaliar na projeção LL se há aumento de átrio esquerdo, evidenciado pelo deslocamento dorsal do trajeto traqueal, aumento do ângulo entre os brônquios principais, incremento da silhueta cardíaca da base esquerda em direção ao aspecto caudo-dorsal de campos pulmonares. (GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012).

Na vista DV e VD podemos evidenciar aumento da silhueta em topografia de átrio esquerdo (GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012). Não obstante, nota-se o incremento dos contornos do ventrículo esquerdo, revelado na LL pela perda da curvatura caudal do ápice cardíaco, bem como aproximação deste dos bordos diafragmáticos. Com relação às imagens obtidas na DV ou VD, evidencia-se redução dos campos pulmonares esquerdos (GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012).

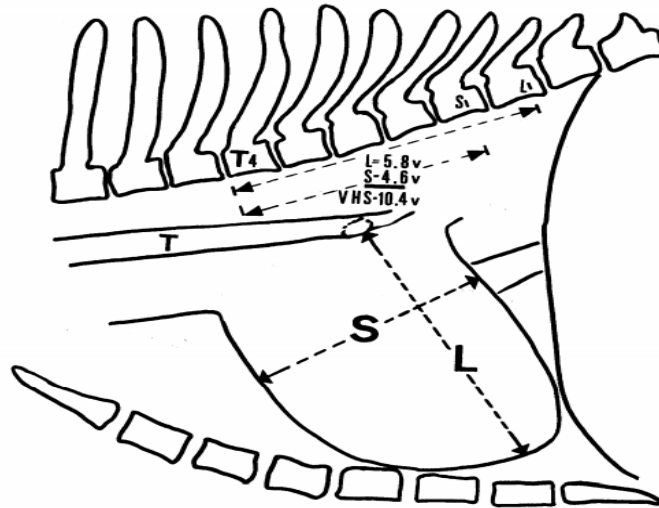
Em caso de congestão das veias pulmonares, observa-se aumento no diâmetro das veias pulmonares, bem como padrão alveolar na presença de edema pulmonar e aumento do diâmetro da artéria pulmonar decorrente de HAP (GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012).

Além disso, pode ocorrer evidências de aumento de ventrículo direito nas projeções LL e DV ou VD, verificando na primeira a presença de projeção dos bordos craniais em direção cranial e aproximação com o esterno, promovendo uma impressão de deslocamento dorso-caudal (GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012).

A avaliação do tamanho do contorno cardíaco poderá ser feita utilizando o método VHS, elucidado na Figura 4, obtido da seguinte forma: em projeção LL, traçar uma linha reta da carina da traqueia à base do coração e outra, denominada de eixo longo, e em seguida traçar outra linha da região dorsal da veia cava caudal até a outra

ponta da silhueta cardíaca, sendo esta denominada linha curta (BUCHANAN, 2000). Em seguida, deve-se avaliar quantas vértebras cada as linhas L e S ocupa, somando os resultados obtidos (BUCHANAN, 2000).

**Figura 5 - Método VHS de mensuração cardíaca.**



Fonte: BUCHANAN (2000).

Outra medida com maior acurácia para detecção da DMVM e progressão da mesma é a Dimensão Radiográfica do Átrio Esquerdo (RLAD), medida obtida na mesma projeção que a descrita anteriormente a partir de uma linha traçada da carina da traqueia ao átrio esquerdo na interseção dos eixos L e S do VHS, de modo a avaliar quantos espaços intervertebrais a mesma ocupa (MALCOM et al., 2018).

Um estudo conduzido por Badiella (2019), utilizando dois grupos de 25 cães cada, sendo um deles hígido e outro com aumento de átrio esquerdo e DMVM, demonstrou forte correlação entre o a medida RLAD e a relação átrio esquerdo\ aorta, obtida pela ecocardiografia, e dessa forma ela poderá ser utilizada de forma complementar para avaliar a presença de doenças que levem à dilatações atriais, como a afecção em questão.

Outro método radiográfico para avaliação de tamanho de átrio esquerdo, descrito no guideline de diagnóstico e tratamento da DMVM, é tamanho vertebral do átrio esquerdo (VLAS), mensurado a partir de uma reta traçada da carina da traqueia à porção dorsal da veia cava caudal (ATKINS, 2019; MALCOLM, 2018)

Entretanto, mesmo com as novas técnicas de avaliação, o método diagnóstico referido avalia tamanho e formato cardíacos, sendo o ecocardiograma, considerado padrão ouro para o diagnóstico da DMVM, essencial para análise funcional, o que inclui o funcionamento da valva mitral, e de todas as estruturas do coração. (CHETBOUL; TISSIER, 2011; GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012).

