

MARINA MARTINS DOMINGUES

**CARACTERÍSTICAS DE SOBREVIVÊNCIA DE CÃES COM
DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL**

Orientador: Professor Doutor Luís Lima Lobo

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

LISBOA

2015

MARINA MARTINS DOMINGUES

**CARACTERÍSTICAS DE SOBREVIVÊNCIA DE CÃES COM
DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL**

**Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em
Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em
Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de
Humanidades e Tecnologias**

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Mário Ginja

Orientador: Professor Doutor Luís Lima Lobo

Despacho 237/2015, de 25 Maio

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

LISBOA

2015

*A Journey of a thousand miles begins
with a single step.*

(Lao Tzu)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, pessoa que tornou possível a realização deste meu sonho. Foi graças ao seu imenso espírito de sacrifício, dedicação e amor incondicional que eu me tornei a pessoa que sou hoje. E por isso, estarei eternamente grata.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os professores, colegas e amigos da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, que me acompanharam, apoiaram e ensinaram ao longo destes anos académicos.

Um especial agradecimento ao meu Orientador Professor Dr. Luís Lobo, pela oportunidade que me concedeu, e por toda a sua disponibilidade e partilha de conhecimentos ao longo do estágio e orientação deste trabalho. Obrigado.

Agradeço ao Hospital Veterinário do Porto pela aceitação do estágio. A toda a sua equipa, por todo o conhecimento que me transmitiram ao longo do meu estágio curricular.

Um grande obrigado aos meus colegas, professores e amigos da Universidade do Tennessee, por todo o conhecimento, apoio e motivação contagiante que me transmitiram ao longo do meu estágio extracurricular. Obrigado por terem acreditado em mim.

Um grande obrigado ao Professor Dr. Pedro Faísca, Dr. Manuel Monzo e Dr. Rui Máximo, pela disponibilidade e ajuda que me deram na escolha do tema da minha dissertação.

Agradeço ao Dr. Mauro Bragança pela sua disponibilidade e apoio na componente estatística desta dissertação.

Agradeço muito à minha mãe pelo constante apoio que me deu, a todos os níveis, durante o meu percurso académico. Até porque sem ti, nada disto seria possível. Um grande obrigado.

Ao Telmo, por toda a paciência e apoio que sempre demonstrou durante os momentos mais difíceis da realização deste estudo. Por todas as lições de Excel e ajuda com a formatação que me concedeu. E acima de tudo por me lembrar diariamente “que eu consigo”.

RESUMO

A doença Mixomatosa Valvular Mitral (DMVM) é a doença cardíaca adquirida mais frequentemente diagnosticada em cães adultos. Uma vez que o curso desta doença é algo imprevisível, é de grande importância clínica conseguir prever a sua progressão e a longevidade de cães afectados.

Com este estudo pretendeu-se estimar o tempo de sobrevivência e o tempo até desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) numa amostra heterogénica de cães, em diferentes estádios da doença. Adicionalmente foi avaliado o valor prognóstico de determinados parâmetros ecocardiográficos em relação à sobrevida.

Foram utilizados históricos clínicos de 542 cães com DMVM, diagnosticados através de ecocardiografia no Hospital Veterinário do Porto. A informação relativa à evolução clínica destes cães foi obtida através de entrevista telefónica.

Cento e vinte e seis de 241 (52.7%) cães morreram durante o período de observação (20.59 meses). O tempo médio de sobrevivência quando consideradas todas as causas de morte foi de 19.87 meses. Quando consideradas apenas as mortes devido à doença, o tempo médio de sobrevivência foi de 18.73 meses. O aumento da $E_{\max}$ ($p= 0.049$), do E_{Tdec} , ($p= 0.026$) e do EDDI ($p= 0.008$) demonstraram influenciar negativamente o tempo de sobrevivência destes cães. Quinze dos 150 (10%) cães assintomáticos reavaliados, desenvolveram ICC durante o período de observação. O tempo médio até desenvolvimento de ICC foi de 19.9 meses.

A DMVM ligeira a moderada representa uma doença relativamente benigna em cães. A utilização de parâmetros ecocardiográficos poderá auxiliar na identificação de cães com um pior prognóstico.

Palavras-chave: Doença Mixomatosa Valvular Mitral, Insuficiência cardíaca congestiva, prognóstico, tempo de sobrevivência, parâmetros ecocardiográficos.

ABSTRACT

Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD) is the most commonly diagnosed acquired heart disease in adult dogs. Since the course of this disease is quite unpredictable, it is of clinical importance to be able to predict its progression and longevity of affected dogs.

The aims of this study were to evaluate survival time and time until development of congestive heart failure (CHF) in a heterogeneous group of dogs, at varying stages of the disease. In addition, the prognostic value of certain echocardiographic parameters on survival was evaluated.

Medical records of 542 dogs with MMVD, diagnosed by echocardiography at Hospital Veterinário do Porto, were reviewed. The information regarding long-term outcome of these dogs was obtained through telephone interviews.

One hundred and twenty six of 241 (52.7%) dogs died during the observation period (20.59 months). The mean survival time, when all causes of death were considered, was 19.87 months. When only deaths due to the disease were considered, the mean survival time was 18.73 months. An increase in $E_{\max}$ ($p= 0.049$), in E_{Tdec} ($p= 0.026$) and in EDDI ($p= 0.008$), showed a negative effect on survival time of these dogs. Fifteen of the 150 (10%) asymptomatic dogs re-examined, developed CHF during the observation period. The mean time until development of CHF was 19.9 months.

Mild to moderate MMVD represents a relatively benign disease in dogs. The use of echocardiographic parameters can help identify dogs with a worse prognosis.

Keywords: Myxomatous mitral valve disease, congestive heart failure, prognosis, survival time, echocardiographic parameters.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
=	Igual
β	Beta
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
AE	Átrio esquerdo
AE/Ao	Rácio entre o Átrio esquerdo e a Aorta
A _{max}	Pico de Velocidade da Onda A Mitral
ANP	Péptido Natriurético Atrial
Ao	Aorta
BENCH	BENazepril in Canine Heart disease
BNP	Péptido Natriurético Cerebral
BSA	Body Surface Area
Cm	Centímetros
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
DMVM	Doença Mixomatosa Valvular Mitral
DMVT	Doença Mixomatosa Valvular Tricúspide
E/A	Rácio entre a onda E e a onda A do fluxo transmitral
ECG	Electrocardiograma
EDD	End Diastolic Dimension
EDDI	End Diastolic Diameter Index EDV - End Diastolic Volume
EDVI	End Diastolic Volume Index
E _{max}	Pico de Velocidade da Onda E Mitral
ESD	End Systolic Dimension
ESDI	End Systolic Diameter Index
ESV	End Systolic Volume
ESVI	End Sistolic Volume Index
E _{tdec}	Tempo de Desaceleração da Onda E Mitral
Ex.	Exemplo
FA	Fibrilação Atrial
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção

F _{enc}	Fração de Encurtamento
FT	Fluxo Transmitral
HP	Hipertensão Pulmonar
I.C 95%	Intervalo de Confiança a 95%
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
IVC	Índex Vertebral Cardíaco
Kg	Quilograma
LIVE	The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril
m/s	Metros por segundo
ml/m ²	Mililitros por metro quadrado
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de Mercúrio
ms	Milissegundos
mV	Milivoltes
NT-proANP	Porção inativa aminoterminal do Péptido Natriurético atrial
NT-proBNP	Porção inativa aminoterminal do Péptido Natriurético Cerebral
NYHA	New York Heart Association
PISA	Jet Diameter Proximal Isovelocity Surface Área
pmol/l	Picomoles por litro
RM	Regurgitação Mitral
Rpm	Respirações por Minuto
s	Segundos
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SVEP	Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention
VE	Ventrículo Esquerdo
VETPROOF	Veterinary Enalapril Trial to PROve delay in Onset Of Failure

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL	14
1.1.1 DEFINIÇÃO	14
1.1.2 ANATOMIA E FUNCIONAMENTO NORMAL DA VÁLVULA MITRAL	15
1.1.3 ETIOLOGIA	17
1.1.4 PATOLOGIA	19
1.1.5 EPIDEMIOLOGIA	22
1.1.6 FISIOPATOLOGIA	24
1.1.7 DIAGNÓSTICO	28
1.1.7.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	28
1.1.7.2 EXAME CLÍNICO	30
1.1.7.2.1 AUSCULTAÇÃO TORÁCICA	30
1.1.7.3 MEIOS DE DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARES	32
1.1.7.3.1 ESTUDO RADIOGRÁFICO	32
1.1.7.3.2 ESTUDO ELECTROCARDIOGRÁFICO	35
1.1.7.3.3 ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO	36
1.1.8 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO ACVIM	41
1.1.9 TRATAMENTO	42
1.1.10 HISTÓRIA NATURAL E FACTORES DE PROGNÓSTICO	45
2. OBJECTIVOS	50
3. MATERIAL E MÉTODOS	51
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	51
3.2 METODOLOGIA	51
3.2.1 MEDIÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS	51
3.2.2 PROGRESSÃO DA DOENÇA E SOBREVIVÊNCIA	52
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	53
4. RESULTADOS	54
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	54
4.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	57
4.2.1 ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E O TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA	59
4.2.1.1 PRESENÇA DE HIPERTENSÃO PULMONAR	59

4.2.1.2 PRESENÇA DE UM FLUXO TRANSMITRAL COM PADRÃO RESTRITIVO	60
4.2.1.3 OUTROS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	61
4.3 ANÁLISE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL ATÉ INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA	62
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÃO	70
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Vista Dorso-lateral trans-iluminada de um aparelho valvular mitral normal	15
Figura 2: Corte Histológico de uma válvula mitral canina saudável	16
Figura 3: Imagem de um aparelho valvular mitral com degenerescência mixomatosa severa	20
Figura 4: Corte Histológico de uma válvula canina com DMVM: ruptura das camadas valvulares	22
Figura 5: Corte Histológico de uma válvula canina com DMVM: deposição de mucopolissacarídeos	22
Figura 6: Dilatação atrial esquerda observada na projeção latero-lateral, num cão com DMVM	34
Figura 7: Cardiomegália acompanhada de edema pulmonar perihilar na projeção latero-lateral, num cão com DMVM	34
Figura 8: Onda P <i>mitrale</i> num cão com DMVM	35
Figura 9: Espessamento de ambos os folhetos da válvula mitral num cão com DMVM ..	38
Figura 10: Medição do Rácio AE/Ao em corte transaórtico, num cão com DMVM	38
Figura 11: Ecocardiografia em modo <i>Doppler</i> a cores num cão com RM marcada devido a DMVM	40
Figura 12: Ecocardiografia em modo <i>Doppler</i> pulsado num cão com RM devido a DMVM	40
Figura 13: Curvas <i>Kaplan-Meier</i> representativas do tempo de sobrevivência para a população em estudo	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Sistema de Classificação ACVIM	41
Tabela 2: Distribuição de Raças da Amostra	54
Tabela 3: Estatística Descritiva das Características Contínuas Estudadas	55
Tabela 4: Associação das Características Categóricas com a Sobrevida e com Tempo até Desenvolvimento de ICC	56
Tabela 5: Valores de p Resultantes da Análise de Correlação entre os Parâmetros Ecocardiográficos Contínuos e a Sobrevida	62

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição da amostra por tempo de observação	57
Gráfico 2: Distribuição da amostra de acordo com a causa de morte	58
Gráfico 3: Sobrevida de cães com e sem hipertensão pulmonar	60
Gráfico 4: Sobrevida de cães com e sem fluxo transmitral restritivo	61

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL

1.1.1 DEFINIÇÃO

A doença mixomatosa valvular mitral (DMVM) é a doença cardíaca adquirida mais comumente diagnosticada em cães adultos (Häggström *et al.*, 2004). Esta doença, é causada por uma degenerescência mixomatosa progressiva da válvula mitral que conduz à incompleta coaptação dos folhetos valvulares e, consequentemente ao desenvolvimento de regurgitação valvular (Häggström *et al.*, 2004; Borgarelli *et al.*, 2008). Alterações semelhantes podem também ser observadas em humanos, cavalos e suínos (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Em humanos, a doença é designada de síndrome do prolapso da válvula mitral (Häggström *et al.*, 2004). Na literatura veterinária, a DMVM é também denominada de endocardiose, doença valvular degenerativa crónica, doença valvular crónica, fibrose valvular crónica e insuficiência mitral adquirida (Kittleson, 1998; Häggström, 2010). Estas denominações são consideradas incompletas. A definição de endocardiose, sugere a presença de degenerescência do endocárdio, que por sua vez, não constitui a anormalidade primária desta doença. Doença valvular degenerativa crónica constitui uma denominação aceitável, contudo não aborda especificamente o tipo de degenerescência presente. Doença valvular crónica é um termo inespecífico que pode teoricamente incluir outras anormalidades, tais como a endocardite bacteriana. Fibrose valvular crónica é uma definição incompleta que apenas descreve uma das possíveis características histopatológicas da doença. E insuficiência mitral adquirida, somente permite diferenciar a doença de outras lesões congénitas da válvula mitral (Kittleson, 1998). No presente estudo, a doença será denominada de doença mixomatosa valvular mitral.

1.1.2 ANATOMIA E FUNCIONAMENTO NORMAL DA VÁLVULA MITRAL

A competência valvular mitral depende do desempenho estrutural e funcional de seis componentes básicos que constituem o aparelho valvular mitral: os folhetos da válvula mitral, as cordas tendinosas, o anel fibroso mitral, a parede atrial esquerda, os músculos papilares, e a parede ventricular esquerda (Sisson, Kwart & Darke, 1999, Fox, 2012). Em cães, a válvula mitral é composta por dois folhetos semicirculares principais, um folheto anterior (septal ou aórtico) e um posterior (parietal ou mural) de menor dimensão (Kittleson, 1998; Sisson, Kwart & Darke, 1999; Fox, 2012). Podem ainda ser observadas cúspides pequenas (comissurais) localizadas nas extremidades dos folhetos (Kittleson, 1998). Em válvulas atrioventriculares normais, os folhetos são estruturas finas e translúcidas, sem nódulos marginais, que se encontram ancoradas a músculos papilares ou, ocasionalmente, diretamente à parede ventricular, através de cordas tendinosas (Figura 1) (Fox, 2012). As extremidades dos folhetos mitral anterior e posterior, encontram-se ancoradas a músculos papilares através de cordas tendinosas de primeira ordem. As cordas tendinosas de segunda ordem, conectam a superfície ventricular média de ambas as cúspides e os músculos papilares. Já as cordas tendinosas de terceira ordem, ligam o folheto parietal e as cúspides comissurais à parede ventricular (Sisson, Kwart & Darke, 1999; Serres *et al.*, 2007). Os folhetos encontram-se ainda conectados ao perímetro externo do anel fibroso que envolve cada óstio atrioventricular (Kittleson, 1998; Fox *et al.*, 1999; Rush & Bonagura, 2006).

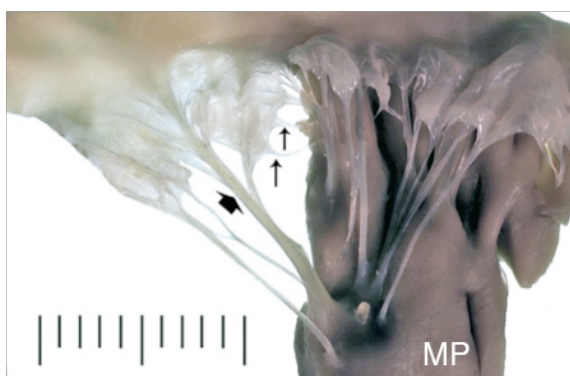


Figura 1: Vista Dorso-lateral trans-iluminada de um aparelho valvular mitral normal, dissecado de um cão com dois anos de idade, sem raça definida. É possível observar a união dos folhetos valvulares ao músculo papilar (MP) através de cordas tendinosas. As cordas tendinosas de primeira ordem encontram-se identificadas pelas setas estreitas, e a de segunda ordem, pela seta larga (Adaptado de Fox, 2012, página 105)

O exame histológico dos folhetos de uma válvula mitral normal revela a existência de quatro camadas distintas (Figura 2). As superfícies atrial e ventricular dos folhetos, são compostas por camadas denominadas de *atrialis* e de *ventricularis*, respectivamente. A *atrialis* consiste numa camada fina de células endoteliais suportada por uma estrutura de tecido conjuntivo e uma fina camada de músculo liso. A *ventricularis* é semelhante à *atrialis*, mas sem células de músculo liso. Entre as duas camadas encontra-se a *fibrosa* e a *spongiosa*. A fibrosa constitui a camada

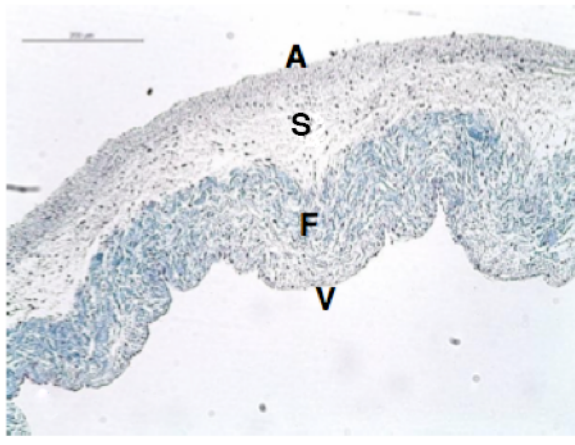


Figura 2: Corte Histológico de uma válvula mitral canina saudável. É possível observar as quatro camadas histológicas da válvula: *atrialis* (A), *spongiosa* (S), *fibrosa* (F) e *ventricularis* (V). Coloração com Tricômio de Masson (Adaptado de Corrêa *et al.*, 2011, página 194).

estrutural mais vasta dos folhetos, e encontra-se sobreposta à *ventricularis*. Esta é uma camada densa composta por feixes de colagénio, que se encontra em continuidade com o anel atrioventricular e com o núcleo central da respectiva corda tendinosa. Sob a *atrialis* encontra-se a *spongiosa*, que é constituída por fibras de colagénio, fibroblastos, células Anitschkow, e fibras elásticas, incorporadas numa substância rica em mucopolissacarídeos (Kittleson, 1998; Sisson *et al.*, 1998; Fox, 2012). As cordas tendinosas são compostas por um núcleo

central de colagénio que se encontra organizado de forma paralela ao eixo longo da corda (Sisson, Kwart & Darke, 1999).

O aparelho valvular, funciona por meio de uma interação complexa, na qual cada um dos seus elementos atua de forma coordenada de modo a evitar o prolapso valvular e a regurgitação mitral (RM) (Fox, 2012). Uma válvula mitral normal funciona como uma válvula unidirecional que permite ao sangue fluir do átrio esquerdo (AE) para o ventrículo esquerdo (VE) em diástole. Durante a sístole ventricular, esta previne ainda o fluxo retrógrado de sangue para o AE (Kittleson, 1998; Fox *et al.*, 1999; Rush & Bonagura, 2006). A válvula abre e encerra conforme um padrão cíclico, sendo que o seu movimento é ditado por alterações de pressão que ocorrem ao nível das câmaras cardíacas e dos grandes vasos (Rush & Bonagura, 2006). No início da diástole, a pressão atrial é superior à ventricular, o que resulta na ampla abertura da válvula mitral e num rápido enchimento ventricular (Ponto E no ecocardiograma). À medida que o fluxo sanguíneo desacelera a meio da diástole e as pressões entre câmaras se igualam, os folhetos encerram parcialmente. No decorrer da sístole atrial, o fluxo sanguíneo através da válvula aumenta de novo, levando a uma abertura ampla da válvula (Pico A no ecocardiograma) (Kittleson, 1998). Já o encerramento da válvula, ocorre maioritariamente de forma passiva, durante a sístole ventricular. No início da sístole ventricular, a contração do ventrículo faz com que a pressão nesta câmara exceda a existente no átrio, o que conduz à firme coaptação dos folhetos valvulares. A tendência dos folhetos valvulares em prolapsar em direção ao átrio, é contrariada pela ação das cordas tendinosas,

pela contração dos músculos papilares e pela justaposição dos folhetos (Kittleson, 1998; Sisson, Kvart & Darke, 1999).

1.1.3 ETIOLOGIA

A etiologia da DMVM é ainda desconhecida, no entanto, múltiplos factores parecem estar envolvidos na patogénese da doença (Ware, 2011). Possivelmente, um ou mais factores primários aumentam o risco de aparecimento da doença em animais predispostos, já que nem todos os cães desenvolvem degenerescência mixomatosa valvular atrioventricular. A natureza destes factores ainda não é conhecida, no entanto, foi já sugerido o envolvimento de certas anormalidades do tecido conjuntivo na patogénese da doença (Häggström *et al.*, 2004; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). De acordo com *Buchanan* (1977), essas mesmas anormalidades, parecem ter uma componente genética. Esta teoria é suportada pela observação frequente de DMVM em raças condrodistróficas, às quais está também associada a presença concomitante de outras doenças do tecido conjuntivo, tais como doença de disco intervertebral, ruptura de ligamento cruzado, traqueobroncomalácia e doença periodontal. Em humanos, há muito se pensa que o prolapso valvular mitral ocorre secundariamente a uma anormalidade sistémica do tecido conjuntivo. As mesmas alterações observadas nas válvulas atrioventriculares de cães, podem ser identificadas na válvula mitral de pessoas com prolapso da válvula mitral e em pessoas com anormalidades do colagénio (Kittleson, 1998). Por conseguinte, uma degenerescência do tecido conjuntivo, geneticamente influenciada, pode constituir um factor importante na etiologia da DMVM em cães (Pedersen & Häggström, 2000).

Uma forte componente genética pode explicar o porquê de algumas raças terem uma maior incidência de RM que outras (Olsen *et al.*, 1999a). Estudos efectuados em CKCS e *Dachshunds*, permitiram demonstrar que, nestas raças, factores genéticos estão na base da DMVM, e que o prolapso da válvula mitral constitui um elemento importante na base genética da doença (Pedersen *et al.*, 1995; Pedersen *et al.*, 1996; Olsen *et al.*, 1999a; Pedersen *et al.*, 1999b). Um estudo efectuado numa população de *Dachshunds*, verificou uma forte correlação entre o prolapso da válvula mitral nos progenitores e a sua gravidade na descendência. Tal demonstra a influência significativa que o *status* cardíaco parental tem na prevalência e intensidade dos sopros da descendência (Olsen *et al.*, 1999a). Num outro estudo efectuado em CKCS, verificou-se que o grau de RM dos progenitores se

correlacionava fortemente com o encontrado na descendência. Neste estudo, a prevalência de sopros na descendência aos cinco anos de idade, foi determinada por factores como a intensidade do sopro e a idade de aparecimento de doença nos progenitores. O que sugere que, nesta raça, também a idade em que a DMVM se desenvolve é hereditária (Swenson *et al.*, 1996; Olsen *et al.*, 1999a). Nestas raças, a DMVM parece ter um padrão poligénico de hereditariedade, na qual é necessário atingir um limiar mínimo (*threshold*) de expressão dos genes, para que ocorra desenvolvimento da doença. Nos machos, o *threshold* é menor do que nas fêmeas, o que significa que os machos desenvolvem a doença mais precocemente (Swenson *et al.*, 1996; Olsen *et al.*, 1999a).

Em *Dachshunds*, o desenvolvimento numa caixa torácica estreita, pode levar ao aprisionamento do coração no interior do tórax, o que por sua vez, pode predispor ao aparecimento de prolapso valvular mitral e DMVM. Também o tipo de pelagem destes cães se parece relacionar com a presença e gravidade do prolapso (Olsen *et al.*, 1999a).