O posicionamento ideal para a realização do exame é o decúbito lateral esquerdo e direito, podendo ser feito com o animal em estação caso este seja muito grande ou se apresente dispneico (BOON, 2011).

Existem diferentes transdutores e modos para visualização do coração, que pode ser bidimensional, movimento, tridimensional e *Doppler*, sendo este último subdividido em contínuo, pulsado e colorido. De acordo com a projeção esses diferentes métodos são aplicados para melhor avaliação do órgão em questão (BOON, 2011; GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012).

Os achados variam de acordo com a severidade da afecção, sendo comum a todos os estágios a regurgitação mitral (RM), visualizada no modo Doppler colorido em graus variados, espessamento e prolapso dos folhetos valvares, com destaque para a região anterior, e presença de nódulos nas bordas destes (BRAMBILLA et al., 2009; HÄGGSTRÖM, 2016).

A fração regurgitante pode ser calculada a partir da razão entre a área do refluxo sobre a área total do átrio esquerdo (ARJ/LAA), um dos métodos mais utilizados, sendo a gravidade leve quando inferior a 30%, moderada entre 30 a 70% e grave caso seja superior a 70% (CHETBOUL et al., 2007; CHETBOUL; TISSIER, 2012).

Nos casos moderados a graves, podemos encontrar incremento do tamanho do AE, determinado pela relação do diâmetro da aorta, e redução da função contrátil desta câmara, déficit que também pode ser encontrado no VD em estadiamentos C e D (ATKINS et al., 2019; BONAGURA et al., 2018; HÄGGSTRÖM, 2016; HÖLLMER et al, 2016; KVART; HÄGGSTRÖM, 2016).

Ademais, também podemos identificar deslocamento interatrial à direita, redução da função sistólica, incremento do diâmetro na sístole e diástole do VE, ruptura de cordoalha tendínea, derrame pericárdico, bem como hipertensão e edema pulmonares, este último determinado pela presença de linhas B (ABBOTT et al., 2020;

AURIEMMA et al., 2017; GRAHAM; MCALLISTER; KEALLY, 2012; KAWAMOTO et al., 2017).

## 6.2 BIOQUÍMICOS

Podem ser utilizados em associação aos exames de imagem, visto que trazem informações concernentes à presença de comprometimento cardíaco e ao prognóstico (FERREIRA; LIMA, 2017; OYAMA, 2013).

Dentre os marcadores de lesão cardíaca, os que merecem destaque pela confiabilidade evidenciada por estudos são os peptídeos natriuréticos (PN) e as troponinas, associados, respectivamente, à sobrecarga dos miócitos e morte dos mesmos (BOSWOOD, 2016; FERREIRA; LIMA, 2017; LANGHORN; WILLESEN, 2016; OYAMA, 2013).

Os PN de importância diagnóstica são os ANP (peptídeo natriurético atrial) e o BNP (peptídeo natriurético cerebral), produzidos nos miócitos e liberado em condições de estiramento excessivo das câmaras cardíacas para promoção da natriurese, diurese e inibição do SRAA, como forma de reduzir a volemia (KLEIN, 2014; MANN; HASENFUSS, 2018).

Tais biomarcadores podem ser identificados no sangue do animal por um curto período, e os níveis séricos destes, embora não sejam consideravelmente úteis no estadiamento, podem predizer se o animal apresenta cardiopatia em estágios assintomáticos ou ICC, de modo a excluir o diagnóstico de doença pulmonar primária (ERIKSSON et al., 2014; GERLACH et al., 2013; OYAMA, 2013).

Com relação às troponinas, estas se encontram nos miócitos e exercem a função na contração do músculo cardíaco, portanto, quando há morte dessas células, ocorre liberação desse componente, que pode ser identificado em uma amostra de sangue (BOSWOOD, 2016).

No caso da afecção em questão, estudos conduzidos por Borgarelli (2010) utilizando 81 cães de raças pequenas, diferentes sexos e estágios da DMVM, demonstraram que houve incremento das concentrações da proteína citada no parágrafo anterior, com maior relevância nos animais com doença moderada a severa.

### 6.3 ELETROCARDIOGRAMA E PRESSÃO ARTERIAL

O exame eletrocardiográfico, como descrito anteriormente, pode detectar a presença de arritmias cardíacas, bem como a presença de alterações no traçado.

Assim, pode-se evidenciar, em decorrência do aumento atrial esquerdo, o prolongamento do tempo da onda P em alguns casos de DMVM moderada a severa, bem como do complexo QRS, devido à hipertrofia de ventrículo esquerdo. Ademais, pode ser identificado incremento na amplitude da onda R, a qual pode estar menor que a onda S; depressão do segmento ST e, em casos de derrame pleural ou pericárdico, baixa voltagem (BELLO et al., 2012; FILIPPI, 2011; FRENCH, 2016).

Com relação à pressão arterial, é comum que esta esteja alterada em muitos pacientes, dados os mecanismos patofisiológicos que promove maior volemia como forma de melhorar a hemodinâmica (MORAIS, 2016).

Para aferirmos esse parâmetro, podemos utilizar métodos indiretos ou diretos, que verificam, respectivamente, a pressão sanguínea recebida por agulha ou cateter inseridos na artéria e a pulsação, obtida por meio da avaliação externa (LITTMAN, 2016). A partir disso, podemos verificar se a pressão arterial se encontra dentro dos níveis estabelecidos citados anteriormente ou não.



## 7 TRATAMENTO

A DMVM pode ser tratada clinicamente como forma de aumentar a qualidade e expectativa de vida por meio da administração de fármacos específicos para o estadiamento do animal, dado que há repercussões hemodinâmicas e comprometimento sistêmico diferentes para cada fase da doença (ATKINS et al., 2019; HÄGGSTRÖM, 2016; KITTLESON, 2016).

Nos estágios A e B1, como não há consequências circulatórias, não são recomendados nenhum tipo de tratamento, apenas acompanhamento do animal por meio de ecocardiografias periódicas a cada 6 ou 12 meses (ATKINS et al., 2019).

Uma possibilidade ainda em estudos para retardar a progressão nessas fases é a promoção de atividades físicas regulares aos pacientes como forma de incrementar o tônus parassimpático, tendo em vista que conforme há o avanço no estadiamento, o sistema nervoso simpático tende a ser ativado, de modo promover alterações maléficas (MISTIERI et al, 2017; SABBAH, 2013).

Já no estágio B2, onde já há aumento significativo de átrio esquerdo, recomenda-se a administração de Pimobendan, um inotrópico positivo que atua pouco sobre a fosfodiesterase III, promove maior interação entre o cálcio intracelular e a troponina C, incrementando a capacidade contrátil dos cardiomiócitos e inibe a fosfodiesterase V, resultando na vasodilatação (TÁRRAGA, 2017; ATKINS et al., 2019).

Em um estudo conduzido por Barrett (2016), utilizando dois grupos de cães, um controle com 180 animais para o qual se administrou placebo, tendo sido um deles excluído, e outro com o mesmo número dessa população composto por indivíduos tratados com a Pimobendan, demonstrou que os animais acometidos pela DMVM tratados apenas com administração do fármaco em questão apresentaram prolongamento do período pré-clínico da doença em até 15 meses.

No estágio C, em alguns casos há necessidade de internação, cujos objetivos são: a manutenção do DC adequado de modo a promover perfusão adequada a todos os tecidos e a redução da congestão para facilitar o processo de oxigenação (ATKINS et al., 2019; DEFRANCESCO, 2013).

Assim, deve-se promover conforto respiratório ao enfermo, colocando-o em decúbito esternal com a cabeça levemente elevada e aumentando a oferta de oxigênio

a partir da oxigenoterapia, que poderá ser associada à sedação leve para manejo do animal agitado, utilizando preferencialmente butorfanol (ATKINS et al., 2019; DEFRANCESCO, 2013).

Não obstante, para controle do edema pulmonar e regulação do débito cardíaco, administra-se diuréticos, preferencialmente furosemida por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) em bolus ou infusão, sempre avaliando a respiração, bem como Pimobendan e inibidores de ECA (ATKINS et al. 2019; HÄGGSTRÖM, 2016).

Em casos de edema pulmonar refratário ao tratamento convencional, podemos conduzir a terapia com nitroprussiato de sódio ou outros vasodilatadores, e nos casos de falha circulatória considerável, notada pela hipotensão, podemos administrar Dobutamina (ATKINS et al., 2019; KITTLESON, 2016).

Para controle da doença em casa, o tutor deve administrar por via oral (VO) Pimobendan; inibidores de ECA, como o benazepril; diurético, preferencialmente a furosemida e a espirolactona, sendo este antagonista de aldosterona; anti-arrítmicos, em casos específicos (BERNAY et al., 2010; ATKINS et al., 2019).

Com ração ao estágio D, ou terminal, tem-se o mesmo protocolo, exceto que alguns autores recomendam a administração de broncodilatadores, inibidores de Fosfodiesterase IV e associação de outros diuréticos em conjunto com outros vasodilatadores caso necessário, tais como a hidralazina e amlodipina (ATKINS et al., 2019; ABBOTT et al., 2020).