Uma das teorias já descritas, defende que as lesões valvulares resultam da ocorrência repetida de determinados insultos sobre os folhetos, especialmente nas áreas de aposição (Häggström *et al.*, 2004; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Um defeito primário da válvula, por exemplo, pode levar ao movimento anormal da mesma (prolapso das cúspides), o que por sua vez aumenta o stress nela imposto, tanto diretamente devido à aposição anormal das cúspides, como indiretamente devido ao desenvolvimento de fluxo regurgitante. É provável, que também o dano endotelial nas áreas lesadas desempenhe um papel importante na progressão da doença. O dano endotelial pode levar a um desequilíbrio nas concentrações locais de substâncias promotoras e inibidoras de crescimento produzidas pelas células endoteliais (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Um estudo efectuado em 1999 sugeriu o possível papel da endotelina vasoativa na patogénese da DMVM. Neste estudo, foi encontrada uma forte correlação entre a densidade dos receptores de endotelina e a gravidade da doença (Mow & Pedersen, 1999a). Também mediadores locais ou sistémicos neurohormonais, metabólicos ou inflamatórios podem influenciar a progressão da lesão valvular ou, a subsequente remodelagem miocárdica e disfunção ventricular que acompanham a longo prazo uma regurgitação valvular hemodinamicamente significativa (Atkins *et al.*, 2009).

1.1.4 PATOLOGIA

As alterações patológicas observadas na DMVM conduzem à restrição mecânica da válvula e promovem o desenvolvimento de insuficiência valvular (Fox, 2012). A degenerescência mixomatosa não se encontra restrita à válvula mitral, podendo ser detectada em qualquer uma das quatro válvulas intracardíacas (Häggström *et al.*, 2004; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Cerca de 60% dos cães com DMVM têm apenas a válvula mitral afectada, enquanto que 10% têm somente envolvimento da válvula tricúspide. Os restantes 30% incluem cães com ambas as válvulas acometidas. Já as válvulas pulmonar e aórtica raramente são afectadas (Kittleson, 1998). Atualmente, sabe-se que a maioria dos cães desenvolvem DMVM com o avançar da idade, e que a patologia desta doença é bastante semelhante à do prolapso primário da válvula mitral em humanos (Pedersen & Häggström, 2000; Reineke *et al.*, 2008).

Macroscopicamente, a DMVM é caracterizada por uma distorção nodular dos folhetos valvulares, assim como por um espessamento e, por vezes, alongamento das cordas tendinosas (Figura 3) (Abbott, 2008). A degenerescência mixomatosa transforma folhetos normais, finos e translúcidos, em estruturas opacas que se tornam progressivamente espessadas e deformadas (Fox, 2012). No entanto, a aparência macroscópica da degenerescência mixomatosa depende do estadio em que a doença se encontra quando a válvula é examinada. Na presença de degenerescência valvular ligeira, por exemplo, os achados macroscópicos podem mesmo não ser aparentes, especialmente se não houver evidência de insuficiência valvular (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Em estadios iniciais da doença, existe geralmente um pequeno número de focos nodulares de degenerescência mas, à medida que a doença progride, estes nódulos aumentam em quantidade e tamanho, coalescendo e dando origem a folhetos valvulares espessados com áreas abauladas e balonizadas que podem prolapsar em direção ao átrio (Abbott, 2008; Ware, 2009; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010; Borgarelli & Buchanan, 2012). Inicialmente, estas alterações desenvolvem-se na área de aposição das cúspides, tornando-se mais pronunciadas na região onde as cordas tendinosas se inserem. Com a progressão da doença, estas lesões tornam-se difusas e levam à contração da válvula, o que por sua vez, previne a sua adequada coaptação e resulta em incompetência valvular (Abbott, 2008; Reineke *et al.*, 2008; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Para além destas lesões, podem ainda ocorrer: dilatação do AE e do anel mitral; e hipertrofia excêntrica do VE (Kittleson, 1998; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Comparativamente, alguns cães de grande porte revelam ter

anormalidades menores do aparelho valvular perante a presença de RM marcada (Borgarelli *et al.*, 2004).

Na presença de DMVM severa, a degeneração mixomatosa pode ainda afectar as cordas tendinosas, frequentemente as de primeira ordem, tornando-as alongadas, espessadas e irregulares (particularmente na zona adjacente ao folheto valvular) (Borgarelli & Buchanan, 2012; Fox, 2012). Perante estas alterações, pode ocorrer ruptura de uma corda tendinosa, fenómeno este, que segundo *Serres et al.* (2007) parece ser mais frequente em cães pertencentes à classe III da classificação ISACHC. Adicionalmente, pode haver trauma do endocárdio atrial devido ao impacto de jactos de sangue regurgitante gerados a alta velocidade em direção ao átrio. Estes jactos podem gerar lesões focais espessadas e fibrosadas do endocárdio, e em casos avançados, podem mesmo conduzir ao aparecimento de fendas atriais. A ocorrência de ruptura atrial e consequente tamponamento cardíaco constitui uma sequela pouco comum desta doença, mas de consequências catastróficas para o paciente (Fox, 2012).

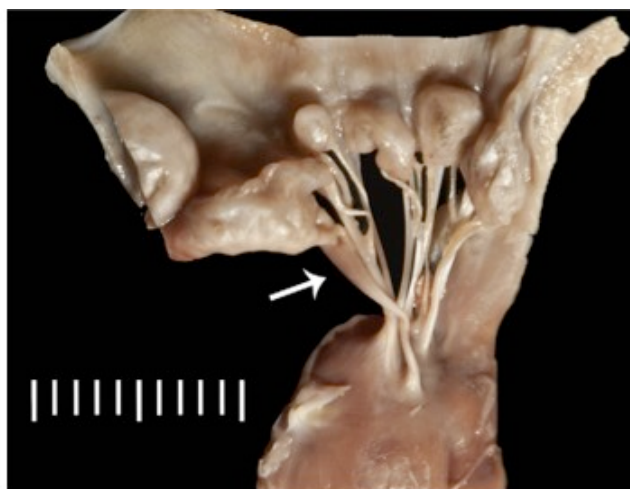


Figura 3: Imagem de um aparelho valvular mitral com degenerescência mixomatosa severa, dissecada de um CKCS macho com 8 anos. Verifica-se a presença de distorção e abaulamento dos folhetos valvulares, assim como espessamento proximal de uma corda tendinosa (Seta) (Adaptado de Fox, 2012, página 112).

O remodelamento histopatológico das lesões é de natureza mixomatosa, e caracteriza-se principalmente pela expansão progressiva da camada *spongiosa* e pela disrupção da camada *fibrosa* (Rush & Bonagura, 2006). As alterações iniciais ocorrem ao longo da superfície atrial da válvula, havendo proliferação de fibroblastos subendoteliais. À medida que a doença se agrava, há lesão endotelial, o que conduz à exposição de tecido conjuntivo subendotelial, especialmente nas extremidades e superfície ventricular dos folhetos valvulares. Com a progressão da doença as fibras elásticas existentes entre a *atrialis* e a *spongiosa* separam-se, há um aumento da dimensão da *spongiosa*, e a *fibrosa* degenera (Figura 4) (Kittleson, 1998).

Na *spongiosa*, ocorre expansão da matriz extracelular, havendo um aumento marcado da deposição de glucosaminoglicanos e proteoglicanos, o que por sua vez, conduz à formação de pequenos nódulos e espessamento progressivo da camada (Figura 5). Já na *fibrosa*, os feixes de colagénio tornam-se espessados e hialinizados, fragmentando-se e acabando por desaparecer. Em casos severos, chegam a restar apenas fragmentos da *fibrosa*, tornando-se difícil distinguir esta camada da *spongiosa* (Kittleson, 1998; Fox, 2012). Alterações semelhantes ocorrem em cordas tendinosas acometidas (Kittleson, 1998). A DMVM é uma doença estéril não inflamatória. No entanto, existe um crescente interesse relativamente ao papel que determinados mediadores inflamatórios podem estar a desempenhar na progressão da doença. Um estudo que avaliou os padrões de expressão genómica em válvulas de cães afectados, confirmou a ativação de diversas vias envolvidas na sinalização celular, inflamação, e ativação da matriz extracelular, durante o processo degenerativo da DMVM (Oyama & Chittur, 2006; Rush, 2009).

Em cães com DMVM severa, pode ainda ocorrer o desenvolvimento de fibrose subendocárdica, especialmente nos músculos papilares. Estas lesões, podem por sua vez, levar ao aparecimento de arteriosclerose intramural e de pequenos enfartes miocárdicos associados (Häggström *et al.*, 2004; Rush & Bonagura, 2006; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Histologicamente, estas alterações vasculares são semelhantes às encontradas na válvula mitral, sendo caracterizadas pelo desenvolvimento de degenerescência hialina e pela proliferação de fibroblastos e de células de músculo liso na parede arterial. Tal transformação conduz à estenose e fibrose intramural arterial, fenómeno este, que parece estar associado à ocorrência de morte súbita em cães com DMVM (Falk *et al.*, 2006; Falk *et al.*, 2010).

Permanece por clarificar, como é que os achados patológicos da DMVM se relacionam com a idade e com factores genéticos, e quais destes são causadores, consequentes ou contribuintes para a progressão da doença (Fox, 2012; Rush, 2009).

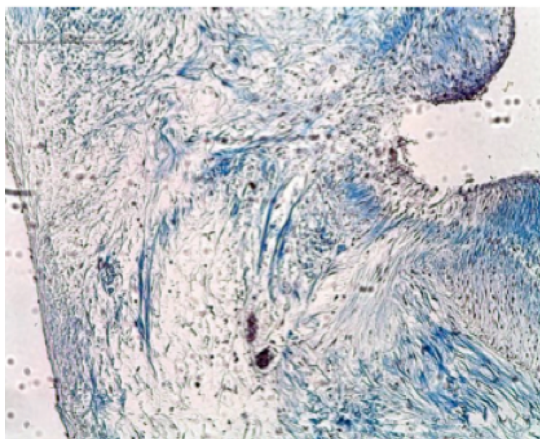


Figura 4: Corte Histológico de uma válvula canina com DMVM, na qual se pode observar a disrupção das camadas da válvula. Coloração com Tricômio de Masson (Adaptado de Corrêa *et al.*, 2011,página 194).

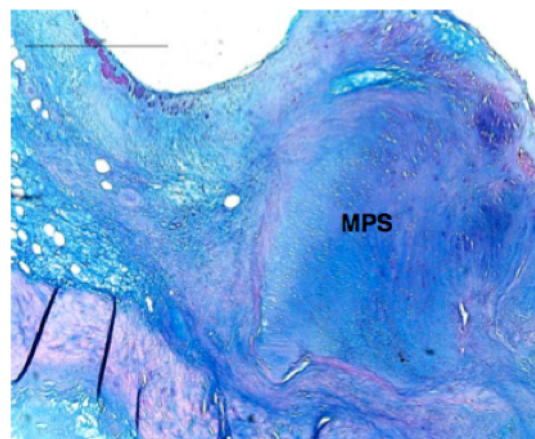


Figura 5: Corte Histológico de uma válvula canina com DMVM, na qual se verifica a deposição acentuada de mucopolissacarídeos (MPS). Coloração com Azul de Alcian (Adaptado de Corrêa *et al.*, 2011, página 193).

1.1.5 EPIDEMIOLOGIA

A DMVM é a doença cardíaca adquirida mais comumente diagnosticada em cães de pequeno a médio porte, representando cerca de 75 a 80% das doenças cardiovasculares nesta espécie (Detweiler & Patterson, 1965; Buchanan, 1977; Olsen *et al.*, 1999a; Borgarelli *et al.*, 2004; Borgarelli *et al.*, 2008; Häggström *et al.*, 2009; Borgarelli & Häggström, 2010). Esta representa a causa mais comum de RM em cães, sendo responsável por aproximadamente 10% de todas as mortes nesta espécie (Pedersen *et al.*, 1996; Borgarelli *et al.*, 2004; Rush, 2009). A DMVM pode afectar todas as raças, mas é mais prevalente em raças como *Papillon*, *Poodle*, *Chihuahua*, *Dachshund*, *Shi Tzus* e CKCS (Sisson, Kvart & Darke, 1999; Serfass *et al.*, 2006; Abbott, 2008; Häggström, 2010; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Raças de maior porte são menos propensas ao desenvolvimento de DMVM, apesar de serem também ocasionalmente afectadas (Buchanan, 1977; Borgarelli *et al.*, 2004). A afecção mais frequente de cães pequenos em relação a cães de grande porte, sugere a existência de uma correlação negativa entre a prevalência da doença e o peso corporal (Pedersen *et al.*, 1999b).

A prevalência da DMVM está dependente da idade, sexo e raça (Serfass *et al.*, 2006). Esta aumenta drasticamente com a idade, podendo ocorrer em mais de 90% dos cães de raça pequena com mais de 8 anos (Whitney, 1974; Häggström *et al.*, 1992; Beardow & Buchanan, 1993; Pedersen *et al.*, 1995; Häggström, 1996a; Olsen *et al.*, 1999a; Borgarelli *et al.*, 2008; Fox, 2012). De acordo com Detweiler & Patterson (1965), a prevalência de sopros resultantes desta doença, foi de 11, 24 e 37% em cães entre os 5 a 8 anos, 9 a 12 anos e 13 anos ou

mais respectivamente. Sabe-se também que a prevalência é maior, e a progressão da doença mais acentuada em machos que em fêmeas (Beardow & Buchanan, 1993; Garncarz *et al.*, 2013). Está reportado que os machos desenvolvem a doença mais precocemente que as fêmeas, o que significa que a prevalência a uma dada idade é mais elevada em machos (Sisson *et al.*, 1999; Borgarelli & Häggström, 2010). Nos humanos, bem como na espécie canina, os machos têm aproximadamente o dobro da predisposição para o desenvolvimento de doença severa com o avançar da idade (Deitweiler & Patterson, 1965; Swenson *et al.*, 1996). Num estudo efectuado por *Deitweiler & Patterson*, a prevalência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) devido a RM em Cocker Spaniels, foi cerca de 4,5 vezes mais alta em machos que em fêmeas (Deitweiler & Patterson, 1965).

A DMVM tem sido amplamente investigada em CKCS, pois os cães pertencentes a esta raça, desenvolvem insuficiência cardíaca (IC) devido à DMVM, mais frequentemente e precocemente que outras raças (Häggström *et al.*, 1992; Pedersen *et al.*, 1999 b; Borgarelli & Buchanan, 2012). Uma elevada prevalência da doença tem sido reportada em CKCS no Reino Unido, Suécia e Estados Unidos da América. Pelo contrário, na Austrália, não existe evidência duma prevalência superior da doença em CKCS (Borgarelli & Buchanan, 2012). Nesta raça, um sopro característico de insuficiência mitral, pode ser auscultado em aproximadamente 10% dos cães com menos de 1 ano, e em cerca de 50% dos cães entre os 5 a 6 anos de idade. Aos 10 anos, a prevalência da doença chega a aproximar-se dos 100% (Häggström *et al.*, 1992; Beardow & Buchanan, 1993; Pedersen *et al.*, 1999b). É ainda estimado que 15 a 20% dos CKCS com menos de 10 anos, desenvolvem IC severa que resulta em morte ou eutanásia (Häggström, 1996). Mas, apesar do desenvolvimento precoce da doença em CKCS, o curso de progressão da doença não parece ser muito diferente do observado em outras raças de porte semelhante (Atkins *et al.*, 2009). Também os *Dachshunds* têm sido estudados, tendo sido já reportado que cerca de 50% destes cães desenvolvem um sopro derivado de DMVM antes dos 10 anos de idade (Olsen *et al.*, 1999 a). Adicionalmente, raças de maior porte como o Pastor Alemão, têm sido alvo de investigação recentemente. Segundo *Borgarelli et al.*, os achados clínicos e ecocardiográficos de DMVM no Pastor Alemão, aparentam ser diferentes dos observados em raças de pequeno porte (Borgarelli *et al.*, 2004).

Recentemente no Reino Unido, foram detectados sopros em 8,6% dos CKCS estudados, entre os 4 e os 5 anos de idade (Lewis *et al.*, 2011). Tal valor representa uma prevalência mais baixa que a observada em estudos anteriores, o que pode refletir as consequências da adopção de programas de reprodução seletivos. Pelo contrário, na Suécia, não foi verificada uma

redução na prevalência de sopros em CKCS de 6 anos, nos anos 2007 (53%) e 2009 (55%), após a implementação dum programa de reprodução em 2001 (Ludin & Kvart, 2010). No entanto, apesar da presença de um sopro holosistólico ser um bom indicador da doença, deve-se ter em conta que cães com doença moderada podem não apresentar sopro, apesar de terem evidência ecocardiográfica de RM devido a DMVM (Häggström, 1996; Pedersen *et al.*, 1999a; Garncarz *et al.*, 2012). E por isso, a prevalência da doença pode estar subrepresentada.

1.1.6 FISIOPATOLOGIA

Um adequado encerramento da válvula mitral requer um aparelho valvular anatomicamente e funcionalmente intacto. A regurgitação de sangue para o AE, pode ocorrer na presença de alterações dos folhetos valvulares, dilatação do anel atrioventricular, ruptura de cordas tendinosas, ou contração inadequada dos músculos papilares. Mais do que um destes factores é geralmente identificado em cães com DMVM (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). A progressão da doença envolve dois eventos patofisiológicos: a progressão da degenerescência valvular e a da RM, sendo que a gravidade da última é dependente da primeira (Häggström, 2010). A RM pode ser ligeira e ter consequências mínimas, ou pode ser severa e resultar em IC (Abbott, 2008). O desenvolvimento de IC não ocorre em todos os cães afectados por DMVM, e é geralmente um processo que requer muitos anos, embora algumas raças sejam afectadas mais precocemente e tenham uma progressão mais rápida da doença (Rush & Bonagura, 2006).

A presença de RM ligeira, geralmente não conduz a alterações aparentes da dimensão das câmaras cardíacas ou da função cardíaca. O volume de ejeção mantém-se dentro da normalidade, e o pequeno volume de sangue regurgitante é facilmente acomodado pelo AE (Häggström *et al.*, 2004). À medida que a RM se agrava, a pressão no AE aumenta, o que potencialmente resulta na dilatação desta câmara cardíaca. O efeito do volume regurgitante sobre a pressão e volume atrial esquerdo, e consequentemente sobre a pressão capilar pulmonar, dependem do tamanho do AE e da sua complacência. A complacência atrial esquerda é determinada pela taxa de aumento do volume regurgitante, que por sua vez, é determinada pela taxa de progressão da MMVD e pela remodelação em resposta à sobrecarga de volume (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Cães com DMVM crónica, têm geralmente um AE moderadamente a severamente dilatado, e enquanto este permanecer suficientemente complacente para acomodar o volume de sangue regurgitante, não há desenvolvimento de

ICC (Sisson, Kwart & Darke, 1999; Rush, 2009). Já na presença de RM aguda, decorrente da ruptura de uma corda tendinosa, o AE pode encontrar-se normodimensionado, por não ter havido possibilidade de adaptação face ao incremento agudo do volume regurgitante (Kittleson, 1998; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Portanto, a taxa de progressão da RM, assim como o grau de distensibilidade atrial e de contração ventricular, influenciam a tolerância à DMVM (Ware, 2009a).

Com a progressão das lesões valvulares e o aumento da RM, há redução do volume de ejeção ventricular, o que por sua vez, estimula a ativação de mecanismos compensatórios, a fim de restaurar o débito cardíaco e consequentemente melhorar a perfusão tissular (Häggström *et al.*, 2004; Rush, 2009; Ware, 2009a). As consequências hemodinâmicas e circulatórias da instalação de IC, envolvem o desenvolvimento de remodelação atrial e ventricular esquerda com hipertrofia miocárdica excêntrica, o aumento da frequência e contractibilidade cardíacas, o incremento da drenagem linfática pulmonar, a retenção de fluidos e a modulação neurohormonal da função cardíaca (Häggström, 2010). Os mecanismos de compensação cardíacos são recrutados em primeiro lugar, enquanto que os sistêmicos apenas parecem ser ativados quando os cardíacos deixam de ser adequados na manutenção do débito cardíaco (Häggström *et al.*, 2004). Perante a instalação duma sobrecarga de volume no átrio e VE, ocorrem dilatação atrial e ventricular, de forma a acomodar o crescente volume regurgitante. Um aumento da pré-carga conduz ainda ao desenvolvimento de hipertrofia miocárdica excêntrica, e a um aumento da força de contração e do volume de ejeção ventricular, de acordo com a lei de *Frank-Starling* (Abbott, 2008; Häggström *et al.*, 2004; Ware, 2009b; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010; Ware, 2011). Com a diminuição do débito cardíaco há uma redução da pressão arterial sistêmica e do fluxo sanguíneo renal. Os baroreceptores detectam imediatamente uma diminuição na pressão sanguínea, e os rins, uma redução do fluxo sanguíneo (Kittleson, 1998). A estimulação dos baroreceptores resulta na ativação do sistema nervoso simpático e na atenuação da atividade parassimpática (Oyama, 2010). Esta ativação, resulta num aumento da frequência e da contractibilidade cardíaca (através da estimulação de receptores β_1 adrenérgicos do miocárdio); na constrição arteriolar sistêmica, e na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Os efeitos da estimulação simpática permitem aumentar o débito cardíaco inicialmente. No entanto, a estimulação crónica do sistema nervoso simpático, acaba por resultar na depleção das reservas de noradrenalina, na dessensibilização do coração à estimulação adrenérgica, e na apoptose e necrose de células miocárdicas. Assim sendo, o que começa por ser uma resposta compensatória importante, eventualmente agrava ainda mais a lesão miocárdica (Ware, 2009

b; Oyama, 2010; Ware, 2011). Por sua vez, a redução da perfusão renal, a sua estimulação adrenérgica, e a reduzida entrega de sódio à macula densa do túbulo distal, desencadeiam a ativação do SRAA (Oyama, 2010; Ware, 2009b; Ware, 2011). A renina converte a angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor que estimula a libertação de aldosterona e de vasopressina, aumenta a sede, e facilita a secreção de norepinefrina e epinefrina (Ware, 2009b; Ware, 2011). Apesar destes mecanismos melhorarem o débito cardíaco, a sua ativação crónica acelera a deterioração da função cardíaca e a sua remodelação patológica (Sisson, Kwart & Darke, 1999; Rush & Bonagura, 2006; Ware, 2009b, Ware, 2011). O aumento da produção de endotelinas e citocinas próinflamatórias, assim como de factores vasodilatadores e natriuréticos, contribui também para a interação complexa entre os mecanismos neurohormonais e as suas consequências (Ware, 2009b; Ware, 2011). A endotelina-1, por exemplo, é uma proteína com um potente efeito vasoconstritor, que conduz à retenção de sódio e de água, que potencia outros sistemas neurohormonais, e que promove hipertrofia e fibrose miocárdicas (Kellihan & Stepien, 2012). Esta é primariamente produzida por tecidos endoteliais vasculares em resposta à angiotensina II, a stress endotelial, e a várias citocinas vasoativas; e parece ter uma influência importante no desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP) em casos de IC (Ware, 2009b; Oyama, 2010;). Já o péptido natriurético atrial (ANP) e o péptido natriurético cerebral (BNP) são primariamente produzidos e armazenados no músculo atrial, sendo libertados quando ocorre estiramento atrial (Oyama, 2010; Ware, 2011). A libertação destes péptidos resulta em vasodilatação periférica, natriurese e diurese, efeitos estes que antagonizam os do SRAA e do sistema nervoso simpático em estadios iniciais da doença. (Kittleson, 1998; Sisson, Kwart & Darke, 1999; Oyama, 2010; Ware, 2011). No entanto, a influência dos mecanismos vasoconstritores torna-se predominante assim que a IC progride (Ware, 2011).