Outra opção para os casos refratários ao uso da Furosemida em doses convencionais é a Torasemida, diurético de alça que, de acordo com estudos conduzidos por Besche (2020), utilizando cães com peso entre 2,5 e 60kg diagnosticados com DMVM com histórico de ICC sem uso prévio de Furosemida no período anterior a 24h do estudo, apresenta bons resultados, já que os dados estatísticos demonstraram menor chance de morte por doença cardíaca ou eutanásia por complicações e melhorou a qualidade de vida.

Entretanto, uma complicação do uso desta medicação são os efeitos deletérios sobre a função renal do paciente, uma vez que o estudo supracitado, bem como o conduzido por Blanc (2017) a partir de um grupo de 366 cães com o mesmo diagnóstico do anterior, histórico de ICC e previamente tratados com Furosemida, demonstraram que o uso da Torasemida aumenta o risco de eventos renais.

Ademais, cabe salientar que a redução do sódio na dieta pode ser benéfica nos estágios avançados, bem como pode ocorrer derrame pleural, pericárdico ou ascite, sendo necessária a drenagem do conteúdo (FRENCH, 2016; KITTLESON, 2016; ATKINS et al., 2019).

De acordo com a literatura, a correção cirúrgica da regurgitação mitral é possível, sendo o emprego deste procedimento recomendado quando o paciente recebe estadiamento C, mas também poderá ser executado em animais em estágio B2 e D, a depender do quadro clínico (ORTON, 2018).

Embora ocorra incremento da expectativa de vida que extrapola os limites da terapia clínica, tal procedimento é pouco usual na Medicina veterinária, dados os altos custos com equipamentos, dificuldades para realização das diferentes técnicas e complicações intra-operatórias, como a lesão do nervo fênico, as provocadas pelo uso do uso de *bypass* e pós-operatórias, com destaque para a trombose. (BOON et al., 2005; ANDERSON, Lorel K. et al., 2013; ABBOTT, 2017; ORTON, 2018).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora notamos avanços no que se diz respeito às pesquisas sobre a DMVM em cães, bem como lançamento de fármacos mais eficientes no mercado, ainda se trata de uma doença que carece de mais estudos para que se compreenda definitivamente todos os processos etiológicos e fisiopatológicos, principalmente na medicina veterinária.

Apesar do novo protocolo de estadiamento, diagnóstico e tratamento representar um grande avanço pela classificação de acordo com as ecocardiografias, as medicações nele descritas e comumente utilizadas são dispendiosas e não promovem cura, tendo por finalidade retardar a progressão da afecção e promover qualidade de vida ao indivíduo.

Embora a correção cirúrgica exista e apresente diferentes técnicas, estas não apresentam efeito satisfatório quando pensamos na possibilidade de usá-las como tratamento de eleição para os estágios aos quais são indicadas, visto que algumas são limitadas a cães com peso superior a 10kg e todas podem resultar em efeitos pós operatórios deletérios ao animal.

Assim, as pesquisas dos últimos anos relacionadas aos fatores genéticos envolvidos podem ser uma nova proposta de tratamento tanto para animais quanto para humanos, e investimentos nessa área devem ser realizados, já que novas terapias baseadas nos acontecimentos moleculares poderiam ser curativas e oferecidas como opção em detrimento dos atuais. Outra alternativa consiste no investimento para desenvolvimento de novas técnicas que objetivam correção da degeneração de mitral.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, Jonathan A. et al. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, n. 34 v. 2, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097566/>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

ABBOTT, Jonathan A. et al. Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Association**, v. 246, n. 10, p. 1076-1088, 2015. Disponível em: <<https://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.246.10.1076>>. Acesso em: 6 jun. 2020.

ABBOTT, Jonathan. A. et. al. Mitral valve repair in dogs using an ePTFE chordal implantation device: a pilot study. **Journal of Veterinary Cardiology**. V. 19, n. 3, p. 256-267, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2017.03.002>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

ABILEZ, Oscar John. A multiscale model for eccentric and concentric cardiac growth through sarcomerogenesis. **Journal of Theoretical Biology**, v. 265, n. 3, p. 433-442, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519310002146?via%3DiHub>>. Acesso em: 25 mai. 2020.

ACIERNO, M. J. et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1803–1822, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jvim.15331>>. Acesso em: 10 abr. 2020.