Em cães com DMVM, somente aqueles com insuficiência mitral severa desenvolvem ICC (Kittleson, 1998). Na presença de RM severa, os mecanismos compensatórios deixam de ser eficientes, o que resulta na diminuição do débito cardíaco e aumento da pressão venosa pulmonar (Kittleson, 1998; Häggström, 2010). Na ICC, há uma elevação da pressão diastólica ventricular, da pressão atrial esquerda e, consequentemente da pressão venosa, o que por sua vez, conduz ao aumento da pressão hidrostática capilar pulmonar. Este fenómeno resulta na transudação de fluído dos capilares para o interstício e alvéolos pulmonares (edema pulmonar) (Kittleson, 1998). Quando a pressão hidrostática capilar aumenta gradualmente, pode chegar a exceder os 20 mmHg sem que haja desenvolvimento de edema pulmonar (normal < 12 mmHg) (Lang & Glaus, 2010). Este desenvolve-se quando a capacidade da

drenagem linfática pulmonar é ultrapassada (Ware, 2009a; Ware, 2011). O desenvolvimento de HP pode ainda contribuir para o aparecimento de IC direita (Ware, 2009a; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

A função sistólica miocárdica encontra-se geralmente preservada na DMVM, mesmo em fases avançadas de doença e perante sinais severos de ICC, já que a ejeção de sangue para o AE é feita a baixa pressão, o que requer pouco esforço ventricular (Abbott, 2008; Ware, 2009a). No entanto, a sobrecarga crónica de volume conduz a uma diminuição progressiva e inevitável da contractibilidade miocárdica, o que por sua vez, contribui para o agravamento da dilatação ventricular e da RM (Häggström *et al.*, 2004; Ware, 2009a; Ware, 2011). A disfunção miocárdica que se desenvolve na DMVM é referida como cardiomiopatia de sobrecarga de volume e é mais comumente observada em cães de raça grande (Kittleson, 1998; Häggström *et al.*, 2004; Rush & Bonagura, 2006; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Os mecanismos subjacentes à diminuição da contractibilidade miocárdica parecem envolver a presença de esclerose miocárdica e consequente aparecimento de pequenos enfartes. Estes aumentam o risco de vir a desenvolver ICC e morte súbita. (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

Embora a DMVM tenha uma progressão lenta, a ocorrência de determinados eventos agravantes, pode levar ao aparecimento de sinais clínicos em cães previamente compensados. Por exemplo, a presença de arritmias pode precipitar o aparecimento de ICC, síncope ou ambas; pois pode levar à redução do débito cardíaco, a um aumento das demandas do miocárdio em oxigénio e ao agravamento da congestão venosa pulmonar. Já a ruptura de uma corda tendinosa resulta em um aumento agudo do volume regurgitante, e pode levar ao desenvolvimento de edema pulmonar fulminante em cães previamente compensados. Sinais de baixo débito cardíaco podem também ocorrer. Por outro lado, o aumento da dimensão do AE, pode resultar na compressão do brônquio principal esquerdo e induzir tosse persistente, mesmo na ausência de edema pulmonar (Rush & Bonagura, 2006; Ware, 2009a; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Este pode ainda rupturar, devido ao extremo estiramento cardíaco, causando tamponamento cardíaco (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

1.1.7 DIAGNÓSTICO

1.1.7.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A DMVM exhibe um amplo espectro de gravidade. Na maior parte dos cães afectados, não causa sinais clínicos, e é frequentemente detectada quando um sopro cardíaco é auscultado durante uma consulta de rotina ou de manejo duma doença não cardíaca (Abbott, 2008). A DMVM pode não causar sinais clínicos durante anos, e alguns cães não chegam a desenvolver sinais de IC. Quando estes surgem, geralmente relacionam-se com diminuição da tolerância ao exercício e com manifestações resultantes de congestão e edema pulmonar (Ware, 2009 a; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Assim que a IC se desenvolve, uma variedade de apresentações clínicas são possíveis, estando estas relacionadas com o grau e duração da disfunção valvular (Rush, 2009).

Os sinais clínicos relacionam-se com a presença e grau de um ou mais dos seguintes eventos fisiopatológicos, ordenados por ordem de importância: (1) pressão venosa pulmonar e atrial esquerda elevadas, o que conduz a esforço respiratório e tosse devido à presença de edema pulmonar e compressão brônquica; (2) diminuição do volume de ejeção ventricular esquerdo e/ou direito, que resulta em fraqueza e letargia; (3) IC direita, que conduz ao aparecimento de efusão pleural e ascite; (4) descompensação aguda seguida de edema pulmonar fulminante e fibrilação ventricular, que leva a morte súbita. Visto que estes sinais não são específicos de IC descompensada, o desafio diagnóstico na DMVM não passa apenas por determinar se a doença está presente, mas sim confirmar se esta é responsável pelos sinais clínicos (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

Geralmente, os primeiros sintomas reportados pelo proprietário são: intolerância ao exercício, tosse e taquipneia acompanhada de esforço respiratório (Ware, 2009a). A ocorrência de perda de peso, fraqueza, e síncope podem também ser estímulos para apresentação no Veterinário (Rush, 2009).

A tosse é comumente o sinal mais reportado, no entanto, é inespecífico de doença ou IC, e por isso, deve ser investigado com especial atenção. (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). A tosse tende a ocorrer durante a noite e primeiras horas da manhã, assim como, em associação com atividade física (Ware, 2009a). A ocorrência de tosse resultante de compressão brônquica, é frequentemente seca e áspera, e quando associada a edema pulmonar pode ser húmida e produtiva (Abbott, 2008). Em cães com DMVM, a presença de tosse pode resultar duma série de diferentes mecanismos patofisiológicos, incluindo os envolvidos no colapso das vias aéreas, bronquite crónica, ou edema pulmonar resultante de IC esquerda

(Singh *et al.*, 2012). O clínico deve então estar ciente de que a tosse é uma sequela comum de doença respiratória, e que cães de idade avançada e de pequeno porte com RM, comumente têm doença respiratória concomitante. Consequentemente, a combinação da presença de tosse e de um típico sopro cardíaco, não indica necessariamente que se está perante ICC (Kittleson 1998; Ferasin *et al.*, 2013). Num estudo previamente realizado com o objectivo de investigar a associação entre tosse, em cães com DMVM, e as suas potenciais causas, não houve associação estatística entre esta e a presença de ICC (Ferasin *et al.*, 2013). No passado, foi já demonstrado que a estimulação dos receptores da tosse não ocorre a nível alveolar ou intersticial, mas apenas nas porções proximais da árvore respiratória (Ex.: laringe, traqueia, brônquios) em diferentes modelos animais, incluindo no cão. Excepto quando a quantidade de fluido aí presente é suficiente para afluir até às vias aéreas superiores. No entanto, este fenómeno, é geralmente apenas observado em cães com edema pulmonar cardiogénico agudo severo. Outra importante observação que emerge deste estudo, é que cães com edema pulmonar apresentam-se inevitavelmente dispneicos ou taquipneicos, suportando o facto de que a presença isolada de tosse é um sinal pouco provável de IC em cães (Ferasin *et al.*, 2013). De acordo com um estudo realizado por Ferasin *et al.* (2013) a presença concomitante de doença das vias aéreas, representa o mais considerável factor de risco para o desenvolvimento de tosse em cães com DMVM. Também a dimensão do AE é considerado um importante cofactor para a presença de tosse em cães afectados por DMVM, já que o AE quando aumentado de tamanho, pode exercer pressão mecânica dorsal sobre as vias aéreas, com subsequente estimulação dos receptores da tosse. Por outro lado, num outro estudo, executado por Singh *et al.* (2012) não se verificou associação entre o aumento moderado a severo do AE e colapso bronquial esquerdo.

Os sinais clínicos de edema pulmonar podem-se desenvolver gradualmente ou de forma aguda. É comum observar a ocorrência de episódios intermitentes de edema pulmonar sintomático, intercalados com períodos de IC compensada durante meses a anos. Na presença de edema pulmonar os cães estão frequentemente ansiosos e inquietos, e em casos mais severos existe dispneia evidente e, frequentemente, tosse produtiva e húmida acompanhada de sons respiratórios como sibilos (Ware, 2009a; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Estes cães são geralmente pouco ativos e apresentam graus variáveis de inapetência (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Caso ocorra ruptura de uma corda tendinosa, instalação aguda de arritmias cardíacas ou uma carga excessiva e aguda de sal, pode haver desenvolvimento de ICC aguda. Os cães com tal apresentação, exibem edema pulmonar severo a fulminante e requerem atenção imediata (Kittleson, 1998).

A ocorrência de síncope pode ser o primeiro sinal de doença cardíaca, podendo ser resultante do aparecimento de arritmias significativas, secundariamente a um baixo débito cardíaco, em associação a uma resposta vaso-vagal (reflexo-mediada), ou na sequência de um episódio de tosse (síncope tússica). A síncope como apresentação inicial de IC, tem muito provavelmente uma componente reflexo mediada ou vaso-vagal (Rush, 2009; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). A frequência com que ocorrem varia desde episódios ocasionais a vários por dia (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

1.1.7.2 EXAME CLÍNICO

Ao exame físico, as mucosas encontram-se geralmente normais, mesmo em cães com edema pulmonar, podendo por outro lado, estar cianóticas ou pálidas em estádios avançados de IC (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Um pulso femoral fraco pode, por vezes, ser identificado na presença de IC (Häggström, 2010). Perante distúrbios de ritmo, deficits de pulso podem ainda ser detectados em alguns cães (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

Uma vez que a progressão da DMVM pode levar ao envolvimento do lado direito do coração, a presença de ascite, hepatomegália e esplenomegália pode, por vezes, ser identificada (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

1.1.7.2.1 AUSCULTAÇÃO TORÁCICA

Os estádios iniciais de DMVD são frequentemente caracterizados pela presença de um sopro apical sistólico, de baixa intensidade, com máxima intensidade sobre o ápex esquerdo do coração, ao nível do quinto espaço intercostal. O sopro pode ocorrer a cada batimento cardíaco ou ser intermitente, sendo por vezes, apenas audível durante a inspiração (Sisson, Kvart & Darke, 1999; Häggström *et al.*, 2004; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Os sopros de baixa intensidade podem ser difíceis de detectar através da auscultação cardíaca, especialmente se por parte de um clínico menos experiente (Pedersen *et al.*, 1999a). Tais sopros, podem ainda ser influenciados pelo grau de stress em que o cão se encontra durante o exame clínico, sendo que a manipulação e exercício físico podem aumentar a sua intensidade, ou mesmo provocar um sopro em cães na qual este se encontra ausente durante o repouso (Pedersen *et al.*, 1999a; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Nos estádios iniciais da

DMVM, o único achado da auscultação pode ser a presença dum *click* mesossistólico, um som sistólico adicional (Pedersen & Häggström, 2000). Este tem sido associado ao prolapso da válvula mitral, e, em muitos cães parece ser um precursor de RM (Abbott, 2008; Rush, 2009).

Com a progressão da doença, o sopro torna-se holossistólico e mais intenso. Na presença de um sopro de elevada intensidade, o segundo som cardíaco (S_2) pode-se tornar menos audível ou mesmo estar oculto (Sisson, Kvart & Darke, 1999; Abbott, 2008). Quando se está perante RM severa é, por vezes, possível ouvir um terceiro som cardíaco (galope), que por sua vez, é um forte indicador de falha miocárdica (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Este nem sempre é fácil de distinguir dum *click* mesossistólico (Abbott, 2008). Um frémito pré-cordial pode também ser identificado em cães com RM moderada a severa, quando a intensidade do sopro é equivalente ou maior que grau V/VI (Abbott, 2008; Ware, 2009a). Na presença de HP, pode mesmo, aparecer um novo sopro cardíaco direito, ou uma mudança do seu ponto de máxima intensidade para esse lado (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010; Kellihan & Stepien, 2012).

A intensidade do sopro depende duma variedade de factores, no entanto, a presença de regurgitação severa causa geralmente um sopro de alta intensidade (Sisson, Kvart & Darke, 1999; Abbott, 2008; Rush, 2009). Em CKCS, há uma forte relação entre a intensidade do sopro, a dimensão cardíaca, a gravidade da RM, e a classe NYHA (New York Heart Association) de IC. CKCS com um sopro de grau 3/6 ou menor, e um segundo som cardíaco (S_2) claramente audível, têm muito provavelmente doença moderada (NYHA classe I ou II) (Häggström *et al.*, 1992; Häggström *et al.*, 1995). Já em cães de grande porte, a intensidade do sopro pode não se correlacionar com a gravidade da doença (Borgarelli *et al.*, 2004). Esta diferença parece ocorrer porque estes cães quando afectados por DMVM, mais comumente apresentam fibrilação atrial (FA) e falência miocárdica. Ambas estas condições podem influenciar a intensidade do sopro (Borgarelli & Häggström, 2010).

Em cães com doença cardíaca severa, há pouca influência vagal sobre a frequência e ritmo cardíacos, sendo portanto comum a ausência de arritmia sinusal respiratória. Pelo contrário, esta é frequentemente preservada ou até acentuada em cães na qual uma doença primária das vias aéreas é responsável pelos sinais clínicos (Abbott, 2008). Com o desenvolvimento de IC, há um aumento do tónus simpático e uma diminuição do tónus parassimpático, que resultam na elevação da frequência cardíaca (FC) acompanhada duma redução da sua variabilidade, com o aumento da gravidade (Häggström *et al.*, 1996; Crosara *et al.*, 2010; Rasmussen *et al.*, 2012). Tais mecanismos, ocorrem de forma a compensar pelas alterações circulatórias detectadas pelos baroreceptores e quimoreceptores (Häggström *et al.*, 1996). No entanto, é

importante ter em conta que a FC é variável e pode também estar elevada na presença de outros factores, tais como stress ou doença concomitante (Häggström *et al.*, 2004).

À auscultação pulmonar podem ser auscultados sons brônquicos, que por sua vez, podem progredir para crepitações pulmonares devido ao aparecimento de edema pulmonar. Na presença de edema pulmonar, as crepitações são geralmente proeminentes sobre a região hilar ou lobos pulmonares caudais, durante a inspiração (Rush, 2009). No entanto, nem todos os animais com edema pulmonar apresentam sons pulmonares anormais durante a auscultação. Um estudo feito por *Amberger et al.* (1995) verificou que somente 68% dos cães estudados, com edema pulmonar severo, apresentavam crepitações. É também de salientar, que em alguns cães com DMVM é possível auscultar sons pulmonares anormais que se devem a doença das vias aéreas concomitante, e não a ICC (Abbott, 2008; Ware, 2009a). Contudo, cães com IC, tendem a apresentar uma taquicardia sinusal, enquanto que os que têm doença pulmonar crónica, têm mais frequentemente uma arritmia sinusal respiratória com FC dentro da normalidade (Ware, 2009a).

Tem vindo a ser demonstrado, que existem factores capazes de influenciar os achados provenientes da auscultação. Estes incluem a experiência do clínico, o excesso de peso e o ato de arfar do animal a ser examinado (Pedersen *et al.*, 1999a). Portanto, embora os achados da auscultação sejam muitas vezes sugestivos de DMVM, o clínico deve sempre contar com a informação da anamnese; achados clínicos, ecocardiográficos e radiográficos para determinar o significado hemodinâmico da doença cardíaca (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

1.1.7.3 MEIOS DE DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARES

1.1.7.3.1 ESTUDO RADIOGRÁFICO

É recomendada a execução dum estudo radiográfico torácico em todos os pacientes que possuam um sopro típico de RM. Desta forma, é possível avaliar a importância hemodinâmica do sopro e obter radiografias torácicas base, no momento em que o paciente é assintomático para a DMVM (Atkins *et al.*, 2009). A execução de radiografias torácicas permite, também, orientar a terapêutica a instituir e excluir outras doenças que possam ser responsáveis pela sintomatologia (Rush, 2009; Häggström, 2010).

Os cães com RM leve, têm geralmente um coração normodimensionado, sem qualquer alteração pulmonar associada (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). A dilatação atrial é

considerada a característica radiográfica mais precoce e consistente da DMVM, e, pensasse que a sua curva de crescimento, possa refletir a gravidade e a duração da RM (Sisson, 1987; Sisson, Kwart & Darke, 1999; Borgarelli & Häggström, 2010). Consequentemente, a interpretação radiográfica da dimensão do AE, pode ser utilizada para avaliar a gravidade da RM na maioria dos cães com DMVM (Kittleson, 1998). Na projeção dorsoventral, o AE é inicialmente reconhecido como uma ligeira proeminência localizada na região cranial esquerda do coração, entre as 2 e as 3 horas (segundo a analogia do relógio) (Sisson, Kwart & Darke, 1999; Rush, 2009; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Na projeção torácica lateral, à medida que o AE aumenta de tamanho, o seu corpo torna-se visível como uma massa radiodensa no limite dorsocaudal da silhueta cardíaca (Figura 6). O aumento do tamanho do átrio e do VE resulta, também, num achatamento do bordo caudal do coração, podendo este tornar-se mais convexo. Nesta projeção, o aumento do AE pode ainda levar ao desvio dorsal da porção caudal da traqueia, e à elevação do brônquio principal esquerdo (Sisson, Kwart & Darke, 1999; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

Com a progressão da DMVM, podem surgir sinais radiográficos de congestão pulmonar. À medida que a pressão venosa pulmonar aumenta, as veias pulmonares dilatam e tornam-se mais evidentes, tornando-se maiores que as artérias pulmonares que as acompanham. Uma constante elevação da pressão venosa pulmonar resulta no aparecimento de edema intersticial pulmonar (Sisson, Kwart & Darke, 1999). Em cães, o edema pulmonar tem inicialmente um padrão radiográfico intersticial, que com o progredir da congestão venosa se torna alveolar (Kittleson, 1998; Abbott, 2008). A sua distribuição radiográfica é classicamente hilar, dorsocaudal e com simetria bilateral (Figura 7) (Ware, 2011). Há que ter em conta, que as alterações pulmonares nem sempre são claras e fáceis de interpretar. O padrão radiográfico de edema pulmonar intersticial, pode por vezes, ser confundido com o observado em doença crónica das vias aéreas. Portanto, torna-se importante avaliar outras evidências de IC esquerda que se encontrem presentes durante o desenvolvimento de edema pulmonar, tais como a distensão venosa pulmonar (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). As veias pulmonares, porém, nem sempre são fáceis de identificar, e quando o são, o seu aumento é geralmente subtil (Kittleson, 1998). A presença de congestão e edema pulmonar é mais frequentemente observada em cães com uma cardiomegália significativa. No entanto, as dimensões cardíacas estão pouco correlacionadas com a presença e gravidade da congestão e edema pulmonar. (Sisson, 1987; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010; Ware, 2011). Por exemplo, quando se está perante RM aguda severa, consequentemente a ruptura duma corda tendinosa primária, pode haver desenvolvimento de edema pulmonar cardiogénico, na presença dum AE de

tamanho normal (Keene, 1988; Kittleson, 1998; Ware, 2011). Por outro lado, o desenvolvimento gradual de RM pode resultar num aumento massivo do AE, sem que haja desenvolvimento de edema pulmonar (Ware, 2011).

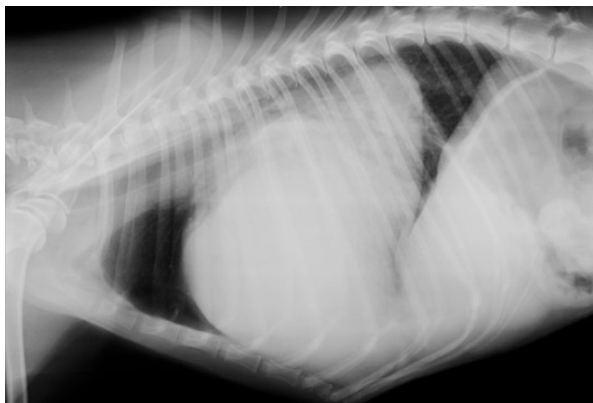


Figura 6: Cardiomegália com dilatação atrial esquerda severa observada na projecção latero-lateral, num cão com DMVM. Pode-se observar uma opacidade tipo tecido mole no aspeto dorso-caudal da silhueta cardíaca (AE), com elevação do brônquio principal esquerdo (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

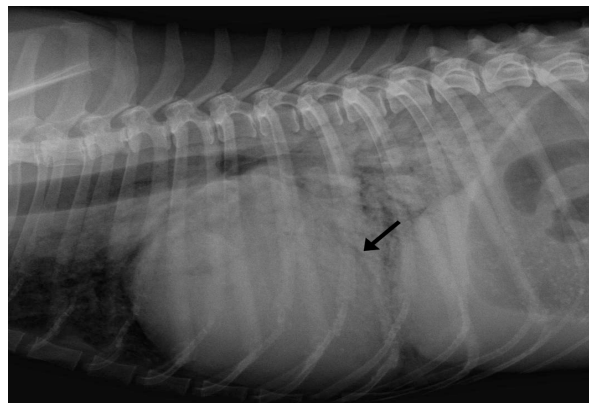


Figura 7: Cardiomegália acompanhada de edema pulmonar perihilar na projecção latero-lateral, num cão com DMVM. Podem-se observar a presença de broncogramas (seta) (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

O cálculo do índice vertebral cardíaco (IVC), é um método objectivo que permite avaliar as dimensões da silhueta cardíaca em radiogramas torácicos (Guglielmini *et al.*, 2009). Para avaliar a dimensão cardíaca, é feita a medição do seu eixo longo e curto em projecção lateral. A soma de ambas as medições, é então comparada com os corpos vertebrais torácicos (começando na vértebra torácica número 4), de modo a obter um IVC. Um IVC superior a 10.5, pode ser um sinal sugestivo de cardiomegália (Buchanan & Bucheler, 1995). Num estudo efectuado para avaliar a utilidade do uso do IVC em cães com DMVM, um IVC acima de 10.7 foi moderadamente preciso na detecção de doença cardíaca (Lamb *et al.*, 2000). Já num outro estudo, um IVC menor ou igual a 11.4 foi muito preciso na exclusão de tosse cardiogénica, tendo tido uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 75% (Guglielmini *et al.*, 2009). No entanto há que ter em conta, que o IVC varia significativamente com a raça e com a conformação torácica, e por isso deve ser interpretado com cautela (Singh *et al.*, 2012).

1.1.7.3.2 ESTUDO ELECTROCARDIOGRÁFICO

A electrocardiografia não permite chegar a um diagnóstico definitivo de DMVM ou de ICC (Kittleson, 1998; Häggström, 2010). Contudo, este é o meio de diagnóstico mais útil na detecção e caracterização de arritmias cardíacas (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010; Savarino *et al.*, 2012). O electrocardiograma (ECG) pode ainda sugerir a presença de dilatação atrial e ventricular, no entanto, este é um meio de diagnóstico pouco sensível na sua detecção (Kittleson, 1998; Abbott, 2008; Ware, 2009a).

O traçado electrocardiográfico encontra-se frequentemente normal em cães com RM (Sisson, Kwart & Darke, 1999). Por vezes, a dilatação do AE está associada a um prolongamento da despolarização atrial esquerda, o que resulta num aumento da duração da onda P (*P mitrale*) no ECG (Figura 8) (Rush & Bonagura, 2006; Savarino *et al.*, 2012). No entanto, o desempenho diagnóstico da onda P *mitrale* na identificação de dilatação atrial esquerda em cães, apresenta limitações consideráveis (Savarino *et al.*, 2012). Esta alteração, pode ser detectada em apenas 40% dos pacientes com dilatação atrial esquerda moderada a severa, e encontra-se geralmente normal em cães com um aumento atrial ligeiro (Lombard & Spencer, 1985). Num estudo efectuado por Savarino *et al.* (2012) foi possível concluir, uma vez mais, a baixa sensibilidade da onda P na detecção de dilatação do AE em cães.

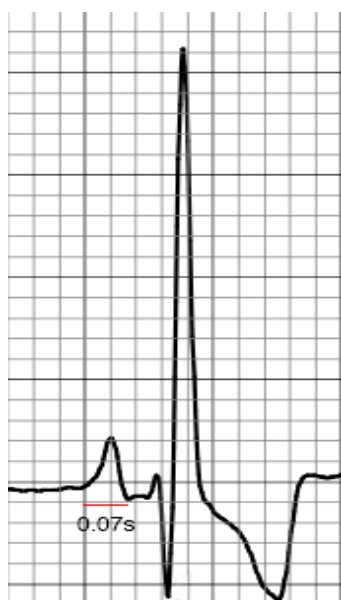


Figura 8: Onda P *mitrale* num cão com DMVM (0.07s; valor de referência < 0.04s). Derivação II (Velocidade 25 mm/s; 5 mm = mV) (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto)

Apesar da sua baixa sensibilidade, a onda P *mitrale* quando presente, representa fielmente a dilatação atrial esquerda (Lombard & Spencer, 1985). O aumento do VE, pode por sua vez, conduzir a um prolongamento do complexo QRS (maior que 0.06 segundos) ou a um aumento da amplitude da onda R nas derivações II, III e aVF (Sisson, Kwart & Darke, 1999; Rush & Bonagura, 2006; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Uma depressão do segmento ST, consequentemente a doença miocárdica, isquemia ou hipóxia, pode também estar presente em alguns cães com hipertrofia do VE (Rush, 2009). O eixo elétrico cardíaco mantém-se, geralmente, dentro dos limites da normalidade durante a progressão da doença (Sisson, Kwart & Darke, 1999; Rush & Bonagura, 2006; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

Numa fase inicial da DMVM, não é frequente a detecção de arritmias cardíacas secundárias à presença de RM

(Rasmussen *et al.*, 2012). Com o desenvolvimento de estiramento atrial, o risco de aparecimento de arritmias supraventriculares acresce e, na presença de dilatação ventricular esquerda e fibrose miocárdica, podem ainda surgir arritmias ventriculares (Abbott, 2008; Crosara *et al.*, 2010; Rasmussen *et al.*, 2012). Os complexos ventriculares e supraventriculares prematuros são as arritmias mais comumente identificadas nestes cães. Podem ainda ser detectadas FA, taquicardia ventricular e taquicardia supraventricular (Sisson, Kvart & Darke, 1999). Estes distúrbios de ritmo são maioritariamente observados em animais com DMVM severa, e são geralmente indicadores dum prognóstico menos favorável (Ware, 2009a; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Perante o desenvolvimento de IC, podem-se também observar a perda de arritmia sinusal respiratória e o aparecimento de taquicardia sinusal compensatória (Häggström *et al.*, 1996; Rush, 2009).

1.1.7.3.3 ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO

Apesar da existência de um sopro sistólico apical esquerdo numa raça típica ser fortemente sugestivo da presença de DMVM, é necessário proceder à confirmação ecocardiográfica do diagnóstico, de forma a excluir outras doenças cardiovasculares que possam estar envolvidas no desenvolvimento de RM (Atkins *et al.*, 2009). A ecocardiografia é não só o método de escolha para o diagnóstico de DMVM mas também a ferramenta de eleição para a monitorização da doença, pois proporciona um meio não invasivo, através da qual, é possível avaliar a estrutura valvular e aferir acerca da gravidade da doença (Abbott, 2008; Borgarelli *et al.*, 2008; Häggström, 2010; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). A avaliação da RM compreende os seguintes passos: (1) entender a etiologia da RM; (2) quantificar o remodelamento cardíaco; (3) aferir acerca do grau de gravidade da regurgitação; (4) identificar a presença de disfunção sistólica ou diastólica do VE; e (5) detectar o aumento das pressões pulmonares (Bonagura & Fuentes, 2015). É importante ter em conta, contudo, que a ecocardiografia não permite o diagnóstico de ICC com precisão (Häggström, 2010; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010).

O diagnóstico inicial da doença, deve ser baseado na morfologia valvular anormal típica de DMVM e na presença de RM consequente (Häggström *et al.*, 2004). Através do uso de ecocardiografia Bi-dimensional e em modo M, é possível avaliar subjetivamente a

morfologia da válvula, identificar a presença de espessamento ou prolapso dos folhetos e detectar a ruptura de cordas tendinosas. É ainda possível analisar a dimensão e função das câmaras cardíacas, permitindo aferir acerca do grau de remodelamento cardíaco e cronicidade da doença (Kittleson, 1998; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010; Boon, 2011). As alterações ecocardiográficas mais frequentemente observadas na DMVM são o espessamento e prolapso de um ou ambos os folhetos valvulares (Figura 9), o alongamento de cordas tendinosas, a dilatação ventricular e atrial, a hipertrofia da parede livre e do septo interventricular, a elevação dos parâmetros da função sistólica, e o movimento hiperdinâmico septal e da parede livre ventricular. Características menos comuns incluem a presença de efusão pericárdica, a diminuição da função sistólica e a ruptura de cordas tendinosas e do AE (Kittleson, 1998). Na DMVM, o espessamento valvular é geralmente liso e regular, ao contrário do que se verifica na endocardite, cujas lesões se aparentam com vegetações de aspecto irregular. No entanto, a sua diferenciação ecocardiográfica é geralmente impossível (Ware, 2011). Na presença de prolapso valvular, pode-se observar o deslocamento do(s) folheto(s) da válvula em direção ao átrio durante a sístole. Esta característica é frequentemente observada em cães saudáveis de algumas raças predispostas, como os CKCS e *Dachshunds*, e parece estar correlacionada com o desenvolvimento subsequente de RM e com a gravidade da doença (Beardow & Buchanan, 1993; Pedersen *et al.*, 1995; Pedersen *et al.*, 1996; Olsen *et al.*, 1999a; Pedersen *et al.*, 1999b; Serres *et al.*, 2007). Outra importante informação obtida através da ecocardiografia Bi-dimensional, é a dimensão do AE, que por sua vez, se correlaciona positivamente com a gravidade da RM em cães na qual a função sistólica se encontra preservada (Kittleson, 1998; Kittleson & Brown, 2003; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). A dimensão atrial esquerda pode ser avaliada através da comparação do seu diâmetro ao da porção inicial da aorta (Ao): rácio AE/Ao (Figura 10). Com a progressão da doença, a dimensão do AE aumenta (Rácio AE/Ao > 1,6), sendo que cães com ICC frequentemente apresentam um rácio AE/Ao maior que 2 (Kittleson, 1998; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Segundo Häggström *et al.* (1996) cães pertencentes às classes III e IV do sistema de classificação NYHA (*New York Heart Association*), têm um AE significativamente maior que aqueles que se encontram em estadio II. O mesmo se verifica em cães em estadio II quando comparados a cães em estadio I e 0. A presença de RM severa sem dilatação atrial concomitante, sugere a possibilidade de se estar perante a ruptura de uma corda tendinosa (Boon, 2011).

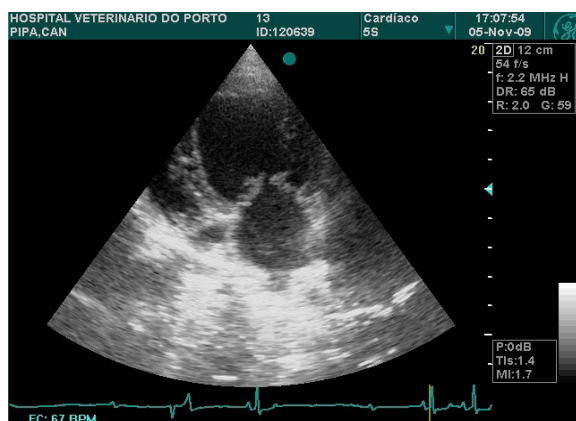


Figura 9: Espessamento de ambos os folhetos da válvula mitral num cão com DMVM. Imagem obtida através da vista paraesternal apical de 4 câmaras em fim de diástole (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

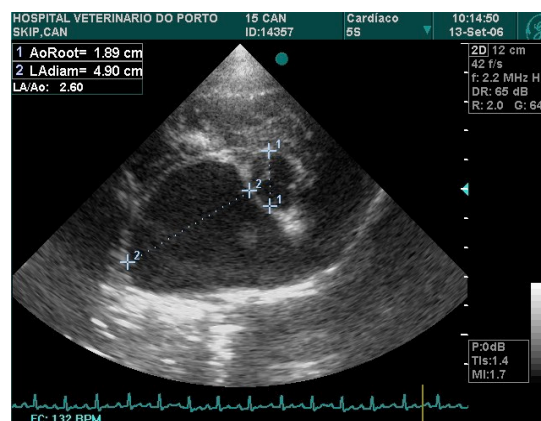


Figura 10: Medição do Rácio AE/Ao em corte transaórtico, num cão com DMVM. Pode ser observada uma dilatação marcada do AE (rácio AE/Ao de 2.6). Imagem obtida em vista paraesternal direita (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

Juntamente com a avaliação da dimensão do AE, a ecocardiografia em modo *Doppler* pode ser útil na avaliação da gravidade da RM (Rush, 2009). Através do *Doppler* a cores é possível confirmar a presença de um jacto regurgitante e semi-quantificar a gravidade da RM, comparando o tamanho do jacto com o AE (Figura 11) (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010; Boon, 2011; Ware, 2011). Um pequeno fluxo regurgitante permite excluir a presença de RM moderada a severa, contudo, é difícil diferenciar RM moderada de severa, e por isso, este não é um método exato na avaliação da gravidade da RM (Kittleson, 1998; Pedersen *et al.*, 1999b; Muzzi *et al.*, 2003; Kittleson and Brown, 2003; Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Caso seja necessária uma avaliação mais exata, pode-se proceder à medição do *Jet Diameter Proximal Isovelocity Surface Área* (PISA) ou à subtração do fluxo aórtico com o regurgitante através de *Doppler* espectral (Doiguchi & Takahashi, 2000; Muzzi *et al.*, 2003; Kittleson & Brown, 2003). A existência de fluxos regurgitantes ligeiros na periferia da válvula mitral não deve ser sobrevalorizada em cães sem qualquer evidência de lesões valvulares, pois são frequentemente detectadas regurgitações fisiológicas em cães normais (Nakayama *et al.*, 1994; Häggström *et al.*, 2004). Por outro lado, o *Doppler* espectral (Pulsado e contínuo), permite determinar a gravidade hemodinâmica da RM, através da avaliação da velocidade e da configuração do traçado espectral dos fluxos através das válvulas cardíacas (Boon, 2011). Geralmente, a velocidade do fluxo regurgitante mitral, em cães com DMVM sem insuficiência miocárdica, encontra-se entre os 5 e os 6 m/s (Kittleson, 1998). A velocidade do FT (Fluxo Transmitral) em cães com RM significativa, está geralmente aumentada, uma vez que esta é afectada pela pressão atrial esquerda, pela pressão de enchimento ventricular

esquerdo, e pelo volume de sangue que flui através da válvula durante a diástole. O padrão ecocardiográfico deste fluxo é caracterizado por um pico inicial “E”, que corresponde ao enchimento ventricular rápido de acordo com o gradiente de pressão; e por um segundo pico “A”, que corresponde à fase de enchimento ventricular lenta durante a contração atrial (Figura 12). Na presença de uma FC elevada, estes picos coincidem num só (Boon, 2011). Os vários componentes destas ondas, incluindo o Tempo de Desaceleração da onda E (E_{Tdec}), permitem avaliar a função diastólica do VE, assim como as suas pressões de enchimento. A reversão do rácio E/A (Rácio entre a onda E e a onda A do fluxo transmitral) é geralmente indicativa da presença de uma anormalidade de relaxamento ventricular, e evidencia que se esta perante RM ligeira sem um aumento significativo da pressão atrial. No entanto, com o aumento do volume regurgitante, a pressão do AE aumenta, normalizando o padrão do FT, até que eventualmente a onda E se torna bastante alta (Bonagura & Fuentes, 2015). Com base num estudo retrospectivo, assim que o Pico de velocidade da onda E (E_{max}) atinge 1,2 a 1,4 m/s, a probabilidade de ter pressões de enchimento do VE elevadas e de vir a desenvolver ICC é maior (Borgarelli *et al.*, 2012). Através da utilização de *Doppler* espectral é ainda possível verificar se existe HP e aferir acerca da sua gravidade (Ware, 2009a; Ware, 2011). A HP ocorre quando a pressão pulmonar arterial sistólica (com base no gradiente de pressão do pico da regurgitação tricúspide) é igual ou superior a 31,4 mmHg (Kellum & Stepien, 2007). O grau de HP em cães com DMVM, correlaciona-se positivamente com a gravidade da RM e com o índice de hipertensão atrial esquerda (rácio AE/Ao) (Serres *et al.*, 2006). O modo M é útil na avaliação da espessura da parede do VE, da dimensão da câmara ventricular esquerda, e da função sistólica. Esta modalidade permite também identificar movimentos exacerbados da válvula, achado este, que pode ser menos óbvio no modo Bi-dimensional (Bonagura & Fuentes, 2015). Apesar da dimensão ventricular diastólica estar aumentada na DMVM, a dimensão sistólica permanece dentro dos limites da normalidade até que ocorra insuficiência miocárdica (Ware, 2009a; Ware, 2011).

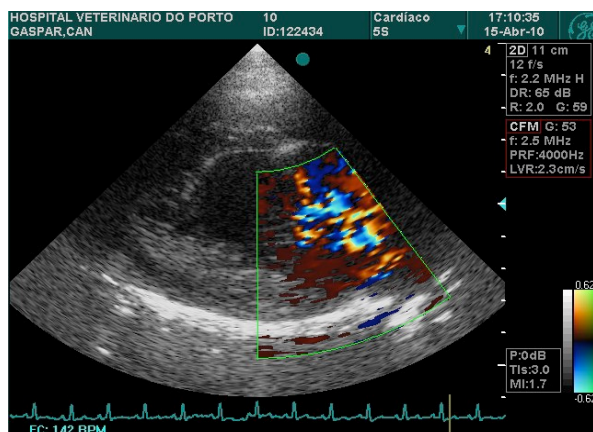


Figura 11: Ecocardiografia em modo *Doppler* a cores num cão com RM marcada devido a DMVM. (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

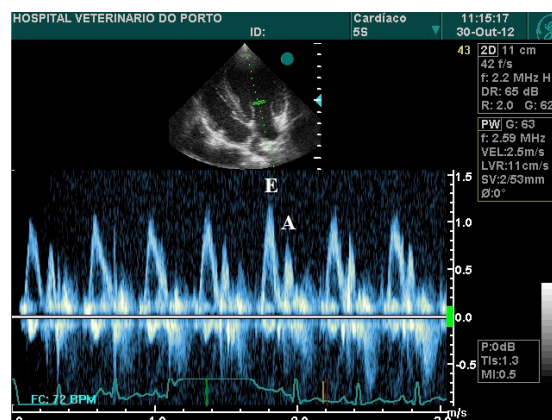


Figura 12: Ecocardiografia em modo *Doppler* pulsado num cão com RM devido a DMVM. É possível visualizar a onda E e a onda A do FT (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

Perante RM moderada a severa, os índices de performance sistólica, tais como a fracção de encurtamento e de ejeção do VE, chegam mesmo a estar elevados, pois estes são grandemente influenciados pela carga de volume aí presente (Häggström *et al.*, 2004; Abbott, 2008). Portanto, na presença de RM severa, uma fracção de encurtamento (F_{Enc}) dentro dos limites da normalidade, representa uma redução significativa da contractibilidade miocárdica (Häggström *et al.*, 2004). Este achado, é frequentemente detectado em fases iniciais da doença em cães de raça grande afectados, sendo que estes têm geralmente uma F_{Enc} entre os 25% e os 40% quando em IC (Kittleson, 1998; Rush, 2009). Estudos já efectuados mostram, contudo, que ambas estas fracções constituem indicadores menos sensíveis da função miocárdica sistólica quando comparados aos índices de volume sistólico final do VE (Kittleson *et al.*, 1985; Häggström *et al.*, 2004; Borgarelli *et al.*, 2007; Boon, 2011; Ware 2011).

1.1.8 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO ACVIM

Os sistemas de classificação funcionais mais familiares aos veterinários são o *New York Heart Association* (NYHA) e o *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC). Estes foram desenvolvidos com o objectivo de providenciar um quadro para discussão e comparação de sinais clínicos em cães com IC. No entanto, os sistemas de classificação funcionais têm um problema em comum, são baseados em avaliações relativamente subjetivas de sinais clínicos, que por sua vez, podem variar frequentemente e drasticamente durante curtos períodos de tempo. Além disso, os tratamentos podem não diferir substancialmente entre classes funcionais (Atkins *et al.*, 2009).

Com o objectivo de categorizar os pacientes de forma mais objectiva no decorrer da doença cardíaca, foi proposto um sistema de classificação pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (Atkins *et al.*, 2009). Este sistema de classificação introduz um novo estadio que inclui pacientes predispostos ao desenvolvimento de DMVM, tais como os pertencentes às raças CKCS e *Dachshund* (Borgarelli & Häggström, 2010). Nesta abordagem, os pacientes são colocados em uma de quatro categorias de acordo com o seu estatuto clínico e risco de vir a desenvolver DMVM (Tabela 1).

Tabela 1 - Sistema de Classificação ACVIM (*American college of veterinary internal medicine*, 2009)

Estadio A	Pacientes com elevado risco de desenvolver DMVM, mas que correntemente não apresentam nenhuma desordem estrutural cardíaca (Ex.: qualquer CKCS sem sopro cardíaco)
Estadio B	Pacientes com doença cardíaca estrutural (sopro cardíaco), mas sem sinais clínicos de IC. Devido a importantes implicações clínicas, de prognóstico e de tratamento, o estadio B foi subdividido em estadio B1 e estadio B2
Estadio B1	Pacientes assintomáticos sem evidência radiográfica ou ecocardiográfica de remodelação cardíaca
Estadio B2	Pacientes assintomáticos com RM hemodinamicamente significativa, que apresentam evidência radiográfica ou ecocardiográfica de remodelação cardíaca (Ex.: dilatação do coração esquerdo)
Estadio C	Pacientes com doença cardíaca estrutural que apresentam ou já apresentaram sinais clínicos de ICC
Estadio D	Pacientes em fase terminal de doença cardíaca, com sinais clínicos de ICC refractários à terapia convencional

1.1.9 TRATAMENTO

Idealmente, a abordagem terapêutica da DMVM, deveria interromper a progressão da degenerescência valvular, e melhorar a função da mesma. Em medicina humana, os pacientes com esta doença, são geralmente submetidos à reparação ou substituição cirúrgica da válvula, antes do desenvolvimento de ICC, contudo, esta é raramente uma opção viável em cães (Häggström *et al.*, 2009). Correntemente, não existe terapêutica médica em cães com DMVM, capaz de alterar o curso da doença, através da inibição ou prevenção da degenerescência valvular (Borgarelli *et al.*, 2008; Häggström *et al.*, 2009; Atkins & Häggström, 2012). O manejo médico da doença, baseia-se portanto, em melhorar a qualidade de vida e prolongar o tempo de sobrevivência destes pacientes (Häggström *et al.*, 2004).

O ACVIM *Consensus Statement*, não recomenda qualquer terapia ou restrição para cães pertencentes aos estadios A e B1. Já para cães pertencentes ao estadio B2, não houve um consenso em relação à necessidade de tratamento médico, apesar de cerca de 70% dos especialistas certificados em cardiologia veterinária concordarem com o uso de um Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) nestes pacientes (Atkins *et al.*, 2009; Atkins & Häggström, 2012). Os IECAs são, de longe, a modalidade farmacológica mais estudada para uso em cães em estadio B2 (Atkins & Häggström, 2012). Pois é possível, contudo não demonstrado, que a monoterapia com um IECA seja benéfica nestes pacientes (Häggström *et al.*, 2004; Borgarelli & Häggström, 2010). A justificação para este tipo de terapia baseia-se no seu potencial em suprimir o SRAA e consequentemente conduzir a uma situação hemodinâmica mais favorável, através da vasodilatação de veias e arteríolas sistêmicas, da diminuição da retenção de fluidos, e do possível impacto na remodelagem atrial e ventricular esquerda (Atkins & Häggström, 2012). Adicionalmente, este fármaco tem demonstrado ser seguro em cães (The COVE Study Group, 1995; Ettinger *et al.*, 1998; The BENCH Study Group, 1999; Kvart *et al.*, 2002; Atkins *et al.*, 2007). Dois ensaios terapêuticos, o *Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention* (SVEP) e o *Veterinary Enalapril Trial to PRove delay in Onset Of Failure* (VETPROOF), estudaram o efeito preventivo da terapia com um IECA no desenvolvimento de sinais clínicos em cães assintomáticos com DMVM. Nenhum destes estudos conseguiu demonstrar uma diferença significativa entre o grupo experimental e o placebo, no que diz respeito ao tempo até desenvolvimento de ICC (Kvart *et al.*, 2002; Atkins *et al.*, 2007). Ainda assim, o VETPROOF conseguiu demonstrar um benefício muito modesto em retardar o aparecimento de ICC (Atkins & Häggström, 2012). Esta diferença de resultados entre ensaios, pode dever-se à implementação de diferentes

desenhos de estudo. As justificações sugeridas para explicar os resultados obtidos, incluem: a falta de ativação do SRAA em cães assintomáticos com DMVM, a baixa concentração de receptores da angiotensina II na válvula mitral canina, e o fraco efeito dos IECAs sobre a remodelagem miocárdica nesta doença (Dell'italia *et al.*, 1997; Häggström *et al.*, 1997; Mow & Pedersen, 1999b; Häggström *et al.*, 2009). Assim sendo, parece que o processo de remodelagem na DMVM é bem mais complexo do que anteriormente se pensava (Häggström *et al.*, 2004). Pode-se então concluir, que não há evidência científica de que a instituição de terapia, antes do desenvolvimento de ICC, impeça ou atrase a progressão da doença. Portanto, os cães assintomáticos devem ser avaliados caso a caso e as decisões terapêuticas ajustadas ao paciente (Borgarelli & Häggström, 2010, Atkins & Häggström, 2012).

A terapia em cães sintomáticos visa regular o seu estado hemodinâmico, otimizando a pré-carga, a pós-carga, a FC e a contractilidade miocárdica, de forma a reduzir os sinais clínicos associados ao aumento da pressão venosa e baixo débito cardíaco, que se podem verificar na ICC (Atkins & Häggström, 2012). O manejo médico destes pacientes baseia-se na administração de uma combinação de fármacos, que pode incluir: os diuréticos (como a Furosemida e a Espirolactona), o Pimobendan, os IECAs, e menos frequentemente a Digoxina, os β -bloqueantes, e os fármacos vasodilatadores (Borgarelli & Häggström, 2010; Atkins & Häggström, 2012).