ADIN, D. et al. Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. **The Veterinary Journal**, n.232, v. 1, p. 16-19, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023317302459?via%3DiHub>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

AIKAWA, Elena et al. Mitral valve disease—morphology and mechanisms. **Nature Reviews. Cardiology**, n. 12 v. 12, p. 689-710, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804623/>>. Acesso em: 14 mai. 2020.

AIKAWA, Elena et al. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. **Journal of the American College of Cardiology**. V. 73, n. 2, p. 190-209, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.089>>. Acesso em: 20 mai. 2020.

AIKAWA, Masanori et al. Activated Interstitial Myofibroblasts Express Catabolic Enzymes and Mediate Matrix Remodeling in Myxomatous Heart Valves. **Circulation**, v.104, n. 21, p. 2525–2532, 2001. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/hc4601.099489>>. Acesso em: 14 mai. 2020.

AMPUERO, Roberto Andrés Navarrete. **Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral**. 2013. xiv, 70 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/108416>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

ANDERSON, Lorel K. et al. Challenges of cardiopulmonary bypass—a review of the veterinary literature. **Veterinary Surgery Journal**, v. 42, n.2, p. 119-136, 2012. Disponível em: <[10.1111/j.1532-950X.2012.01008.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2012.01008.x)>. Acesso em: 20 ago. 2020.

ARAÚJO, R. B. et al. Doença crônica da valva mitral em cães: avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, n. 61, v. 2, p. 337-344, 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abmvz/v61n2/a09v61n2.pdf>>. Acesso em: 26 mai. 2020.

ATKINS, Clarke E. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 33, v. 3, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6524084/>>. Acesso em: 2 abr. 2020.

AURIEMMA, E. et al. Assessment of Lung Ultrasound B-Lines in Dogs with Different Stages of Chronic Valvular Heart Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31 n. 3 p. 700-704, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435052/>>. Acesso em: 14 jun. 2020.

BEARDOW, A.W.; BUCHANAN, J.W. Chronic mitral valve disease in cavalier king charles spaniels: 95 cases (1987-1991). **Journal of American Veterinary**

**Association**, v. 03, n. 7, p. 1023-9, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8135932>>. Acesso em 19 abr. 2020.

BELLO, N. M. et al. Diagnostic performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, n. 14, v. 4, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-5827.2012.01200.x>>. Acesso em 19 jun. 2020.

BERGERO, L et al. Evaluation of canine 2D cell cultures as models of myxomatous mitral valve degeneration. **PLoS ONE**, n. 14 v. 8, p.1-15, 2019. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695117/>> Acesso em: 14 mai. 2020.

BERNAY, F. et al. 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. 331–341, 2010. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2009.0467.x>>. Acesso em: 21 ago. 2020.

BESCHE, Beatrice et al. Efficacy of oral torasemide in dogs with degenerative mitral valve disease and new onset congestive heart failure: The CARPODIEM study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2020. Disponível em:<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.15864>>. Acesso em: 29 ago. 2020.

BLANC, J. et al. Short-term efficacy and safety of torasemide and furosemide in 366 dogs with degenerative mitral valve disease: the TEST study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 6, p. 1629-1642, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697186/>>. Acesso em: 23 ago. 2020.

BONAGURA, J. D. et al. Echocardiographic Estimates of Right Ventricular Systolic Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 32, v. 1, p.64-71, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5787149/>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

BOND, R.; FINLAY, D. D.; GULDENRING, D.; MCLAUGHLIN, J.; MORAN, K.; KENNEDY, A.; The Cardiac Conduction System. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 28, n. 3, 269–279, 2016. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899588516300272?via%3Dihub>>. Acesso em: 02 abr. 2020.

BOON, June A. **Veterinary echocardiography**. 2ed. Iowa, U.S.A: Wiley-Blackwell, 2011.

BOON, June A. et. al. Technique and outcome of mitral valve replacement in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 9, p. 1508-1511, 2005. Disponível em:<<https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.1508>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

BOOZ, George W. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. **Physiological Reviews**, v 98. n. 3, 2018. disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6335102/>>. Acesso em: 14 mai. 2020.

BORGARELLI, M. et al. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal of Veterinary Cardiology**, v., 6, n. 2, p. 27-34, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273406700558?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 abr. 2020.

BORGARELLI, M. et al. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**, n. 88, v. 10, p. 386-392, 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-0813.2010.00628.x>>. Acesso em: 25 mai. 2020.

BORGHETTI, P. et al. Cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells of dogs with mitral valve disease. **The Veterinary Journal**, v. 211, n. 1, p. 45-51, 2016. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023316000733?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 mai. 2020.