Para o manejo crónico de cães em estadio C, O ACVIM *consensus statement*, recomenda o uso de Furosemida, Pimobendan e IECA (Atkins *et al.*, 2009). A Furosemida, é utilizada para diminuir as pressões capilar e venosa, de forma a combater o desenvolvimento de edema pulmonar e efusões cavitárias nestes pacientes (Atkins & Häggström, 2012). Atualmente, há consenso geral acerca da necessidade do uso deste fármaco em pacientes com ICC, apesar de não existirem estudos que abordem especificamente a sua eficácia em cães com DMVM (Borgarelli & Häggström, 2010). O Pimobendan é o único inodilatador aprovado para utilização em medicina veterinária, como adjuvante à terapêutica diurética. Este promove o aumento da contractibilidade miocárdica e a redução da resistência vascular sistémica e pulmonar, o que parece levar a um aumento do débito cardíaco e a uma diminuição da dimensão atrial e ventricular esquerda (Lombard *et al.*, 2006; Kano *et al.*, 2007; Nakayama *et al.*, 2007). Os estudos já publicados acerca da sua eficácia e segurança, mostram que o tratamento de cães sintomáticos com este fármaco, está associado a um aumento significativo do tempo de sobrevivência (Smith *et al.*, 2005; Lombard *et al.*, 2006; Häggström *et al.*, 2008). Também o uso de IECAs, tem demonstrado melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência em cães com ICC, quando administrado juntamente com a restante terapia

recomendada (The COVE Study Group, 1995; The IMPROVE Study Group, 1995; Ettinger *et al.*, 1998; The BENCH Study Group, 1999). Segundo o *consensus statement*, não foi atingido um consenso relativamente ao uso dos seguintes fármacos: Espironolactona, Digoxina, β -bloqueantes, Diltiazem, broncodilatadores e antitússicos (Atkins *et al.*, 2009). A Espironolactona consiste num diurético fraco, mas com efeitos sinérgicos quando utilizado com outros diuréticos como a Furosemida (Atkins & Häggström, 2012). Este diurético foi já aprovado, na União Europeia, como terapia adjuvante para uso em cães com sinais clínicos de ICC devido à DMVM. Esta aprovação, baseou-se em estudos, cujos resultados evidenciaram um maior tempo de sobrevivência em cães a ser tratados com Espironolactona e terapia convencional, comparativamente àqueles a ser tratados com placebo (Bernay *et al.*, 2010; Atkins & Häggström, 2012). A Espironolactona parece ainda contrariar o desenvolvimento de fibrose miocárdica, e contribuir para a prevenção de FA, em modelos experimentais de IC em cães (Yang *et al.*, 2008). No entanto, este mecanismo e o seu potencial efeito prognóstico, permanecem por comprovar em cães com DMVM (Atkins & Häggström, 2012). A Digoxina, por outro lado, é geralmente utilizada no tratamento de cães com FA concomitante, para controlo da FC. Atualmente, não existem estudos em medicina veterinária que avaliem a eficácia da Digoxina, contudo, é de opinião geral entre os especialistas, que a sua administração pode melhorar os sinais clínicos de ICC em cães (Borgarelli & Häggström, 2010). Alguns palestrantes do ACVIM *Consensus Statement*, preferem utilizar Diltiazem no controlo da FC, ou até combiná-lo com a Digoxina. Esta combinação tem mostrado proporcionar um melhor controlo sobre a FC na presença de FA, comparativamente a cada um dos agentes isolados (Atkins *et al.*, 2009; Gelzer *et al.*, 2009). O uso de β -bloqueantes nestes cães, é baseado no seu possível efeito benéfico sobre o miocárdio. Pensa-se, que esta classe de fármacos seja capaz de retardar o processo de remodelagem e promover a preservação da função miocárdica a longo prazo. No entanto, tal efeito ainda não foi demonstrado em ensaios terapêuticos em cães (Atkins *et al.*, 2009). Outra razão para o uso de β -bloqueantes, é a presença de FA (Atkins *et al.*, 2009; Atkins & Häggström, 2012).

Cães com ICC severa e em risco de vida, requerem hospitalização e uma abordagem terapêutica mais agressiva. Assim que o paciente é colocado a oxigénio e lhe é administrada Furosemida, a administração de um vasodilatador (venoso e/ou arterial) e de um agente inotrope positivo, como a Dobutamina ou o Pimobendan, pode ser útil na estabilização do paciente (Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). Os agentes vasodilatadores comumente utilizados neste cenário, são: a Nitroglicerina, um vasodilatador venoso, e os vasodilatadores arteriais Hidralazina e Nitroprussiato de sódio (Atkins *et al.*, 2009; Häggström *et al.*, 2009;

Olsen, Häggström & Pedersen, 2010). O ACVIM *consensus statement* não chegou a um consenso relativamente ao uso de IECAs no manejo hospitalar de cães pertencentes ao estadio C com ICC aguda, apesar da maioria dos palestrantes ser a favor do seu uso neste contexto. Tal discordância, deve-se ao facto de não existir evidência científica da sua eficácia e segurança, quando combinado com a Furosemida e o Pimobendan, no tratamento de ICC fulminante (Atkins *et al.*, 2009). Naqueles pacientes que se encontram num estadio mais avançado de ICC e que requerem hospitalização (estadio D), a Amlodipina pode ser utilizada (recomendado pelo ACVIM *consensus statement*) a fim de obter uma redução mais efetiva da pós-carga e um melhor débito cardíaco (Atkins *et al.*, 2009). O Sildanefil, é também utilizado por alguns cardiologistas no tratamento de cães em estadio D com ICC, pois este tem demonstrado reduzir eficazmente a hipertensão pulmonar presente nestes pacientes (Brown *et al.*, 2010).

O tratamento dietético é também importante em pacientes sintomáticos. Este baseia-se, numa alimentação pobre em sódio e com um adequado teor em proteína, de forma a manter a boa condição corporal do paciente (Atkins *et al.*, 2009).

1.1.10 HISTÓRIA NATURAL E FACTORES DE PROGNÓSTICO

Em cães de pequeno porte, a DMVM tem geralmente uma progressão lenta e um longo período subclínico (Borgarelli *et al.*, 2004; Borgarelli & Buchanan, 2012). Por outro lado, quando cães de raça grande se encontram afectados pela doença, a progressão parece ser mais rápida (Borgarelli *et al.*, 2004). O período subclínico é, inicialmente, caracterizado pela presença de alterações morfológicas, observadas à necropsia, durante o primeiro terço de vida. Estas lesões progridem frequentemente, resultando em insuficiência valvular, que pode por sua vez, conduzir ao desenvolvimento de dilatação secundária das câmaras cardíacas e de hipertrofia ventricular (Borgarelli & Buchanan, 2012). Quando a DMVM resulta em morte, esta é frequentemente causada pela ICC que se desenvolve, apesar de ocasionalmente também poder ocorrer morte súbita (Borgarelli *et al.*, 2008).

A maioria dos cães afectados tem uma esperança média de vida normal, apesar da doença surgir, usualmente, no cão jovem (entre os 6 e os 9 anos de idade, à exceção do CKCS) (Kittleson, 1998; Pedersen, 2000). São geralmente, precisos vários anos para que a DMVM subclínica se torne severa o suficiente para levar ao aparecimento de sinais clínicos de IC (Pedersen *et al.*, 1999b; Kvart *et al.*, 2002; Borgarelli *et al.*, 2008). No entanto, os cães

assintomáticos, constituem um grupo bastante heterogêneo de animais. Em alguns destes cães, a progressão pode ser tão lenta que não chega a haver desenvolvimento de IC durante toda a vida do animal. Já noutros cães, a progressão da doença pode ser mais acentuada, e a probabilidade de vir a desenvolver sinais de IC, maior (Kittleson, 1998; Borgarelli *et al.*, 2012). A maioria dos cães severamente afectados, acabam por necessitar de terapia para a IC, e morrem ou são eutanasiados um ano após o desenvolvimento de sinais clínicos causados por IC refractária (Ettinger *et al.*, 1998; BENCH Study Group, 1999; Borgarelli *et al.*, 2008; Häggström *et al.*, 2008; Borgarelli & Häggström, 2010). A proporção exata de cães a progredir para ICC ainda não é conhecida. Para os que progridem, o tempo de sobrevivência pode estar relacionado com vários factores, incluindo a complacência por parte do proprietário em providenciar cuidados adequados, o tratamento implementado, as possíveis complicações cardiovasculares associadas e a presença de doenças concomitantes (Kittleson, 1998; Borgarelli & Häggström, 2010).

A história natural da DMVM não é ainda totalmente compreendida, pois a maioria dos dados obtidos resultam de estudos retrospectivos e ensaios terapêuticos de duração relativamente curta (Borgarelli *et al.*, 2008; Fox, 2012). Um estudo efectuado em 2008, com uma amostra de 558 cães afectados por DMVM em diferentes estadios de IC, relatou que mais de 70% dos cães assintomáticos se encontravam vivos quando atingido o fim do período de acompanhamento de 6,6 anos (Borgarelli *et al.*, 2008; Borgarelli & Häggström, 2010). Neste estudo, os cães pertencentes às classes 2 e 3 (sistema de classificação ISACHC), tiveram um tempo médio de sobrevivência de 33 e 9 meses, respectivamente (Borgarelli *et al.*, 2008). Dois anos mais tarde, Moonarmart *et al.* (2010) observou que 82% dos cães com DMVM permaneceram assintomáticos 12 meses após inclusão no seu estudo. E mais recentemente, um outro estudo, verificou que 256 cães em estadio B1 e B2 (de acordo com o sistema de classificação ACVIM), tiveram um tempo médio de sobrevivência de aproximadamente 28 meses. Durante o período de observação de 6,6 anos, cerca de 13% destes cães progrediu para um estadio mais avançado da doença, e 11% morreu devido às suas consequências (Borgarelli *et al.*, 2012). Porque a avaliação da gravidade da DMVM não é uniformizada, os relatos acerca da história natural e prognóstico em cães afectados, são um tanto variáveis (Borgarelli & Buchanan, 2012). No entanto, tais dados providenciam alguma evidência de que a DMVM assintomática é uma condição relativamente benigna, tendo em conta a história natural da doença e o baixo risco de morte súbita associado, similarmente ao que tem sido reportado em medicina humana (Kvart *et al.*, 2002; Atkins *et al.*, 2007;

Borgarelli *et al.*, 2008; Pouchelon *et al.*, 2008; Häggström *et al.*, 2009; Borgarelli *et al.*, 2012).

Porque a DMVM tem uma progressão lenta, o proprietário e o médico veterinário não têm, frequentemente, alternativa senão observar a progressão das lesões valvulares e da RM ao longo do tempo, com pouca possibilidade de afectar o curso da doença, um facto que muitos consideram frustrante (Häggström *et al.*, 2004).

É então de grande importância clínica conseguir prever a progressão da DMVM. Por isso, vários estudos têm investigado e tentado identificar factores de prognóstico que possam influenciar a progressão da doença e o tempo de sobrevivência em cães com DMVM (Serres *et al.*, 2007; Borgarelli *et al.*, 2008; Borgarelli *et al.*, 2012). Em cães afectados por DMVM (sintomáticos e assintomáticos), os indicadores de prognóstico propostos incluem: a idade, o sexo, a intensidade de sopro cardíaco, a gravidade das lesões valvulares, o grau de RM, o grau de aumento do AE, a gravidade da hipertrofia ventricular, o aumento da $E_{\max}$, a presença de disfunção sistólica, a ruptura de uma corda tendinosa, a presença de tosse, a ocorrência de síncope, alterações radiográficas ou ecocardiográficas da dimensão cardíaca observadas entre dois pontos distintos no tempo, e o aumento da concentração de péptidos natriuréticos (Buchanan, 1977; Häggström *et al.*, 1992; Häggström *et al.*, 1995; Olsen *et al.*, 1999 a, b; Pedersen *et al.*, 1999b; Olsen *et al.*, 2003; Serres *et al.* 2007; Borgarelli *et al.*, 2008; Tarnow *et al.*, 2009; Lord *et al.*, 2010; Moonarmart *et al.*, 2010; Borgarelli *et al.*, 2012). Num estudo efetuado em 2008, incluindo cães pertencentes a vários estadios da doença, foi demonstrado que: uma idade superior a 8 anos, a presença de síncope, uma frequência respiratória > 140 Rpm, a presença de arritmias, a classe de IC (ISACH), um *End Systolic Volume Index* – Índice de volume final em sístole (ESVI) > 30 ml/m², um rácio AE/Ao > 1.7 , uma $E_{\max} > 1.2$ m/s e o envolvimento bilateral da válvula, parecem influenciar o tempo de sobrevivência (Borgarelli *et al.*, 2008). Um outro estudo semelhante, incluindo apenas cães assintomáticos (B1 e B2), detectou um efeito negativo sobre a sobrevida de cães com um *End Diastolic Diameter Index* – Índice de diâmetro final em diástole (EDDI) > 1.73 , um rácio E/A > 2 e um rácio AE/Ao > 1.4 (na análise univariada). Por outro lado, na análise multivariada, apenas a presença de um rácio AE/Ao > 1.4 permaneceu significativamente associada ao tempo de sobrevivência (Borgarelli *et al.*, 2012). Adicionalmente, um estudo mais recente, demonstrou que o diâmetro do jacto regurgitante obtido por *Vena contracta* indexado ao diâmetro da Ao, o prolapso valvular mitral indexado ao diâmetro da Ao, uma dimensão interna do VE em diástole indexada ao diâmetro da Ao > 2.87 , um rácio AE/Ao $>$

1.6 e uma $E_{\max} > 1.4$ m/s, foram preditores de mortalidade cardíaca em cães com DMVM (Sargente *et al.*, 2015). O desenvolvimento de outras complicações, tais como FA, HP, e enfartes miocárdicos, está também frequentemente associado a um pior prognóstico, contudo, não existe evidência científica que o demonstre (Kitleson, 1998; Häggström *et al.*, 2009).

Atualmente, as variáveis ecocardiográficas que têm demonstrado ser mais eficazes na previsão do aparecimento de ICC, não sofrem grandes alterações até que este fenómeno seja iminente ou esteja presente. Estas variáveis incluem: o rácio AE/Ao, o *End Diastolic Volume Index* – Índice de volume final em diástole (EDVI), o ESVI, o EDDI, o *End Systolic Diameter Index* – Índice do diâmetro final em sístole (ESDI), a $E_{\max}$ e o padrão do fluxo transmitral (FT) (Häggström *et al.*, 1996; Kittleson & Brown, 2003; Doxey & Boswood, 2004; Borgarelli *et al.*, 2008; Häggström *et al.*, 2009; Tarnow *et al.*, 2009). Num estudo efectuado em 2012, foi demonstrado que cães com uma $E_{\max} > 1.2$ e com tosse no momento do diagnóstico, progrediam mais rapidamente para ICC (Borgarelli *et al.*, 2012). Adicionalmente, foi já reportado que a dimensão cardíaca aumenta mais rapidamente nos 6 a 12 meses antes do aparecimento de ICC, mostrando que a sua curva de crescimento poderá ser um indicador útil na detecção de animais na qual o desenvolvimento de ICC é iminente (Lord *et al.*, 2010; Lord *et al.*, 2011).

Ambas a dimensão e a função do AE, estão fortemente correlacionadas com o prognóstico de cães com DMVM, pois refletem o grau de gravidade e cronicidade da doença, e portanto, a probabilidade de vir a desenvolver ICC (Borgarelli *et al.*, 2008; Ljungvall *et al.*, 2014; Nakamura *et al.*, 2014). Das variáveis descritas, o aumento do AE representa o indicador mais fidedigno na identificação de cães cujo risco de progressão da doença é maior (Borgarelli *et al.*, 2008; Häggström *et al.*, 2008; Borgarelli *et al.*, 2012). De acordo com Borgarelli *et al.* (2008) o risco de morte devido à DMVM, é cerca de 2.1 vezes maior para os cães com um rácio AE/Ao > 1.7 , comparativamente aqueles que têm um átrio de menores dimensões (Borgarelli & Häggström, 2010).

Também a gravidade das lesões valvulares tem demonstrado acelerar a progressão da doença. Por exemplo, o prolapso valvular mitral tem sido considerado um importante factor de prognóstico no que diz respeito ao desenvolvimento de RM (Pedersen *et al.*, 1999b; Olsen *et al.*, 2003). Além disso, o grau de espessamento valvular e o envolvimento bilateral da válvula parecem também representar factores de risco em termos de prognóstico (Häggström *et al.*, 1992; Pedersen *et al.*, 1999b; Olsen *et al.*, 2003; Borgarelli *et al.*, 2008).

A Intensidade do sopro cardíaco tem demonstrado ter valor prognóstico em estudos a incluir cães de uma só raça (Häggström *et al.*, 1992; Pedersen *et al.*, 1999b; Kvart *et al.*, 2002; Olsen

et al., 2003). Num estudo efectuado em 2012, incluindo diferentes raças de cães com DMVM assintomática, verificou-se que a presença de um sopro cardíaco estava associada a um pior prognóstico, contudo, a intensidade do sopro não foi avaliada (Borgarelli *et al.*, 2012). Num outro estudo similar, na qual a intensidade do sopro foi avaliada, não foi demonstrado que este esteja associado à progressão da doença ou a um menor tempo de sobrevivência (Borgarelli *et al.* 2008). Mais recentemente, *Ljungvall et al.* (2014) relatou que, em cães de raça pequena com DMVM, a intensidade do sopro pode ajudar a prever o estado da doença. Neste estudo, nenhum cão com um sopro de baixa intensidade tinha ICC, tendo mais frequentemente doença ligeira sem sinais de remodelagem cardíaca. Pelo contrário, aqueles com sopro acompanhado de frémito raramente tinham doença subclínica, e tinham uma maior probabilidade de ter ICC e HP. No entanto, a presença de um sopro de alta intensidade não é necessariamente sinal de que se está perante doença severa.

O sexo, a raça foram também já analisados no que diz respeito à progressão da DMVM. Num estudo realizado por *Häggström et al.* (1992) os CKCS tiveram uma maior taxa de mortalidade comparativamente a outras raças. Já no ensaio clínico QUEST, observou-se o oposto. Uma possível explicação para tal resultado, consiste no facto deste não ter sido desenhado para avaliar o efeito da raça na evolução da doença (*Häggström et al.*, 2008). Em relação à influência do sexo na sobrevida de cães com DMVM, *Olsen et al.* (1999b) reportou que os cães da raça *Dachshund* do sexo masculino têm uma progressão mais rápida da doença comparativamente às fêmeas da mesma raça. Contudo, um estudo mais recente incluindo cães pertencentes a diversas raças, relatou que os machos não tiveram um maior risco de mortalidade (Borgarelli *et al.*, 2008).

Atualmente, pensa-se que as concentrações de BNP e da Porção inativa aminoterminal do Péptido Natriurético Cerebral (NT-proBNP) aumentam à medida que a DMVM progride, e que este evento pode estar associado a um menor tempo de sobrevivência (Borgarelli *et al.*, 2008; Serres *et al.*, 2009; Tarnow *et al.*, 2009; Lord *et al.*, 2010; Moonarmart *et al.*, 2010; Lord *et al.*, 2011). Um estudo prospetivo recente, incluindo 72 cães com DMVM assintomática, relatou que os cães que desenvolveram ICC nos 12 meses subsequentes tinham uma maior concentração de NT-proBNP, comparativamente aqueles que permaneceram assintomáticos (Reynolds *et al.*, 2012). Um outro estudo, verificou que ambas as concentrações de Porção inativa aminoterminal do Péptido Natriurético Atrial (NT-proANP) e de NT-proBNP, permitiram prever a progressão da RM em CKCS com DMVM subclínica (Tarnow *et al.*, 2009). Adicionalmente, *Erikson et al.* (2014) reportou que em CKCS com RM, o risco de vir a desenvolver ICC é maior quando as concentrações sanguíneas de NT-

proANP se encontram acima de 1000 pmol/l. Logo, parece que as concentrações de NT-proANP e de NT-proBNP estão correlacionadas com a gravidade da DMVM, e podem constituir uma ferramenta valiosa, em combinação com o estatuto clínico, na previsão da progressão da doença (Erikson *et al.*, 2006; Serres *et al.*, 2009).

O tipo de terapia adjuvante tem também demonstrado influenciar a sobrevida em cães com DMVM. O aumento do tempo de sobrevivência foi já relatado em cães a ser tratados com Pimobendan, assim como os IECAS Enalapril e Benazepril (Ettinger *et al.*, 1998; The BENCH Study Group, 1999; Häggström *et al.*, 2008).

Uma vez que é de grande importância clínica conseguir prever a progressão e longevidade de cães com DMVM, torna-se importante obter um melhor conhecimento acerca da sua história natural. E, porque esta doença tem um desfecho altamente variável, é pertinente a análise do valor prognóstico de determinados parâmetros ecocardiográficos em cães afectados.

2. OBJECTIVOS

O objectivo geral do estudo, consistiu em determinar retrospectivamente o tempo de sobrevivência e o tempo até desenvolvimento de ICC, em cães com DMVM.

Os objectivos específicos consistiram em:

- Determinar a sobrevida de cães com DMVM

 - Considerando todas as causas de morte

 - Considerando apenas as mortes devido à DMVM

 - Consoante a classe ACVIM

- Determinar o tempo desde o diagnóstico até ao desenvolvimento de ICC

 - Da totalidade dos cães assintomáticos

 - Consoante a classe ACVIM (B1 e B2)

- Caracterizar a influência de variáveis ecocardiográficas no tempo de sobrevida

 - Presença de HP

 - Presença de um FT de padrão restritivo

 - Outros parâmetros ecocardiográficos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo 542 cães com DMVM em qualquer estadió da doença, diagnosticados entre 1/8/2002 a 26/2/2015 nas instalações do Hospital Veterinário do Porto. Nestes cães, a confirmação diagnóstica da doença foi realizada através de ecocardiografia.

Foram excluídos todos os cães com insuficiência valvular mitral sem evidência de DMVM, ou com indícios de doença congénita ou adquirida que afectasse directa ou indirectamente o normal funcionamento da válvula, tais como a endocardite bacteriana, a displasia mitral e a cardiomiopatia dilatada.

3.2 METODOLOGIA

A informação relativa ao sexo, peso, raça e idade dos cães da amostra foi obtida através de historiais clínicos pertencentes ao Hospital Veterinário do Porto. O estadiamento de cada cão, foi efectuado de acordo com o sistema de classificação ACVIM, com base nos sinais clínicos, radiográficos e ecocardiográficos, por parte do Professor Dr. Luís Lobo. Os cães em estadió C ou D foram agrupados num só grupo (C e D) pois nem sempre foi possível diferenciá-los devido à natureza retrospectiva do estudo.

3.2.1 MEDIÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS

As medições dos parâmetros cardíacos ecocardiográficos foram realizadas pelo Professor Dr. Luís Lobo através do ecógrafo pertencente ao Hospital Veterinário do Porto (“*GE (General Electrics) Vivid 3 Pro – Vingmed Technology*”). Os parâmetros ecocardiográficos obtidos foram: o rácio AE/Ao, o EDVI, o ESVI, o EDDI, o ESDI, a F_{Enc} , a fração de ejeção (FE), as medições relativas ao FT, tais como a E_{max} , a A_{max} , o rácio E/A e o E_{Tdec} ; o pico de velocidade sistólica da regurgitação tricúspide, o pico de velocidade diastólica da regurgitação pulmonar, e respectivos gradientes de pressão associados. A HP foi considerada presente quando o pico de velocidade sistólica da regurgitação tricúspide era ≥ 2.8 m/s (gradiente de pressão ≥ 31.4 mmHg), ou quando o pico de velocidade diastólica da regurgitação pulmonar era ≥ 2.2 m/s (gradiente de pressão ≥ 19 mmHg). A HP foi ainda classificada em Ligeira

(≥ 2.8 a < 3.5 m/s), Moderada (3.5 a 4.3 m/s) ou Severa (> 4.3 m/s) (Kellum & Stepien, 2007). Para caracterização do padrão do FT, se o rácio E/A fosse inferior a 1, o padrão era considerado não restritivo, se superior a 2, restritivo, e se entre 1 e 2: restritivo caso o E_{Tdec} fosse inferior a 80 milissegundos (ms) e não restritivo se fosse superior a 80 ms (Borgarelli *et al.*, 2006). Para o cálculo dos índices de volume em diástole e em sístole do VE (EDVI e ESVI respectivamente), procedeu-se às medições do volume final diastólico – *End Diastolic Volume* (EDV) e do volume final sistólico do VE – *End Systolic Volume* (ESV), através do método de *Simpson* (Wess *et al.*, 2010). Estes índices foram calculados de acordo com as seguintes fórmulas: $EDVI = EDV/BSA$ e $ESVI = LVESV/BSA$, em que BSA (*Body Surface Area*) = $0,1 * Kg^{0,667}$ (Ware, 2009 a). Para o cálculo dos índices de dimensão interna do VE em diástole e em sístole (EDDI e ESDI respectivamente), procedeu-se às medições da dimensão interna do VE em diástole – *End Diastolic Dimension* (EDD) e em sístole – *End Systolic Dimension* (ESD). Os índices EDDI e ESDI foram calculados de acordo com as seguintes fórmulas: $EDDI = EDD/Kg^{0,294}$ e $ESDI = ESD/Kg^{0,315}$ (Cornell *et al.*, 2004)

3.2.2 PROGRESSÃO DA DOENÇA E SOBREVIVÊNCIA

A evolução clínica dos cães da amostra foi obtida através de historiais clínicos e entrevista telefónica aos respectivos donos. Nesta entrevista foi perguntado se o cão estava vivo ou morto, e caso tivesse morrido, qual a data e causa de morte (DMVM/ Outra). Se a DMVM fosse a causa de morte, perguntou-se ainda, se esta tinha ocorrido de forma espontânea ou devido a eutanásia. A morte espontânea foi considerada como sendo de origem cardíaca (devido à progressão da DMVM) caso não tivesse sido encontrada outra causa óbvia para a sua ocorrência. Adicionalmente, para aqueles cães que eram assintomáticos na altura do diagnóstico (B1 e B2) para os quais não havia informação relativamente à progressão da doença, foram feitas questões relativamente à possibilidade de ter havido desenvolvimento de ICC durante o período de observação, e se sim, qual a data de instalação da mesma.

O tempo de observação foi considerado como o tempo desde o diagnóstico até morte, ou caso tal não se aplicasse, até à data de última observação. O tempo de sobrevivência foi obtido através da subtração da data de morte com a data de diagnóstico. A determinação do tempo desde o diagnóstico até ao desenvolvimento de ICC, em pacientes assintomáticos que desenvolveram ICC durante o estudo, foi obtido através da subtração da data instalação de ICC com a data de diagnóstico. Para aqueles que não desenvolveram ICC durante o período

de estudo, procedeu-se à subtração da data de morte ou data de última observação com a data do diagnóstico, de forma a determinar o tempo que estes permaneceram assintomáticos.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística recorreu-se ao *software* estatístico SPSS^(r) versão 20 IBM. O plano analítico foi desenvolvido no sentido de responder à questão de investigação. Foi efectuada estatística descritiva para todas as variáveis de interesse, obtendo-se as frequências absolutas e respectivas percentagens para as variáveis categóricas e medidas de tendência central, como a média, e medidas de dispersão, como o desvio padrão, para as variáveis contínuas. Em alguns casos, como por exemplo na representação da estimativa de sobrevida média, utilizou-se o intervalo de confiança invés do desvio padrão. Graficamente representaram-se dados em diagramas de caixa e bigodes (*box plots*), gráfico de barras, tabelas e curvas de sobrevivência subjacentes à análise de *Kaplan-Meier*. A sobrevida foi analisada através do método de *Kaplan-Meier*, que consiste em dividir o tempo de seguimento em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo de seguimento em que houve eventos (morte). Este método permite calcular a sobrevivência cada vez que um cão morre. Os gráficos inerentes a esta análise apresentam uma probabilidade cumulativa que varia de 1 a 0 no eixo das ordenadas e nas abcissas o tempo de sobrevida. Na relação entre a sobrevida com variáveis numéricas, resultantes de medições ecocardiográficas, optou-se por fazer correlações. Para o efeito, utilizou-se o coeficiente de *Pearson* quando verificada a linearidade da relação ou a normalidade e homocedasticidade dos resíduos. Quando alguma dessas considerações falhou aplicou-se o coeficiente de *Spearman*. Ambos coeficientes apresentam variação entre -1 e 1, sendo no caso do r de *Pearson*, 1 a correlação linear positiva muito forte, e -1 a correlação linear negativa mais forte sugerindo, neste último caso, que o aumento de uma das variáveis leva ao decréscimo da outra. Inerente aos coeficientes foi determinado um valor de p com base num nível de significância de 5%. Outros testes estatísticos foram efectuados, como por exemplo, na determinação do efeito da HP e do FT na média da sobrevida. Nestes casos, preconizou-se a aplicação do teste t para amostras independentes. A aplicação de testes paramétricos como o teste t ou a ANOVA foram precedidos pela verificação da normalidade pelo teste de *Shapiro Wilk* quando a amostra fosse inferior a 50, ou pelo de *Kolmogorov Smirnov* quando superior. A falha dos pressupostos de aplicação do teste t levou à execução do teste de *Mann-Whitney*.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra em estudo era constituída por 542 cães, dos quais 331 eram machos (61.1%) e 211 fêmeas (38.9%), estando representadas 48 raças caninas e 215 cães sem raça definida (SRD). A distribuição da amostra de acordo com a raça, encontra-se representada na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição de Raças da Amostra

Raça	n	%
SRD	215	39.7
Caniche	101	18.6
Cocker	36	6.6
Yorkshire Terrier	15	2.8
Boxer	14	2.6
Épagneul Breton	14	2.6
Dálmata	13	2.4
Pequinês	13	2.4
Bichon	12	2.2
Labrador Retriever	11	2
Podengo	10	1.8
Outras raças	88	16.2

Legenda: n, número de cães; %, percentagem; SRD, sem raça definida

Dos cães para o qual o peso era conhecido (n= 495), 79.8% (n= 395) pesava menos de 20 Kg. O peso médio estimado para estes cães foi de 13.45 ± 10.14 (1.6 a 62) Kg. A idade média estimada no início do estudo (momento do diagnóstico) para os cães para a qual a idade era conhecida (n= 498) foi de 11.34 ± 2.88 (0.9 a 21.1) anos. Da totalidade dos cães da amostra, 445 tinham estadiamento conhecido. Destes 34.4% (n= 153) encontrava-se em estadio B1 no início do estudo, 51.7% (n= 230) em estadio B2 e 13.9% (n= 62) em estadio C ou D. A média e respectivo desvio padrão das medições ecocardiográficas contínuas em estudo, encontram-se descritas na tabela 3, juntamente com as características contínuas previamente mencionadas (Peso e idade).

Tabela 3. Estatística Descritiva das Características Contínuas Estudadas

	n	Média ± DP
AE/Ao	511	1.81 ± 0.6
E _{max} (m/s)	440	1.37 ± 5.78
A _{max} (m/s)	401	0.83 ± 0.22
E/A	398	1.31 ± 0.56
E _{Tdec} (ms)	405	91.62 ± 23.58
F _{Enc} (%)	512	43.55 ± 9.58
EDVI (ml/m ²)	308	61.59 ± 34.02
ESVI (ml/m ²)	337	13.81 ± 14.68
FE (%)	339	77.65 ± 14.01
EDDI (cm/Kg)	484	1.73 ± 0.39
ESDI (cm/Kg)	484	0.93 ± 0.25
Peso	542	13.45 ± 10.14
Idade	498	11.34 ± 2.88

Legenda: DP, Desvio Padrão; n, número de cães; AE/Ao, rácio entre o átrio esquerdo e aorta; E_{max}, pico de velocidade da onda E mitral; A_{max}, pico de velocidade da onda A mitral; E/A, rácio entre a onda E e onda A; E_{Tdec}, tempo de desaceleração da onda E; F_{Enc}, Fração de encurtamento; EDVI, índice de volume telediástico; ESVI, índice de volume telesistólico; FE, Fração de ejeção; EDDI, Índice da dimensão interna do ventrículo em telediástole; ESDI, Índice da dimensão interna do ventrículo em telesístole; m/s, metros por segundo; ms, milissegundos; %, percentagem; ml/m², mililitros por metro quadrado; cm, centímetro; Kg, quilograma;

Da totalidade dos cães da amostra, cerca de 19.4% (n= 105) tinha HP associada à doença, e destes, 99 tinham informação relativamente à sua gravidade. De entre estes cães, 72.7% (n= 72) foram classificados como tendo HP ligeira, 19.2% (n= 19) moderada, e 8.1% severa (n= 8). Cerca de 381 cães tinham informação acerca do padrão do FT, sendo que 27% (n= 103) tinha padrão restritivo, e 72.9% (n= 278) padrão não restritivo. Adicionalmente, 42.1% (n= 228) da totalidade dos cães em estudo tinha Doença Mixomatosa Valvular Tricúspide concomitante. Na tabela 4, para além da estatística descritiva das características categóricas previamente mencionadas, encontra-se também representada a sua associação com o tempo de sobrevida e com o tempo até desenvolvimento de ICC.

Tabela 4. Associação das Características Categóricas com a Sobrevida e com Tempo até Desenvolvimento de ICC

		Tempo até Morte (Meses)				Tempo até ICC (Meses)			
		n	%	n	Média ± DP		n	Média ± DP	
Sexo	Fêmea	211	38.9	56	20.80 ± 19.82 (0-74.97)		52	21.28 ± 20.99 (0-77.77)	
	Macho	331	61.1	71	18.90 ± 17.65 (0-75.13)		63	18.83 ± 17.62 (0-75.13)	
	Total	542		127			115		
Raça	SRD	215	39.7	61	20.74 ± 19.19 (0.07-75.13)		57	20.28 ± 19.59 (0-75.13)	
	Caniche	101	18.6	12	24.13 ± 20.83 (0-61)		8	18.56 ± 12.26 (0-31.50)	
	Cocker	36	6.6	5	29.97 ± 17.77 (0.27-45.97)		5	36.36 ± 27.74 (0-77.77)	
	Outras	190	35.1	49	16.72 ± 17.11 (0-73.87)		45	19.94 ± 19.17 (0.61.9)	
	Total	542		127			115		
Estadio IC	B1	153	34.3	43	24.60 ± 21.87 (0.03-74.97)		55	24.13 ± 21.67 (0-77.77)	
	B2	230	51.7	48	18.90 ± 17.22 (0-75.13)		60	15.90 ± 16.17 (0-75.13)	
	C e D	62	13.9	28	14.5 ± 14.46 (0-50.46)				
	Total	445		119			115		
HP	N	437	80.6	91	20.03 ± 19.90 (0-75.13)		98	20.45 ± 19.86 (0-77.77)	
	S	105	19.4	36	18.94 ± 14.92 (0-50.47)		17	16.95 ± 14.72 (0-41.93)	
	Total	542		127			115		
	Ligeira	72	72.7	26	15.53 ± 14.17 (0-50.47)		12	13.33 ± 12.52 (0.03-36.93)	
	Moderada	19	19.2	4	16.49 ± 11.64 (0.07-27.33)		2	0.05 ± 0.07 (0-0.1)	
	Severa	8	8.1	1					
	Total	99		31			14		
Padrão FT	NR	278	73	65	19.22 ± 18.87 (0-75.13)		68	18.64 ± 19.39 (0-77.77)	
	R	103	27	17	14.87 ± 18.72 (0.07-67.83)		17	25.26 ± 20.85 (0.27-67.83)	
	Total	381		82			85		
DMVT	N	314	58	62	19.14 ± 19.88 (0-75.13)		67	22.10 ± 20.74 (0-75.13)	
	S	228	42	65	20.58 ± 17.34 (0-73.87)		48	16.93 ± 16.48 (0-77.77)	
	Total	542		127			115		

Legenda: n, número de cães; %, percentagem; DP, desvio padrão; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; SRD, Sem Raça Definida; IC, Insuficiência Cardíaca; HP, hipertensão pulmonar; N, não; S, sim; NR, não restritivo; R, restritivo.

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Da totalidade da amostra (n= 542), apenas 241 (44.5%) cães têm registo acerca da progressão da doença e/ou ocorrência de morte, visto que não foi possível entrar em contacto com os donos dos restantes animais ou ter acesso às suas fichas clínicas após o diagnóstico. Portanto, apenas estes cães serão incluídos na análise de sobrevivência. Destes cães, 11.6% (n= 28) morreram no início do estudo (altura do diagnóstico), e os restantes 88.4% (n= 213) foram sujeitos a reavaliação. O tempo médio de observação estimado para os 213 cães reavaliados, foi de 20.59 meses com I.C 95% [17.8-23.3] (Gráfico 1).

Distribuição da Amostra por Tempo de Observação

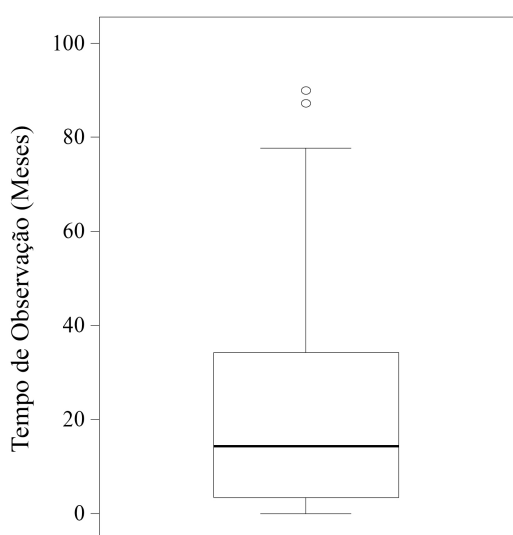


Gráfico 1: *Box plot* representativo da distribuição dos cães da amostra, relativamente ao tempo de observação. A distribuição é feita em quatro quartis, na qual a barra horizontal mais escura, equivale a uma mediana de 14,46 meses. Os valores 1,5 vezes superiores ao intervalo entre quartis representam valores anómalos (*outliers*) sendo representados por círculos.

Para os 241 cães para os quais a informação acerca da progressão da doença e/ou ocorrência de morte existe, a mortalidade foi de cerca de 52.7% (n= 127). Destes cães, 112 tinham informação relativamente à causa de morte, sendo que 35.7% (n=40) faleceram devido à DMVM e 64.3% (n= 72) devido a causas extracardíacas (Gráfico 2). De entre os cães que faleceram devido à DMVM, 82.5% (n= 33) morreram espontaneamente e 17.5% (n= 7) devido a eutanásia. Dos 127 cães que morreram, 119 tinham informação relativamente ao estadiamento da doença no momento do diagnóstico, sendo que 36.1% (n= 43) encontrava-se em estadio B1, 40.3% (n= 48) em estadio B2 e 23.5% (n= 28) em estadio C ou D.

Distribuição da Amostra de Acordo com a Causa de Morte

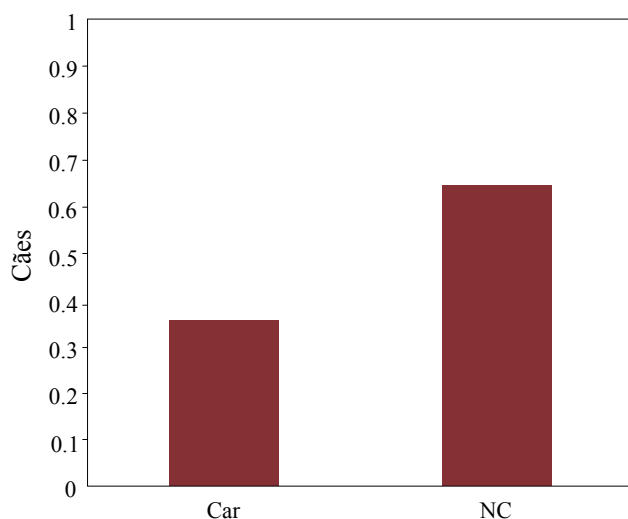


Gráfico 2: Distribuição da amostra de acordo com a causa de morte: de origem Cardíaca devido à DMVM (CAR) ou de origem Não Cardíaca (NC).

O tempo médio de sobrevivência estimado para a totalidade dos cães que faleceram ($n=127$) foi de 19.87 meses com I.C 95% [16.6-23.1] (Figura 13a). Para os cães cuja DMVM foi a causa de morte ($n=40$), o tempo médio de sobrevivência estimado foi de 18.73 meses com I.C 95% [12.6-24.8] (Figura 13b).

A análise de sobrevivência de acordo com o estadio de IC, revelou que o estadio B1 apresenta um tempo de sobrevida superior, com uma média estimada de 24.6 meses com I.C 95% [18-31,1] em comparação com o B2, cuja média estimada é de 18.9 meses com I.C 95% [14-23,7] e o estadio C e D cuja estimativa de sobrevida é de 14.5 meses com um I.C 95% [9,1-19,8] (Figura 13c). Estas diferenças não são, contudo, estatisticamente significativas (valor de $p=0,076$).

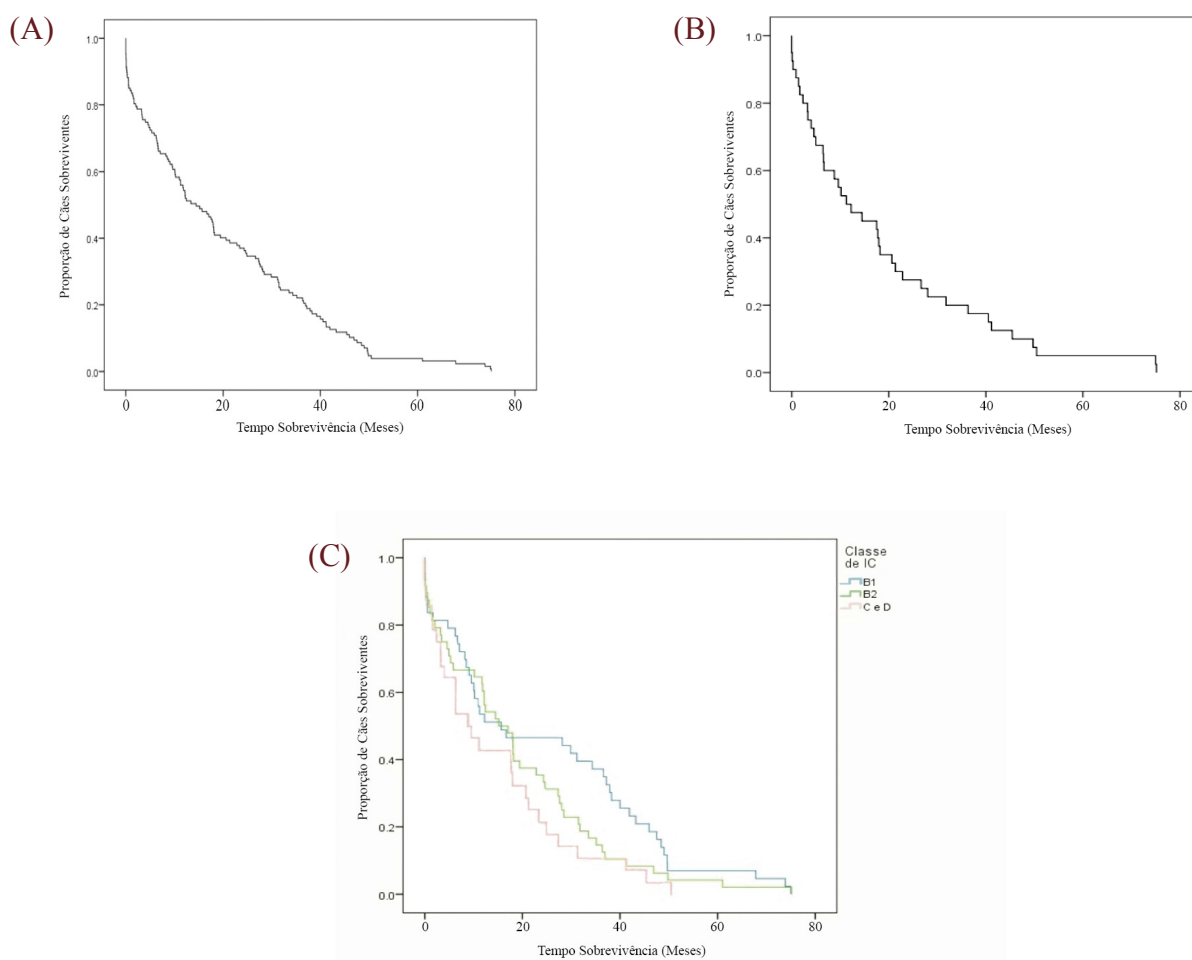


Figura 13: Curvas *Kaplan-Meier* representativas do tempo de sobrevivência para a amostra (A) Incluindo todas as causas de morte; (B) Incluindo apenas as mortes devido à DMVM e (C) por estádios de IC (de acordo com o ACVIM *consensos*).

4.2.1 ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E O TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA

4.2.1.1 PRESENÇA DE HIPERTENSÃO PULMONAR

Dos 127 cães, 28.3% (n= 36) tinha HP no início do estudo. Os restantes 72.4% (n= 91) encontravam-se livres de HP. Dos cães com HP, 31 tinham informação relativamente à sua gravidade: sendo que 83.9% (n= 26) tinha HP ligeira, 12.9% (n= 4) moderada e 3.2% (n= 1) severa. O tempo médio de sobrevivência estimado para os cães com HP foi de 18.9 meses com I.C 95% [13.9-24]. Para os cães sem HP a sobrevida média estimada foi de 20 meses com I.C 95% [15.9-24.1] (Gráfico 3).

Sobrevida de Cães com e sem Hipertensão Pulmonar

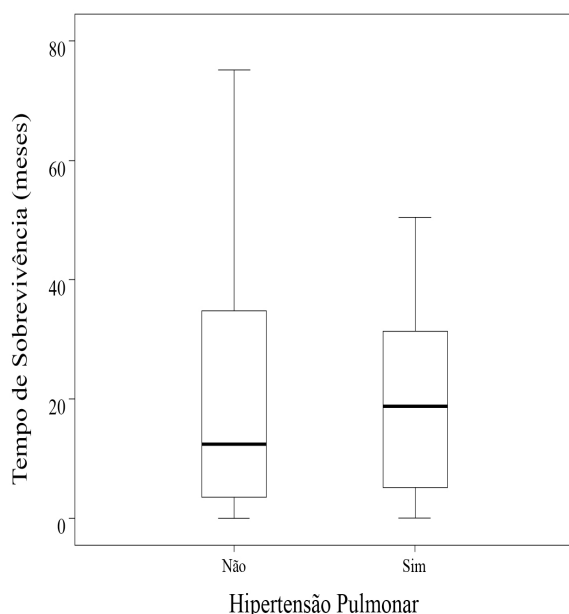


Gráfico 3: Distribuição dos cães com HP comparativamente aos cães sem HP, em relação ao tempo de sobrevivência. A distribuição é feita em quatro quartis, na qual a barra horizontal mais escura equivale a uma mediana de 12.33 meses para os cães sem HP, e de 18.68 meses para os cães com HP.

A significância desta diferença foi avaliada pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, na qual se verificou não existirem diferenças estatisticamente significativas entre a sobrevida de cães com HP e aqueles sem HP no início do estudo (valor de $p=0.828$). Tal sugere que não existe uma correlação entre a presença de HP e o tempo de sobrevivência em cães com DMVM.

4.2.1.2 PRESENÇA DE UM FLUXO TRANSMITRAL COM PADRÃO RESTRITIVO

Dos 127 cães, 82 tinham informação relativamente ao tipo de padrão do FT. Destes, 20.7% ($n=17$) tinha um padrão restritivo no início do estudo, e 79.3% ($n=65$) um padrão não restritivo. O tempo médio de sobrevivência estimado para os cães com um padrão restritivo, foi de 14.9 meses com I.C 95% [5.3-24.5], e para aqueles com um padrão não restritivo, foi de 19.2 meses com I.C 95% [14.5-23.9] (Gráfico 4). A significância desta diferença foi avaliada pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, na qual se verificou não existirem diferenças estatisticamente significativas entre a sobrevida de cães com FT de padrão restritivo e aqueles com um FT de padrão não restritivo (valor de $p=0.496$). Tal sugere que não existe uma correlação entre a presença de um FT de padrão restritivo e o tempo de sobrevivência em cães com DMVM.

Sobrevida de cães com e sem Fluxo Transmitral Restritivo

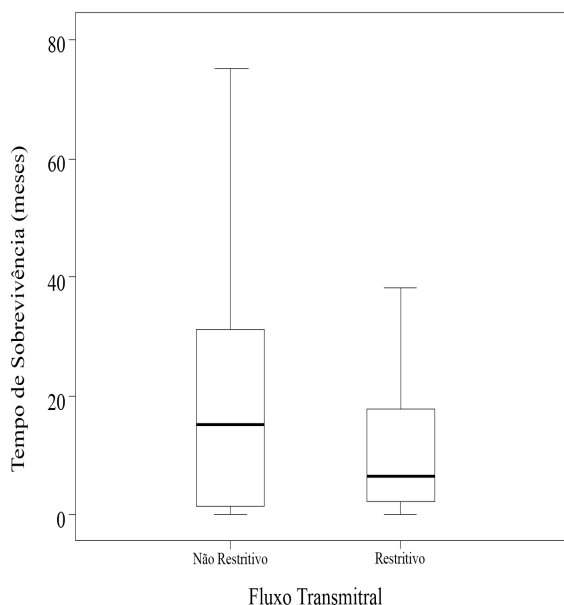


Gráfico 4: Distribuição dos cães com um FT de padrão restritivo comparativamente aos cães com um FT de padrão não restritivo, em relação ao tempo de sobrevivência. A distribuição é feita em quatro quartis, na qual a barra horizontal mais escura equivale a uma mediana de 6.4 meses para os cães com um padrão restritivo, e de 15.2 meses para os cães com um padrão não restritivo.