BOSWOOD, A. et al. Prevalence of and Risk Factors for Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs Attending Primary-care Veterinary Practices in England. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 3, p. 847–854, 2015. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895395/pdf/JVIM-29-847.pdf>> Acesso em: 18 abr. 2020.



BOSWOOD, A<sup>2</sup>. et al. Clinical Severity Score System in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n.2, p. 575–581, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jvim.12544>>. Acesso em: 28 abr. 2020.

BOSWOOD, Adrian. **Laboratory Tests**. DENNIS, Simon; FUENTES, Virginia Luis; JOHNSON, Lynelle R. BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine. 2 ed. Cap. 8 Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association, 2016.

BRAMBILLA, Paola Giuseppina et al. Echocardiographic assessment of 537 dogs with mitral valve prolapse and leaflet involvement. **The official journal of the american college of veterinary radiology**, v. 50, n. 4, p. 416-422, 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.17408261.2009.01559.x?sid=nlm%3apubmed>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

BUCHANAN, James W. Vertebral scale system to measure heart size in radiographs. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n. 20, v. 2, 2000. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561600500278?via%3dihub>>. Acesso em: 8 jun. 2020.

BURCHELL, Richard K.; SCHOEMAN, Johan. Advances in the understanding of the pathogenesis, progression and diagnosis of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of South African Veterinary Association**. v. 85 n. 1, p. 1-5, 2014. Disponível em: <<https://jsava.co.za/index.php/jsava/article/view/1101/1405>>. Acesso em: 27 mai. 2020.

BUTCHER, Jonathan T. The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.14, v. 1, p.47-58, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586284/>>. Acesso em: 18 mai. 2020.

CASTILLERO et al. Comparative Pathology of Human and Canine Myxomatous Mitral Valve Degeneration: 5HT and TGF- $\beta$  Mechanisms. **Cardiovascular Pathology: the official journal of the society for cardiovascular pathology**, v. 46, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107196>>. Acesso em: 20 mai. 2020.

CHAMAS, Patrícia Pereira Costa; COSTA, Regina Lúcia Oliveira; SALDANHA, Iaskara Regina Ribeiro. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em

cães. **J. Health Inst**, v. 29, n.3, p. 214-217, 2011. Disponível em:<[https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2011/03\\_jul-set/V29\\_n3\\_2011\\_p214-218.pdf](https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2011/03_jul-set/V29_n3_2011_p214-218.pdf)>. Acesso em: jul. 2020.

CHEN, Ayaka et. al. Unilateral diaphragmatic paralysis associated with surgical mitral valve repair in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 29, n. 1, p. 33-39, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2020.03.001>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

CHESTER, Adrian et al. Atrioventricular Valve Development: New Perspectives on an Old Theme. **Differentiation; Research in Biological Diversity**, n. 84, v. 1, p. 103-16, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3389153/>>. Acesso em: 14 mai. 2020.

CHETBOUL, Valérie et al. Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 3, p. 399-406, 2007. Disponível em: <[https://avmajournals.avma.org/doi/full/10.2460/javma.231.3.399?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://avmajournals.avma.org/doi/full/10.2460/javma.231.3.399?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)>. Acesso em: 13 jun. 2020.

CHOI, M. et al. Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: Survival and prognostic variables. **Journal of Veterinary Science**, v. 18, n. 3, p. 369–376, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.3.369>>. Acesso em: 28 abr. 2020.

CHETBOUL, Valérie; TISSIER, Renaud. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 127-148, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273412000173?via%3Dihub>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

CIRERA, Susanna et al. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in cavalier king charles spaniels. **Journal of Heredity**, n. 1, v. 102, 2011. Disponível em: <[https://academic.oup.com/jhered/article/102/suppl\\_1/s62/896535](https://academic.oup.com/jhered/article/102/suppl_1/s62/896535)>. Acesso em: 5 mai. 2020.

DAMASCENO, R. S. et al. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44 n. 9, p. 883–889, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500094>>. Acesso em: 10 abr. 2020.

DAWSON, Dana et al. Right Ventricular Function in Left Ventricular Disease: Pathophysiology and Implications. **Heart Lung Circulation**, v.22, n.7, p.507-511, 2013. Disponível em:<[https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(13\)00172-8/fulltext](https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(13)00172-8/fulltext)>. Acesso em: 19 jul. 2020.

DeFrancesco, Teresa C. Management of Cardiac Emergencies in Small Animals. **Management of Cardiac Emergencies in Small Animals**, v. 43, n. 4, p. 817-842, 2013. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.03.012>>. Acesso em: 29 ago. 2020.