4.2.1.3 OUTROS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

A análise da correlação entre as variáveis ecocardiográficas contínuas avaliadas e a sobrevida, demonstrou haver uma correlação negativa entre a $E_{\max}$ e a sobrevida ($r_h = -0.195$; $p = 0.049$), uma correlação linear negativa entre o E_{Tdec} e a sobrevida ($r = -0.295$; $p = 0.026$), e uma correlação linear negativa entre o EDDI e o tempo de sobrevivência ($r = -0.31$; $p = 0.008$). Tal sugere que à medida que estes parâmetros aumentam, o tempo de sobrevivência em cães com DMVM diminui. Os restantes parâmetros ecocardiográficos avaliados, apresentaram um valor de $p > 0.05$, sugerindo, portanto, que não existe correlação entre estes e o tempo de sobrevivência em cães com DMVM (Tabela 5).

4.3 ANÁLISE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA MIXOMATOSA VALVULAR MITRAL ATÉ INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

A informação acerca da progressão da doença é conhecida para 180 cães, destes, 80 desenvolveram ICC devido à DMVM. Dos 80 cães que desenvolveram ICC, 81.3% (n= 65) já se encontrava em ICC no início do estudo (Estadio C ou D), enquanto que 18.8% (n= 15: 2 B1, 13 B2) desenvolveu ICC durante o período de observação. Os restantes cães (n= 100) permaneceram assintomáticos até ao final do tempo de observação.

O tempo médio estimado até desenvolvimento de ICC para todos os cães assintomáticos (B1 e B2) no início do estudo (n= 115), foi de 19.9 ± 19.17 (0 a 77.8) meses. A análise do tempo desde o diagnóstico até ao desenvolvimento de ICC, de acordo com o estadio de IC, revelou que o estadio B1 apresenta um tempo até desenvolvimento de ICC superior com uma média estimada de 24.1 ± 21.67 (0-77.77) meses comparativamente ao estadio B2, cuja média é de 15.9 ± 16.17 (0-75.13) meses.

Tabela 5: Valores de *p* Resultantes da Análise de Correlação entre os Parâmetros Ecocardiográficos Contínuos e a Sobrevida

			Sobrevida	
	n	Média ± DP	Valor de <i>p</i>	Coefficiente Correlação
AE/Ao	119	1.71 ± 0.52 (0.93-3.48)	0.057	rh = -0.174
E _{max} (m/s)	101	1.04 ± 0.45 (0.36-2.89)	0.049	rh = -0.195
A _{max} (m/s)	92	0.8 ± 0.22 (0.4-1.37)	0.496	r = 0.1
E/A	91	1.26 ± 0.59 (0.38-3.97)	0.087	rh = -0.179
E _{Tdec} (ms)	89	92.85 ± 21.84 (46-173)	0.026	r = -0.295
F _{Enc} (%)	121	43.49 ± 9.71 (17.43-62.94)	0.137	r = -0.173
EDVI (ml/m ²)	81	61.35 ± 33.46 (7.83-150.98)	0.376	rh = -0.099
ESVI (ml/m ²)	83	16.71 ± 15 (0.4-69.63)	0.130	rh = -0.166
FE (%)	88	73.86 ± 14.71 (30.94-99.37)	0.719	rh = 0.039
EDDI (cm/Kg)	113	1.67 ± 0.43 (0.41-3.3)	0.008	r = -0.31
ESDI (cm/Kg)	113	0.9 ± 0.26 (0.28-2.27)	0.120	r = -0.185

Legenda: n, número de cães; AE/Ao, rácio entre o átrio esquerdo e aorta; E_{max}, pico de velocidade da onda E mitral; A_{max}, pico de velocidade da onda A mitral; E/A, rácio entre a onda E e onda A; E_{Tdec}, tempo de desaceleração da onda E; F_{Enc}, Fração de encurtamento; EDVI, índice de volume diastólico; ESVI, índice de volume sistólico; FE, Fração de ejeção; EDDI, Índice da dimensão interna do ventrículo em diástole; ESDI, Índice da dimensão interna do ventrículo em sístole; m/s, metros por segundo; ms, milissegundos; %, percentagem; ml/m², mililitros por metro quadrado; cm, centímetro; Kg, Quilograma; r (de Pearson); rh (de Spearman);

5. DISCUSSÃO

A DMVM é a doença cardíaca adquirida mais comumente diagnosticada em cães adultos, representando cerca de 75 a 80% das doenças cardiovasculares nesta espécie (Häggström *et al.*, 2004). Uma vez que é de grande importância clínica conseguir prever o curso desta doença, vários estudos têm investigado e tentado identificar factores de prognóstico associados à sua progressão. Os objetivos do presente estudo, consistiram em estimar o tempo de sobrevivência e o tempo até desenvolvimento de ICC de uma amostra heterogênea de cães, em diferentes estádios de DMVM. Adicionalmente pretendeu-se avaliar a valor prognóstico de variáveis ecocardiográficas na sobrevida destes cães.

Na análise descritiva do presente estudo, verificou-se uma prevalência e progressão da doença mais acentuada em machos que em fêmeas, tal como o previamente descrito na literatura (Beardow & Buchanan, 1993; Garncarz *et al.*, 2013). De entre as raças representadas, os Cocker tiveram um maior tempo de sobrevida e uma progressão da doença mais lenta, comparativamente a cães SRD e às restantes raças representadas. Este estudo não foi, contudo, desenhado com o objectivo de avaliar o efeito da raça e do sexo na evolução da doença.

No presente estudo, a mortalidade foi de cerca de 52.7% quando consideradas todas as causas de morte, e de 16.6% quando analisadas apenas as mortes devido à DMVM, durante um período de observação médio de 20.6 meses. Cerca de 64.3% dos cães morreram devido a outras causas que não a DMVM, o que pode revelar, que em muitos destes cães, a progressão da doença foi lenta, não chegando a haver desenvolvimento de IC durante toda a vida do animal, acabando este por morrer devido a outras causas. Num estudo realizado com o objectivo de estimar o tempo de sobrevivência e o valor prognóstico de parâmetros clínicos e ecocardiográficos em cães em diferentes estádios de DMVM, houve uma mortalidade geral de cerca de 45.2% durante um período de observação médio de 22.7 meses, e de 31.2% quando apenas as mortes devido à doença foram consideradas (Borgarelli *et al.*, 2008). Já num estudo mais recente, incluindo apenas cães assintomáticos, a mortalidade geral foi de 27% num período de observação médio de 24.8 meses, e de 11% quando apenas as mortes devido à DMVM foram consideradas (Borgarelli *et al.*, 2012). Esta diferença na taxa de mortalidade entre estudos, pode estar relacionada não só com a diferença no tamanho da amostra, mas também com diferentes períodos de observação. O tempo médio de sobrevivência dos cães incluídos neste estudo, quando todas as causas de morte foram incluídas na análise, foi de 19.9 meses. Quando apenas as mortes devido à DMVM foram consideradas, o tempo médio de sobrevivência foi de aproximadamente 19 meses. Estes resultados, são similares aos

obtidos noutros estudos já efectuados, tal como o de *Borgarelli et al.* (2008) na qual o tempo médio de sobrevivência para cães em diferentes estadios de DMVM foi de 19.5 meses. Neste estudo, mais de 70% dos cães assintomáticos se encontrava vivo ao fim de 79.2 meses de estudo. Um estudo recente, relatou ainda um tempo médio de sobrevivência de aproximadamente 28 meses em 256 cães com DMVM assintomática (*Borgarelli et al.*, 2012). Em ensaios clínicos como o VETPROOF, verificou-se um tempo médio de sobrevivência de aproximadamente 26 meses em cães a ser tratados com placebo, contudo, este estudo só incluiu cães em estadio B2. Este resultado foi similar ao obtido no ensaio clínico SVEP, em cães pertencentes a estadio B1 e B2 da raça CKCS (*Kvart et al.*, 2002; *Atkins et al.*, 2007). Adicionalmente, o estudo BENCH, reportou uma sobrevida média de cerca de 14 meses em cães com IC a ser tratados com Benazepril (The BENCH group, 1999). Já no estudo QUEST, o tempo médio de sobrevivência para os cães com IC foi de 6 meses (*Häggström et al.*, 2008). Resultados idênticos foram verificados no estudo LIVE (*Ettinger et al.*, 1998). As diferenças observadas entre estudos relativamente ao tempo de sobrevivência, podem dever-se a uma variedade de factores, tais como os diferentes critérios de inclusão e desenhos de estudo implementados. Apesar do presente estudo ter incluído cães em diferentes estadios da doença, ao contrário de muitos dos estudos mencionados, os cães assintomáticos foram os mais representados (76.4%) na análise de sobrevivência. Nesta, foi ainda verificado um melhor prognóstico associado a cães em estadio B1 comparativamente aqueles em estadio B2 e em estadio C e D. Contudo, as diferenças verificadas entre estadios relativamente ao tempo de sobrevida, não foram estatisticamente significativas (valor de $p = 0.076$). No entanto, verifica-se que este valor de p se encontra próximo da significância, pelo que mais observações podem ajudar a determinar se ela realmente existe. Apesar das diferenças observadas nos estudos mencionados, os seus resultados e os obtidos no presente estudo, providenciam alguma evidência de que a DMVM é uma condição relativamente benigna, principalmente em cães assintomáticos.

No presente estudo, foram seleccionados os parâmetros ecocardiográficos que se podem alterar durante a progressão da doença e que permitem aferir acerca da sua gravidade e cronicidade. Sendo estes, os indicadores de função sistólica, de desempenho diastólico e de remodelagem cardíaca. Em humanos, está descrito que uma função ventricular diminuída, a presença de RM moderada a severa, a dilatação do AE e uma espessura da válvula mitral > 5 mm, representam factores de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, tais como a morte súbita (*Hayek et al.*, 2005). Em cães com DMVM assintomática, a presença de dilatação atrial, de RM severa, de hipertrofia ventricular severa e de disfunção sistólica são

parâmetros ecocardiográficos que têm sido associados a um pior prognóstico (Borgarelli *et al.*, 2008; Häggström *et al.*, 2008; Chetboul *et al.*, 2009; Moonarmart *et al.*, 2010). Num estudo efetuado em 2008, numa amostra heterogênea de cães com DMVM, as únicas variáveis ecocardiográficas que se correlacionaram com a sobrevida foram o rácio AE/Ao e a $E_{\max}$. Quando apenas as mortes cardíacas foram consideradas, apenas o rácio AE/Ao permaneceu estatisticamente significativo (Borgarelli *et al.*, 2008). Um estudo semelhante, incluindo apenas cães assintomáticos, detectou, na análise univariada, um efeito negativo de um EDDI > 1.73 , de um rácio E/A > 2 e de um rácio AE/Ao > 1.4 , sobre a sobrevida de cães que morreram devido à DMVM. Por outro lado, na análise multivariada, apenas a presença de um rácio AE/Ao > 1.4 permaneceu significativamente associado ao tempo de sobrevivência nestes cães (Borgarelli *et al.*, 2012). Adicionalmente, Sargente *et al.* (2015) relataram a correlação negativa entre o aumento do rácio AE/Ao (>1.6) e da $E_{\max}$ ($>1.4\text{m/s}$) e a sobrevida de cães com DMVM. Os resultados destes estudos evidenciam que a dimensão do AE, é das variáveis descritas, a que representa o indicador mais fidedigno na identificação de cães com um prognóstico menos favorável. Tal pode ser justificado pela capacidade do tamanho do AE em refletir o grau de gravidade da RM e a cronicidade da doença (Borgarelli *et al.*, 2008; Ljungvall *et al.*, 2014; Nakamura *et al.*, 2014). De acordo com Borgarelli *et al.* (2008) o risco de morte devido à DMVM, chega a ser cerca de 2.1 vezes maior para os cães com um rácio AE/Ao > 1.7 , comparativamente aqueles que têm um átrio de menores dimensões (Borgarelli & Häggström, 2010). No presente estudo, apenas a $E_{\max}$, o $E_{T\text{dec}}$, e o EDDI demonstraram influenciar negativamente o tempo de sobrevivência em cães com DMVM. Ou seja, à medida que estes parâmetros aumentaram, o tempo de sobrevida diminuiu. Seria de esperar neste estudo, que o rácio AE/Ao se tivesse correlacionado com o tempo de sobrevivência, tal como se verifica em estudos similares, contudo, tal não foi verificado. O valor de p associado a esta correlação não teve, contudo, longe da significância ($p= 0.057$), pelo que mais observações poderiam ter levado a conclusões semelhantes às dos restantes estudos.

A correlação negativa entre a $E_{\max}$ e a sobrevida verificada no presente estudo, vai de encontro com o previamente observado em estudos semelhantes, incluindo os efectuados em humanos (Borgarelli *et al.*, 2008; Sargente *et al.*, 2015). De acordo com Borgarelli *et al.* (2012) assim que a $E_{\max}$ atinge 1,2 a 1,4 m/s, a probabilidade de ter pressões de enchimento do VE elevadas, e de vir a desenvolver ICC é maior. A velocidade da onda E do FT, é afectada pela pressão atrial esquerda, pela pressão de enchimento ventricular, e pelo volume de sangue que flui através da válvula durante a diástole. Todos estes parâmetros se

encontram aumentados perante a presença de RM significativa, o que conduz a um aumento da $E_{\max}$ (Thomas *et al.*, 1998; Boon, 2011). Este aumento, reflete o grau de sobrecarga de volume existente e a elevação da pressão atrial esquerda, o que por sua vez, sugere um aumento do grau de gravidade da RM. Tal observação demonstra que o grau de RM influencia a sobrevida de cães com DMVM (Borgarelli *et al.*, 2008). Não foi verificada uma correlação entre a $A_{\max}$ e o rácio E/A, e a sobrevida de cães com DMVM, no presente estudo.

Um rápido E_{Tdec} tem sido associado a um pior prognóstico em cães e pessoas com Cardiomiopatia dilatada (< 80 m/s). Este parâmetro tem demonstrado estar relacionado com a presença de disfunção diastólica ventricular esquerda, que ocorre devido à sobrecarga de volume que aí se desenvolve e à dificuldade de relaxamento ventricular. Tal resulta num aumento rápido da pressão do VE para um pequeno aumento de volume, o que conduz a uma diminuição abrupta do enchimento ventricular, diminuindo consequentemente o E_{Tdec} . O E_{Tdec} pode então refletir a falta de complacência ventricular, a presença de um elevado gradiente de pressão entre o AE e o VE, e a dificuldade de relaxamento isovolumétrico ventricular que por sua vez, se podem desenvolver na DMVM (Boon, 2011). O presente estudo detectou uma influência do E_{Tdec} na sobrevida, tendo sido verificada uma correlação negativa entre ambos. Não foi possível chegar a uma explicação para tal resultado, uma vez que a disfunção diastólica do VE esquerdo está associada a uma diminuição deste tempo e não a um aumento. Contudo, é importante considerar que apenas foi feita uma correlação direta entre ambas as variáveis, sem ter sido criado um *cutt-off* que permitisse separar e comparar cães com e sem diminuição do E_{Tdec} , tal como o efectuado noutros estudos de sobrevivência (Borgarelli *et al.*, 2008; Borgarelli *et al.*, 2012). Portanto, seria pertinente fazer uma análise similar de forma a poder entender o resultado obtido.

Neste estudo, apesar dos cães com um FT de padrão não restritivo terem tido um maior tempo médio de sobrevivência comparativamente aqueles com um padrão restritivo (19.2 e 14.9 meses respectivamente), não foi demonstrada uma correlação entre a presença deste padrão e a sobrevida. O FT é classificado como restritivo quando o rácio E/A é superior a 2 ou quando o E_{Tdec} é inferior a 80 ms perante um rácio entre 1 e 2 (Borgarelli *et al.*, 2006). Visto que a média do E_{Tdec} , dos cães incluídos na análise de sobrevivência, esteve acima deste valor (92.85 ± 21.84), e uma vez que este parâmetro influencia o padrão do FT, foi previsível que não se fosse verificar uma correlação entre a presença de um FT restritivo e a sobrevida neste estudo.

As consequências hemodinâmicas do aumento da pré-carga na DMVM, resultam na remodelagem cardíaca adaptativa, havendo para além de um aumento do AE, o

desenvolvimento de hipertrofia miocárdica excêntrica do VE (Ware, 2009b; Olsen *et al.*, 2010; Ware, 2011). O EDDI consiste num parâmetro ecocardiográfico que permite avaliar o grau de sobrecarga de volume presente no VE, já que reflete a sua dimensão durante a diástole. Assim sendo, esta medição permite aferir acerca do grau de gravidade e cronicidade da doença (Boon, 2011). Está descrito que um aumento deste parâmetro está associado a um pior prognóstico em cães e em pessoas com a doença (Moonarmart *et al.*, 2010; Borgarelli *et al.*, 2012; Reynolds *et al.*, 2012). Segundo Borgarelli *et al.* (2012) e como previamente mencionado, um EDDI > 1.73 parece estar associado a uma menor sobrevida de cães com DMVM assintomática. Adicionalmente, foi já reportado que a existência de alterações ecocardiográficas da dimensão cardíaca observadas entre dois pontos distintos no tempo, está associada a um pior prognóstico em cães com DMVM. Uma vez que a dimensão cardíaca, parece aumentar mais rapidamente nos 6 a 12 meses antes do aparecimento de ICC, a sua curva de crescimento poderá ser um indicador útil na detecção de animais na qual o desenvolvimento de ICC é iminente (Lord *et al.*, 2010; Lord *et al.*, 2011). Os resultados do presente estudo sugerem também a associação entre o EDDI e a sobrevida. Já na análise da influência do EDVI sobre a sobrevida, não foi verificada uma correlação.

Apesar da dimensão ventricular diastólica poder estar aumentada na DMVM, a dimensão sistólica permanece geralmente dentro dos limites da normalidade até que ocorra insuficiência miocárdica (Ware, 2009a; Ware, 2011). A função sistólica miocárdica encontra-se geralmente preservada na DMVM, mesmo em fases avançadas de doença e perante sinais severos de ICC (Abbott, 2008; Ware, 2009a). No entanto, quando esta está presente, há um risco acrescido de vir a desenvolver ICC e de morte súbita, o que por sua vez, confere um pior prognóstico à doença (Olsen *et al.*, 2010). A disfunção sistólica associada à DMVM, parece contudo, ocorrer mais frequentemente em cães de grande porte que em cães de raças pequenas (Amberger *et al.*, 1995; Borgarelli *et al.*, 2004; Borgarelli *et al.*, 2007). Sendo que a amostra do presente estudo, tem uma maior proporção de cães de pequeno porte (79.8%), é plausível que os parâmetros ecocardiográficos da função sistólica, como a F_{enc} , a FE e o ESVI não tenham demonstrado correlação com a sobrevida (Buchanan, 1977; Borgarelli *et al.*, 2004). No entanto, no estudo de Borgarelli *et al.* (2008) o ESVI esteve associado a um menor tempo de sobrevivência (análise univariada) em cães com DMVM, quando apenas as mortes devido à doença foram consideradas, apesar da amostra em estudo também ter uma maior proporção de cães de pequeno porte. Uma possível explicação para tal diferença consiste no uso de diferentes métodos para a medição do ESV, entre estudos. O presente estudo, utilizou o método de discos de Simpson (Modo Bidimensional) para a medição dos ESV e

EDV, uma vez que este método foi recentemente reportado como sendo superior na detecção de alterações ecocardiográficas precoces, comparativamente ao método de *Teicholz* (Modo M) (Wess *et al.*, 2010). Como mencionado anteriormente, a dimensão sistólica do VE, reflete a função sistólica do mesmo (Boon, 2011). Um aumento do ESDI em cães com RM é indicativo de que se está perante disfunção sistólica. Há estudos que relatam ainda, que este parâmetro só se encontra aumentado na presença de ICC (Kittleson *et al.*, 1984; Borgarelli *et al.*, 2007; Lord *et al.*, 2010). Tal como os restantes parâmetros ecocardiográficos de função sistólica analisados no presente estudo, o ESDI não mostrou ter correlação com a sobrevida de cães com DMVM.

Em medicina humana, estima-se que aproximadamente 60 a 80% dos pacientes com doença cardíaca esquerda tenha HP associada. Em medicina veterinária há poucos estudos que relatem a prevalência de HP em cães com DMVM, tendo sido reportada uma prevalência entre os 14 e os 53% (Kellihan & Stepien, 2012). No presente estudo a prevalência de cães com HP foi de 19.4%. Em pessoas, a presença de HP secundariamente ao desenvolvimento de RM, está associada a um aumento da mortalidade e morbilidade. Em cães com DMVM esta correlação ainda não foi demonstrada. Já foi descrito, contudo, que o pico de velocidade sistólica da artéria pulmonar se correlaciona com o grau de IC em cães com DMVM (Serres *et al.*, 2006; Chiavegato *et al.*, 2009). No presente estudo, apesar dos cães sem HP terem tido um tempo médio de sobrevivência superior àqueles com HP (20 e 18.9 meses respectivamente), não foi verificada uma correlação entre a presença de HP e a sobrevida. No entanto, a maioria dos cães incluídos na análise de sobrevivência, para os quais a gravidade da HP era conhecida, tinha HP ligeira. Seria, portanto, pertinente fazer uma análise semelhante após estratificação dos cães consoante a gravidade da HP (ligeira, moderada e severa).

A proporção exata de cães com DMVM a progredir para ICC ainda não é clara, uma vez que os estudos existentes acerca da história natural da DMVM em cães, se focam especialmente em raças e alterações funcionais específicas. Um estudo longitudinal efectuado em 2010, reportou que 82% dos cães permaneceu assintomático 12 meses após inclusão no estudo (Moonarmart *et al.*, 2010). Num estudo de Borgarelli *et al.* (2012) 21 dos 83 cães reavaliados progrediram para ICC durante um período de observação médio de aproximadamente 25 meses. No ensaio clínico VETPROOF, os cães a ser tratados com Enalapril, tiveram um tempo médio livre de ICC de 28 meses, e o grupo a ser tratado com placebo de 26 meses (Atkins *et al.*, 2007). No presente estudo, 15 dos 115 cães assintomáticos reavaliados desenvolveram ICC durante um período de observação médio de 20.6 meses. Adicionalmente, verificou-se que os cães em estadio B1 desenvolveram ICC mais tardiamente

que os cães em estadio B2, o que já era esperado. Uma vez que os cães assintomáticos fazem parte de um grupo muito heterogêneo de animais, e, porque a sobrevida de cães com DMVM é afectada pela progressão da doença, é também de grande interesse identificar factores de prognóstico que permitam detectar precocemente aqueles que apresentam um maior risco de vir a desenvolver ICC. Pois está já descrito, que após o desenvolvimento de ICC, o tempo de sobrevivência em cães com DMVM, é mais curto (Borgarelli *et al.*, 2008).

O presente estudo tem algumas limitações. Entre elas está o facto de este ser um estudo retrospectivo, havendo, portanto, um risco acrescido da ocorrência de erros sistemáticos. Adicionalmente, apesar do questionário ter sido desenvolvido de forma cuidada, não é possível garantir que toda a informação colhida durante as entrevistas esteja correta, já que alguns dos donos entrevistados não se recordavam acerca de detalhes relacionados com a progressão da doença e/ou morte dos seus animais com clareza. Assim, algumas das datas referentes a eventos como a morte e a instalação de ICC, podem não ser exatas. Adicionalmente, alguns dos eventos reportados podem não ter estado associados à DMVM. É também possível, que alguns cães tenham sido referenciados já a ser medicados para sintomatologia de origem cardíaca, apesar de ainda não terem sido diagnosticados com a doença, o que pode, por sua vez, ter afectado o estadiamento destes animais no momento do diagnóstico. Todos os cães do estudo com sintomatologia cardíaca encontravam-se a fazer medicação, o que pode ter afectado a progressão da doença. No entanto, a maioria dos cães do estudo eram assintomáticos (86.1%) na altura do diagnóstico, e por isso, quando se encontravam a fazer medicação, esta consistia apenas de um IECA (nos cães B2), fármaco este, que não parece influenciar substancialmente a sobrevida de cães com DMVM assintomática (Kvart *et al.*, 2002; Atkins *et al.*, 2007). Por este não ter sido o objectivo do presente estudo, e porque variadas combinações de fármacos a diferentes dosagens foram usadas, não foi feita uma análise do efeito da terapia na progressão da doença ou na sobrevivência. Outra potencial limitação deste estudo, consiste na inclusão de cães com doenças sistémicas concomitantes, o que pode ter influenciado a sobrevida destes animais (Kittleson, 1998). Adicionalmente, apesar do tamanho total da amostra neste estudo ser considerável, verificou-se um reduzido número de cães para os quais havia informação relativamente à progressão da doença, havendo um baixo e inconstante número de eventos para cada variável estudada na análise de sobrevivência e no tempo até desenvolvimento de ICC. Finalmente, se o período de observação da amostra tivesse sido prolongado, poderia ter sido obtida uma estimativa mais exata do tempo até instalação ICC após o diagnóstico, já que muitos dos cães para os quais havia informação acerca da progressão da doença, ainda não

tinham progredido para ICC no final do tempo de observação.

Pretende-se com esta dissertação, contribuir para um melhor conhecimento acerca da história natural da DMVM em cães. Adicionalmente, e uma vez que esta é uma doença um algo imprevisível, a determinação de parâmetros ecocardiográficos com valor prognóstico, poderá permitir ao clínico determinar quais os pacientes de risco, de forma a adoptar um melhor planeamento e abordagem terapêutica. Tudo com o objectivo de retardar a progressão da doença e melhorar o tempo de sobrevida de cães com DMVM.

6. CONCLUSÃO

Com base no presente estudo, foi possível concluir que a DMVM representa uma doença relativamente benigna em cães, especialmente naqueles que são assintomáticos. No entanto, o tempo de sobrevivência e o tempo até desenvolvimento de ICC documentados, apresentam uma variabilidade marcada, tal como o previamente observado em estudos similares.

Neste estudo, foi possível verificar uma correlação negativa entre parâmetros ecocardiográficos como a E_{max} , o E_{Tdec} , e o EDDI; e a sobrevida de cães com DMVM. A influência da E_{max} e do EDDI no tempo de sobrevivência, vai de encontro com o observado em estudos semelhantes previamente realizados, e reflete a influência do grau de gravidade da RM na sobrevida destes cães. Não foi, contudo, possível encontrar explicação para a correlação verificada entre o E_{Tdec} e a sobrevida, uma vez que o aumento deste parâmetro não está associado a um agravamento da doença. A ausência de correlação entre o rácio AE/Ao e a sobrevida, poderá ter estado relacionada com as limitações do estudo, pelo que mais observações seriam necessárias de forma a chegar a uma conclusão relativamente à influência deste parâmetro na sobrevida de cães com DMVM.

A utilização de parâmetros ecocardiográficos como a E_{max} e o EDDI, poderá auxiliar na identificação de cães com um pior prognóstico, de forma a permitir a adopção duma abordagem terapêutica mais apropriada ao paciente.

Apesar das conclusões obtidas no presente estudo, seria pertinente a realização de mais estudos neste âmbito. Idealmente, estes deveriam ter carácter prospectivo, e ser feitos com base em critérios de diagnóstico e tratamento estabelecidos a nível mundial, de forma a minimizar a variabilidade entre estudos. Para além das variáveis ecocardiográficas, seria também importante aprofundar o conhecimento acerca da influência de factores intrínsecos, clínicos e terapêuticos na progressão da doença e consequentemente na sobrevida de cães com DMVM.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott, J.A. (2008). Acquired Valvular Disease. In: Tilley, L.P., Smith Jr, F.W., Oyama, M.A., Sleeper, M.M. *Manual of Canine and Feline Cardiology* (4^aEd., pp.110-131). Saunders Elsevier.

Amberger, C., Glardon, O., & Lombard, C.W. (1995). Validité des examens complémentaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par endocardiose mitrale. Etude a partir de 106 cas. *Pratique Medicale and Chirurgicale de l'animal de Compagnie*, 30, 659-670.

Atkins, C., Keene, B., Brown, W., Coats, J., Crawford, M., DeFrancesco, T., Edwards, N. *et al.* (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*, 231(7),1061-1069.

Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Häggström, J., Hamlin, R., *et al.* (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *J Vet Intern Med*, 23(6), 1142-1150.

Atkins, C.E. & Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Cardiol*, 14(1),165-84.

Beardow, A.W., & Buchanan, J.W. (1993). Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc* 203(7), 1023-1029.

BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group (1999). The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicenter, prospective, randomized, double blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol*, 1(1), 7- 18.

Bernay, F., Bland, J. M., Häggström, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, a., & Kaltsatos, V. (2010). Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 24(2), 331–341.

Boon, J.A. (2011). Acquired heart disease. In: Boon, J.A. *Manual of Veterinary Echocardiography* (2^aEd., pp. 261-382). Wiley-Blackwell.

Bonagura, J. D. & Fuentes, V. L. (2015). Echocardiography. In: Mattoon, J.S. & Nyland, T. G., Small Animal Diagnostic Ultrasound (3^a Ed., pp. 217-331). Elsevier, Saunders.

Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Tursi, M. *et al.* (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol*, 6(2), 27-34.

Borgarelli, M., Santilli, R. A., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Zanatta, R., Mannelli, A. & Tarducci, A. (2006). Prognostic Indicators for Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 20(1), 104-110.

Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R., Haggstrom, J. (2007). "Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency." *J Vet Intern Med* 21(1):61-7.

Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C., *et al.* (2008). Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *J Vet Intern Med*, 22(1), 120-128.

Borgarelli, M. & Häggström, J. (2010). Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: Natural History, Clinical presentation and therapy. *Vet Clin North Am Small, Anim Pract* 40(4), 651-663.

Borgarelli, M., Crosara, S., Lamb, K., Savarino, P., La Rosa, G., Tarducci, A., & Häggström, J. (2012). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med*, 26(1), 69-75.

Borgarelli, M. & Buchanan J.W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14(1), 93-101.

Brown, A. J., Davison, E., & Sleeper, M. M. (2010). Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*, 24(4), 850-854.

Buchanan, J.W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*, 21, 75-106.

Buchanan, J.W. & Bucheler, J. (1995). Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. J Am Vet Med Assoc, 206(2), 194-199.

Chiavegato, D., Borgarelli, M., D'Agnolo, G., Santilli, R. A. (2009) "Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease." Vet Radiol Ultrasound 50(3):253-8.

Cornell, C. C., Kittleson, M. D., Della Torre, P., Häggström, J., Lombard, C. W., Pedersen, H.D., Vollmar, A., *et al.* (2004). Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. J Vet Intern Med, 18(3), 311-321.

Corrêa, L.R., Faleiro, M.B., Rodrigues, M.M., Amaral, H.R., Gama Filho, J.B., Matos, M.P., Amorim, R.L., *et al.* (2011). Role of Nitric Oxide in the Remodelling of Extracellular Matrix in Myxomatous Mitral Valve Degeneration of Dogs and Pigs. Braz J Vet Pathol, 4(3), 190-198.

Chetboul, V., Serres, F., Tissier, R., Lefebvre, H.P., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Poujol, L. Et al. (2009). Association of Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentration with Mitral Regurgitation Severity and Outcome in Dogs with Asymptomatic Degenerative Mitral Valve Disease. J Vet Intern Med, 23(5), 984-994.

Crosara, S., Borgarelli, M., Perego, M., Häggström, J., La Rosa, G., Tarducci, A., & Santilli, R.A. (2010). Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. Aust Vet J, 88(10), 386-392.

Dell'italia, L. J., Balcells, E., Meng, Q. C., Su, X., Schultz, D., Bishop, S. P., Oparil, S., *et al.* (1997). Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs. Am J Physiol, 273, 961-970.

Detweiler, D.K. & Patterson, D.F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. Ann NY Acad Sci, 127(1), 481-516.

Doiguchi, O. & Takahashi, T. (2000). Examination of quantitative analysis and measurement of the regurgitation rate in mitral valve regurgitation by the "proximal isovelocity surface area" method. J Vet Med Sci, 62(1), 109-112.

Doxey, S., & Boswood, A. (2004). Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Vet Rec*, 154(23), 713-717.

Eriksson, A. S., Häggström, J., Pedersen, H. D., Hansson, K., Järvinen, A. K., Haukka, J., & Kvart, C. (2014). Increased NT-proANP predicts risk of congestive heart failure in Cavalier King Charles spaniels with mitral regurgitation caused by myxomatous valve disease. *J Vet Cardiol*, 16(3): 11-415.

Ettinger, S.J., Benitz, A.M., Ericsson, G.F., Cifelli, S., Jernigan, A.D., Longhofer, S.L., Trimboli, W., *et al.* (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc*, 213(11), 1573-1577.

Falk, T., Jönsson, L., Olsen, L.H., & Pedersen, H.D. (2006). Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol*, 15(4), 185-193.

Falk, T., Jönsson, L., Olsen, L.H., Tarnow, I., & Pedersen, H.D. (2010). Associations between cardiac pathology and clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with chronic congestive heart failure. *Vet J*, 185(1), 68-74.

Ferasin, L., Crews, L., Biller, D.S., Lamb, K.E., & Borgarelli, M. (2013) Risk factors for coughing in dogs with naturally acquired myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 27(2), 286-292.

Fox, P.R., Möise, N.S., Evans, H.E., & Sanford, P.B. (1999). Cardiovascular Anatomy. In: Fox, P.R., Sisson, D., Möise, N.S. *Textbook of Canine and Feline Cardiology - Principles and Clinical Practice* (2^a Ed., pp. 13- 24). Philadelphia, WB. Saunders.

Fox, P.R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog.” *J Vet Cardiol*, 14(1), 103-126.

Garncarz, M., Parzeniecka-Jaworska, M., Jank, M., & Łój, M. (2013). A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. *Acta Vet Scand*, 55, 52.

Gelzer, A. R. M., Kraus, M. S., Rishniw, M., Möise, N. S., Pariaut, R., Jesty, S. A.,

& Hemsley, S. A. (2009). Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibrillation in dogs better than digoxin or diltiazem monotherapy: A randomized crossover study in 18 dogs. *J Vet Intern Med*, 23(3), 499-508.

Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M., Cipone, M. (2009). Use of the Vertebral Heart Score in Coughing Dogs with Chronic Degenerative Mitral Valve Disease. *J Vet Med Sci*, 71(1), 9-13.

Häggström, J., Hansson, K., Kvart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Vet Rec*, 131(24), 549-553.

Häggström, J., Kvart, C., & Hansson, K. (1995). Heart sounds and murmurs: changes relate to severity of chronic valvular disease (CVD) in the Cavalier King Charles spaniel. *J Vet Intern Med*, 9(2), 75-85.

Häggström, J. (1996). Chronic valvular disease in Cavalier King Charles Spaniels. Epidemiology, inheritance and pathophysiology. Thesis, Swedish University Of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden.

Häggström, J., Hamlin, R.L., Hansson, K., & Kvart, C. (1996). Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract*, 37(2), 69-75.

Häggström, J., Hansson, K., Kvart, C., Karlberg, B. E., Voulteenaho, O., & Olsson, K. (1997). Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am J Vet Res*, 58(1), 77-82.

Häggström, J., Pedersen, H.D., & Kvart, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin Small Anim*, 34(5), 1209-1226.

Häggström, J., Boswood, A., O'grady, M., Jons, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., *et al.* (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring mitral valve regurgitation: The QUEST Study. *J Vet Intern Med*, 22(5), 1124-1135.

Häggström, J., Hoglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract*, 50(1),

25-33.

Häggström J. (2010). Myxomatous mitral valve disease. In: Fuentes, V.L., Johnson, L.R., Dennis, S. Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine (2aEd., pp. 186-194). BSAVA.

Hayek, E., Gring, C. N. & Griffin, B. P. (2005). "Mitral valve prolapse." Lancet 365:507-518.

Kanno, N., Kuse, H., Kawasaki, M., Hara, A., Kano, R., & Sasaki, Y. (2007). Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. J Vet Med Sci, 69(4), 373-377.

Keene, B.W. (1988). Chronic Valvular Disease in the Dog. In: Fox, P.R., Canine and Feline Cardiology (1^aEd., pp: 409-418). Churchill Livingstone.

Kellihan, H.B. & Stepien, R.L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. J Vet Cardiol, 14(1), 149-164.

Kellum, H.B. & Stepien, R.L. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. J Vet Intern Med, 21(6), 1258-1264.

Kittleson, M. (1998). Myxomatous Atrioventricular Valvular Degeneration. In: Kittleson, M. & Kienle, R. Small Animal Cardiovascular Medicine (2aEd., pp. 297-318). Mosby Inc.

Kittleson, M., Eyster, G.E., Knowlen, G.G., Bari Olivier, N., & Anderson, L.K. (1984). Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. J Am Vet Med Assoc, 184(4), 455-9.

Kittleson, M. & Brown, W. (2003). Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. J Vet Intern Med, 17(1), 84-88.

Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H.D., Hansson, K., Eriksson, A., Jarvinen, A.K., *et al.* (2002). Efficacy of Enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. J Vet Intern Med, 16(1), 80-88.

Lamb, C.R., Tyler, M., Boswood, A., Skelly, B.J., & Cain, M. (2000). Assessment

of the value of the vertebral heart scale in the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *Vet Rec*, 146(24), 687-690.

Lang, J., & Glaus, T.M. (2010). Cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary edema – Pathomechanisms and causes. Comunicação apresentada no 35th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA, Geneva, Suíça.

Ljungvall, I., Rishniw, M., Porciello, F., Ferasin, L., & Ohad, D. G. (2014). Murmur intensity in small-breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. *J Small Anim Pract*, 55(11), 545-550.

Lewis, T., Swift, S., Woolliams, J.A., & Blott, S. (2011). Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *Vet J*, 188(1), 73-76.

Lombard, C. W., Jöns, O., & Bussadori, C. M. (2006). Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 42(4), 249–261.

Lombard, C.W & Spencer, C.P. (1985). Correlation of radiographic, echocardiographic and electrocardiographic signs of heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. *Vet Radiol*, 26-89.

Lord, P., Hansson, K., Kvart, C., & Häggström, J. (2010) Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract*, 51(4), 210-218.

Lord, P. F., Hansson, K., Carnabuci, C., Kvart, C., & Häggström, J. (2011). Radiographic heart size and its rate of increase as tests for onset of congestive heart failure in Cavalier King Charles Spaniels with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med*, 25(6), 1312-1319.

Ludin, T. & Kvart, C. (2010). Evaluation of the Swedish breeding program for Cavalier King Charles spaniels. *Acta Vet Scand*, 52(1), 54.

Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *J Small Anim Pract*, 51(2), 84-96.

Mow, T. & Pedersen, H.D. (1999a). Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. *J Cardiovasc Pharmacol*, 34(2), 254-60.

Mow, T. & Pedersen, H.D. (1999b). No expression of angiotensin II receptors and angiotensin-converting enzyme in myxomatous canine mitral valve leaflets. An autoradiographic study. *Zentralbl Veterinarmed, A* 46(8), 465-472.

Muzzi, R.A., de Araújo R.B., Muzzi, L.A., Pena, J.L., & Silva, E.F. (2003). Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *J Vet Cardiol*, 5(2), 33-38.

Nakayama, T., Wakao, Y., Takiguchi, S., Uechi, M., Tanaka, K., & Takahashi, M. (1994). Prevalence of valvular regurgitation in normal beagle dogs detected by color Doppler echocardiography. *J Vet Med Sci*, 56(5), 973-975.

Nakamura, K., Osuga, T., Morishita, K., Suzuki, S., Morita, T., Yokoyama, N., Ohta, H., *et al.* (2014). Prognostic Value of Left Atrial Function in Dogs with Chronic Mitral Valvular Heart Disease. *J Vet Intern Med*, 28(6), 1746–1752

Nakayama, T., Nishijima, Y., Miyamoto, M., & Hamlin, R.L. (2007). Effects of 4 classes of cardiovascular drugs on ventricular function in dogs with mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 21(3), 445-450.

Olsen, L.H., Fredholm, M., & Pedersen, H.D. (1999a). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med*, 13(5), 448-456.

Olsen, L.H., Mow, T., Koch, J., & Pedersen, H.D. (1999b). Heart rate variability in young, clinically healthy Dachshunds: influence of sex, mitral valve prolapse status, sampling period and time of day. *J Vet Cardiol*, 1(2), 7-16.

Olsen, L. H., Martinussen, T., & Pedersen, H. D. (2003). Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds. *Vet Rec*, 152(10), 293-297.

Olsen, L.H., Häggström, J., & Pedersen, H.D. (2010). Acquired Valvular Heart Disease. In: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7aEd., pp. 1299-1319). Saunders Elsevier.

Oyama, M.A., & Chittur, S.V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *Am J Vet Res*, 67(8), 1307-1318.

Oyama, M.A. (2010). Heart Failure. In: Fuentes, V.L., Johnson, L.R., Dennis, S. Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine (2aEd., pp. 112- 120). BSAVA.

Pedersen, H.D., Kristensen, B.O., & Lorentzen, K.A. (1995). Mitral valve prolapse in 3-year-old healthy Cavalier King Charles Spaniels. An echocardiographic study. Can J Vet Res, 59(4), 294-298.

Pedersen, H.D., Kristensen, B. ø., Nørby, B., & Lorentzen, K.A. (1996). Echocardiographic study of mitral valve prolapse in Dachshunds". Zentralbl Veterinarmed, 43(2), 103-110.

Pedersen, H.D., Häggström, J., Falk, T., Mow, T., Olsen, L.H., Iversen, L., & Jensen, A.L. (1999a). Auscultation in Mild Mitral Regurgitation in Dogs: Observer Variation, Effects of Physical Maneuvers, and Agreement with Color Doppler Echocardiography and Phonocardiography. J Vet Intern Med 13(1), 56-64.

Pedersen, H.D., Lorentzen, K.A., & Kristensen, B. ø. (1999b). Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles spaniels: Epidemiology and prognostic significance for regurgitation. Vet Rec, 144(12), 315-320.

Pedersen, H.D. (2000). Diagnosing canine myxomatous mitral valve disease. WALTHAM Focus, 10(1), 3-9.

Pedersen, H.D. & Häggström, J. (2000). Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. Cardiovasc Res, 47(2), 234-243.

Pouchelon, J.L., Jamet, N., Gouni, V., Tissier, R., Serres, F., Carlos Sapedrano, C., Castaignet, M., *et al.* (2008). Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. J Vet Intern Med, 2(4), 905-914.

Rasmussen, C.E., Falk, T., Zois, N.E., Moesgaard, S.G., Haggstrom, J., Pedersen, H.D., Ablad, B., *et al.* (2012). Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. J Vet Intern Med, 26(1), 76-84.

Reineke, E.L., Burkett, D.E., & Drobatz, K.J. (2008). Left atrial rupture in dogs: 14 cases (1990-2005). J Vet Emerg Crit Care, 18(2), 158-164.

Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., *et al.* (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICTcohort study. *J Vet Cardiol*, 14(1), 193-202.

Rush, J.E. & Bonagura, J.D. (2006). Valvular Heart Disease. In: Birchard, S.J. & Sherding, R.G., *Saunders Manual of Small Animal Practice* (3^a Ed., pp: 1513-1526). Saunders Elsevier.

Rush, J.E. (2009). Chronic Valvular Disease in Dogs. In: Bonagura, J.D. & Twedt, D.C., *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV* (14aEd., pp. 780-786). Saunders Elsevier.

Sargent, J., Muzzi, R., Mukherjee, R., Somarathne, S., Schranz, K., Stephenson, H., Connolly, D., *et al.* (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* doi: 10.1016/j.jvc.2014.11.001.

Savarino, P., Borgarelli, M., Tarducci, A., Crosara, S., Bello, N.M., Margiocco, M.L. (2012). Diagnostic performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs. *J Small Anim Pract*, 53(5), 267-272.

Serfass, P., Chetboul, V., Sampedrano, C.C., Nicolle, A., Benalloul, T., Laforge, H., Gau, C., *et al.*, (2006). Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *J Vet Cardiol*, 8(1), 11-18.

Serres, F.J., Chetboul, V., Tissier, R., Carlos Sampedrano, C., Gouni, V., Nicolle, A.P., & Pouchelon, J.L. (2006). Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 229(11), 1772-1778.

Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Nicolle, A.P., & Pouchelon, J.L. (2007). Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *J Vet Intern Med*, 21(2), 258-264.

Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., Sampedrano, C. C., *et al.* (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve

disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. J Vet Cardiol, 11(2), 103-121.

Singh, M.K., Johnson, L.R., Kittleson, M.D., & Pollard, R.E. (2012). Bronchomalacia in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Degeneration. J Vet Intern Med, 26(2), 312-319.

Sisson, D. (1987). Acquired Valvular Heart Disease in Dogs and Cats. In: Bonagura, J.D., Cardiology (1st Ed., pp:59-116). Churchill Livingstone.

Sisson, D., Kvart, C., & Darke, P.G. (1999). Acquired Valvular Heart Disease in Dogs and Cats. In: Fox, P.R., Sisson, D., Möise, N.S. Textbook of Canine and Feline Cardiology - Principles and Clinical Practice (2nd Ed., pp. 536-565). Philadelphia, WB. Saunders.

Smith, P. J., French, A. T., Van Israël, N., Smith, S. G. W., Swift, S. T., Lee, A. J., Corcoran, B. M., *et al.* (2005). Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. J Small Anim Pract, 46(3), 121-130.

Swenson, L., Haggstrom, J., Kvart, C., & Juneja, R.K. (1996). Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. J Am Vet Med Assoc, 208(12), 2009-2012.

Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvart, C., Höglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, Pedersen, H. D., *et al.* (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. Vet J, 180(2), 195-201.

The COVE Study Group (1995). Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. J Vet Intern Med, 9(4), 243-252.

The IMPROVE Study Group (1995). Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. J Vet Intern Med 9(4), 234-242.

Thomas, L., Foster, E. & Schiller, N. B. (1998). "Peak mitral inflow velocity predicts mitral regurgitation severity." J Am Coll Cardiol 31(1):174-9.

- Ware, W.A. (2009a). Acquired Valvular and Endocardial Disease. In: Nelson, R.W. & Couto, C.G., *Small Animal Internal Medicine* (4aEd., pp. 114-121). Mosby Elsevier.
- Ware, W.A. (2009b). Management of Heart Failure. In: Nelson, R.W. & Couto, C.G., *Small Animal Internal Medicine* (4aEd., pp. 53-72). Mosby Elsevier.
- Ware, W. (2011). Acquired Valve Diseases. In: Ware, W., *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (2aEd., pp: 263-279). Manson Publishing Ltd.
- Wess, G., Mäurer, J., Simak, J., & Hartmann, K. (2010). Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 24(5), 1069-1076.
- Whitney, J.C. (1974). Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *J Small Anim Pract*, 15(8), 511-22.
- Yang, S.S., Han, W., Zhou, H.Y., Dong, G., Wang, B.C., Huo, H., & Wei, N. (2008). Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J (Engl)*, 121(1), 38-42.