DELL'ITALIA, Louis J. et al. Sympathetic activation causes focal adhesion signaling alteration in early compensated volume overload due to isolated mitral regurgitation in the dog. **Circulation Research**, v. 102, n. 9, p. 1127-1136, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092391/pdf/nihms288387.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2020.

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. **Tratado de anatomia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ERIKSSON, Anders S. et al. Increased NT-proANP predicts risk of congestive heart failure in Cavalier King Charles spaniels with mitral regurgitation caused by myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, n. 16, v. 3, p. 141-154, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273414000447?via%3DiHub>>. Acesso em: 17 jun. 2020.

FILIPPI, Luiz Henrique. Sobrecargas atriais e ventriculares. **O eletrocardiograma na Medicina Veterinária**. 5ed. São Paulo: Rocca, 2011. Cap. 8.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, 103–126, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.001>>. Acesso em: 25 fev. 2020.

FRENCH, Anne. Pericardial disease. DENNIS, Simon; FUENTES, Virginia Luis; JOHNSON, Lynelle R. **BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**. 2 ed. Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association, 2016.

FREDHOLM, Merete; OLSEN, Lisbeth H.; PEDERSEN, Henrik D. Epidemiology and Inheritance of Mitral Valve Prolapse in Dachshunds. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.13, n. 1, p. 448-456, 1999. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01462.x>>. Acesso em: 20 mai. 2020.

FUENTES, Virginia Luis; JOHNSON, Lynelle R. History and physical examination. **BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**. 2 ed. Cap. 8 Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association, 2016.

GAL, Arnon; MILLER, Lisa M.; VLEET, Van. Sistema cardiovascular e vasos linfáticos. McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. cap. 10.

GERLACH, Nicola et al. The diagnostic relevance of NT-proBNP and proANP 31–67 measurements in staging of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, n.42, v. 2, 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vcp.12044>>. Acesso em: 17 jun.2020.

GORDAN R, GWATHMEY JK, XIE LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. **World Journal of Cardiology**. v. 7, n. 4, p,204–214, 2015. Disponível em: <doi:10.4330/wjc.v7.i4.204> Acesso em: 10 abr. 2020.

GRIFFITHS, L. G. et al. Atrial Fibrillation as a Prognostic Indicator in Medium to Large Sized Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Degeneration and Congestive Heart Failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 30 v. 1, p. 51-57, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681398/>. Acesso em: 25 mai. 2020.

HÄGGSTRÖM, Jens. Myxomatous mitral valve disease. DENNIS, Simon; FUENTES, Virginia Luis; JOHNSON, Lynelle R. **BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**. 2 ed. Cap. 8 Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association, 2016.

HÖLLMER, M. et al. Left atrial volume and function in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 19, n. 1, p.

24-34, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825670/>>. Acesso em: 13 jun. 2020

HYTTEL, P.; SINOWATZ, F.; VEJLSTED, M. **Embriologia Veterinária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

KAWAMOTO, S. Left Atrial Strain at Different Stages of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.31, n.2, p.316-325, 2017. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354021/>>. Acesso em: 28 jul. 2020.

KITTLESON, Mark D. Terapia da Insuficiência Cardíaca in: ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. Cap. 111, p. 754-776. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

KLEIN, Bradley G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KVART, Clarence; HÄGGSTRÖM, Jens. **Cardiopatia valvular adquirida**. ETTINGER, Sthephen J.; FELDMAN, Edward C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5 ed. V. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

LANGHORN, R.; WILLESEN, J.L. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 36-50, 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.1111/jvim.13801>>. Acesso em: 10 jun. 2020.

LANZI, Thaís Duran et al. Prevalence study of arrhythmia in dogs affected for mitral valve disease. **ACTA Veterinária Brasileira**, v. 13, n.3, p. 140-146, 2019. Disponível em: <<https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/view/8388>>. Acesso em: 25 mai. 2020.

LEVY, RJ; OYAMA, M A. Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 24 v. 1 p. 27-36, 2010. Disponível em:<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2009.04111.x>>. Acesso em: 26 abr. 2020.

LIMA, Gabriela Viera de; FERREIRA, Felipp da Silveira. N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: a technical and clinical review. **Veterinary Word**,

n. 10 v. 9, p. 1072-1082 2017. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5639106/>>. acesso em: 17 jun. 2020.

LITTMAN, Mery P. Hipertensão. ETTINGER, Sthephen J.; FELDMAN, Edward C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5 ed. v. 1, cap. 50 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

MALCOM, Elizabeth L. et al. Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve diseases. **Journal of American Veterinary Medical Association**, n. 253, v. 8, p. 1038-1045, 2018. Disponível em: <[https://avmajournals.avma.org/doi/full/10.2460/javma.253.8.1038?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://avmajournals.avma.org/doi/full/10.2460/javma.253.8.1038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)> Acesso em: 8 jun. 2020.

MANGA, Pravin; MCCUTCHEON, Keir. Left ventricular remodelling in chronic primary mitral regurgitation: implications for medical therapy. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 29, n. 1, p. 51-64, 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6002796/pdf/cvja-29-51.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

MANN, Douglas L.; HASENFUS, Gerd. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. MANN, Douglas L. et al. Braunwald – **Tratado de Doenças Cardiovasculares**. 10 ed. São Paulo: Elsevier, 2018.

MONAHAN-EARLEY, R., DVORAK, A. M., & AIRD, W. C. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 11(SUPPL.1), p. 46–66, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jth.12253>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

MORAIS, Hélio A. **Fisiopatologia da insuficiência cardíaca e avaliação clínica da função cardíaca**. ETTINGER, Sthephen J.; FELDMAN, Edward C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5 ed. V. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

MOSIER, Derek A.; VLEET, Van. Sistema cardiovascular e vasos linfáticos. McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. cap. 2.

NOGUEIRA, T.Q. e POGGIANI, S.S.C. Hipertensão sistêmica associada à doença renal crônica, revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, v. 7, n. 1, Ed. 224, Art. 1484, 2013.

ORTON, E. Christopher. Tricuspid and Mitral Valves in: MONNET, Eric; ORTON, E. Christopher. **Small Animal Thoracic Surger**. Cap. 21. p. 197-211, 2018. John Wiley & Sons. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9781118943427.ch21>>. Acesso em: 18 ago. 2020.

OYAMA, Mark A. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. **The Veterinary clinics of North America: Small animal practice**, n. 43, v. 6, p. 1261-1272, 2013. Disponível

em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561613001587?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 jun. 2020.

PARKER, H. G. & KILROY-GLYNN, P. Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter? **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 14, n.1, p. 19–29, 2012. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S176027341200015X?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 abr. 2020.

PLENDL, Johanna. Sistema cardiovascular. In: EURELL, Jo Ann; FRAPPIER, Brian L. **Histologia veterinária de Dellman**. 6. ed. Barueri: Manole, 2012. cap. 7, p. 117-132.

SABBAH, Hani N. Baroreflex Activation for the Treatment of Heart Failure. **Current Cardiology Reports**, v. 14, n.3, 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11886-012-0265-y>> Acesso em: 20 ago. 2020

SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. H. **Larsen Embriologia Humana**. 5 a edição, Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2016.

SHENG, Y., & ZHU, L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, v. 10, n. 1, p. 17–28, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29593847>><<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5871626>> Acesso em: 10 abr. 2020.

STEPIEN, Rebecca L. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 1, p. 34-43 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.2009.00802.x>> acesso em: 19 mai. 2020.

SWIFT, M. R.; WEINSTEIN, B. M. Arterial-venous specification during development. **Circulation Research**, v. 104 n. 5, p. 576–588, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.188805>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

SZUMILAS, Magdalena. Explaining Odds Ratios. **Journal Canadian Academy Child Adolescent Psychiatry**, v. 19 n. 13, p. 227-229, 2010. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2938757/pdf/ccap19\\_3p227.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2938757/pdf/ccap19_3p227.pdf)> Acesso em: 19 abr. 2020.

TÁRRAGA, Katia Mitsube. Medicamentos que atuam no sistema cardiovascular: inotrópicos positivos e vasodilatadores in: BERNARDI, Maria Martha; Górnaiak, Silvana Lima; SPINOSA, Helenice de Souza. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

VAN Weerd, J. H.; CHRISTOFFELS, V. M. The formation and function of the cardiac conduction system. **Development (Cambridge)**, v. 143, n. 2, p. 197–210, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1242/dev.124883>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

VERLANDER, Jill W. Sistema cardiovascular. In: EURELL, Jo Ann; FRAPPIER, Brian L. **Histologia veterinária de Dellman**. 6. ed. Barueri: Manole, 2012. cap. 7, p. 117-132.

VIAL, Austin; WARE, Wendy; WARD, Jessica. Association between atrial fibrillation and right-sided manifestations of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease or dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 21, n. 1, p. 17-27, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273418301012>>. Acesso em: 19 jun.2020.

WITZENBURG, Colleen M.; HOLMES, Jeffrey W. A comparison of phenomenologic growth laws for myocardial hypertrophy. **Journal of Elasticity**, n. 129. V. 1, p. 257-281, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10659-017-9631-8>>. Acesso em: 24 mai. 2020.