



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA  
DECORRENTE DA DEGENERESCÊNCIA DA VÁLVULA MITRAL EM CÃES**

**Lucile Stoven**

Coimbra, julho de 2023



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA  
DECORRENTE DA DEGENERESCÊNCIA DA VÁLVULA MITRAL EM CÃES**

**Coimbra, julho de 2023**

**Lucile Stoven**

Estudante do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**Constituição do júri**

*Presidente do Júri: Professor Doutor Hugo Corte-Real  
Vilhena*

*Arguente: Professora Doutora Maria Carolina Rocha de  
Medeiros Bento*

*Orientador: Professor Doutor Mário Marcondes*

**Orientador interno**

Professor Doutor Mário Marcondes dos  
Santos

**Coorientador interno**

Professor Doutor João Oliveira

**Orientadores Externos**

Dr. Bertrand Pucheu, CHV Anicura Nordvet  
Dr. Patrice Frely, Clinique de la Bastide de  
Robion

Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudos  
Conducente ao Grau de Mestre em Medicina Veterinária da EUVG.

## **AGRADECIMENTOS**

Dirijo os meus agradecimentos aos meus orientadores, o Professor Mário Marcondes e o Professor João Oliveira pela sua ajuda na realização deste trabalho e ao tempo que me deram. Eu gostaria também de agradecer todos os outros professores que me acompanham e ensinam esta profissão apaixonante durante os meus seis anos de curso na Escola Universitária Vasco de Gama.

Agradeço à minha família, meus pais, meus irmãos e irmã Henri, Domitille e Jeanne, minhas queridas avós, minha prima Juliette e Philou por tudo que eles me proporcionaram e por me apoiarem sempre até a realização desse sonho de infância. Obrigada por sempre acreditarem em mim.

Agradeço a todos os meus amigos do grupo Tipico por todos os momentos compartilhados, os fins de semana e as festas, e às amigas Bonheur ft Lamaçal, minha família de Portugal. Agradeço também a todos os colegas da EUVG que marcaram meus anos acadêmicos.

Aos que olham por mim lá de cima, que contribuíram para a pessoa que sou hoje, farei questão de sempre os deixar orgulhosos.

Aos meus avós.

## INDICE GERAL

<b>Agradecimentos</b> .....	iv
<b>Índice geral</b> .....	v
<b>Índice de figura</b> .....	vi
<b>Índice de imagem</b> .....	vi
<b>Índice de tabela</b> .....	vi
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	vii
<b>Resumo</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Introdução</b> .....	4
<b>I - Generalidades da degenerescência mixomatosa da válvula mitral</b> .....	5
I.1. Etiologia.....	5
I.2. Fisiopatologia.....	5
I.3. Classificação.....	6
I.4. Sinais clínicos.....	7
I.5. Diagnóstico.....	7
I.6. Diagnósticos diferenciais.....	10
I.7. Tratamento.....	10
I.8. Prognóstico.....	10
<b>II - Os avanços no diagnóstico</b> .....	12
II.1. 2019-2020.....	12
II.2. 2020-2021.....	12
II.3. 2021-2022.....	13
II.4. 2022-2023.....	15
II.5. 2023-2024.....	18
<b>III - Os avanços no tratamento</b> .....	18
III.1. Tratamento farmacológico.....	18
III.1.a. 2019-2020.....	18
III.1.b. 2020-2021.....	19
III.1.c. 2021-2022.....	19
III.1.d. 2022-2023.....	20
III.2. Tratamento dietético.....	20
III.2.a. 2019-2020.....	21
III.2.b. 2020-2021.....	21
III.2.c. 2021-2022.....	21
III.2.d. 2022-2023.....	21
<b>Conclusão</b> .....	23
<b>Referências bibliográficas</b> .....	24

## Índice de figura

**Figura 1:** Coração de cão que sofria de degenerescência mixomatosa da válvula mitral visto do átrio (A) e lado lateral com o átrio esquerdo e o ventrículo aberto (Ettinger et al., 2017).....5

**Figura 2:** Ecocardiografia com medida do rácio AE/Ao. A seta azul representa a medida do diâmetro da aorta (Ao) no início da diástole e a seta vermelha, a medida do átrio esquerdo (AE) (Keene et al., 2019).....9

**Figure 3:** Imagem radiográfica torácica lateroateral de um CKCS com as medidas do VHS. Uma linha de eixo longo vai do bordo central e ventral da carina até ao apex cardíaco (linha completa). A linha de eixo curto (linha pontilhada) deve ser perpendicular à do eixo longo, sobre a zona mais larga da silhueta cardíaca, geralmente alinhada com o bordo ventral da veia cava caudal. As medidas são transpostas sobre os corpos vertebrais a partir de T4 e o seu comprimento em número de vértebras é somado (Bagardi et al., 2022).....9

**Figura 4:** Radiografia com o método de medida do M-VLAS, adaptado de Lam et al., 2021.....14

## Índice de imagem

**Imagem 1:** As recomendações para o diagnóstico dos diferentes estadios da Insuficiência Cardíaca Congestiva decorrente da MMVD, adaptado de Keene et al., 2019.....8

## Índice de tabela

**Tabela 1:** As recomendações para o tratamento dos diferentes estadios da Insuficiência Cardíaca Congestiva decorrente da MMVD a partir do estadio B2, adaptado de Keene et al., 2019..... 11

**Tabela 2:** Medidas, rádios e índices ecocardiográficos, adaptado de Vezzosi et al.,2021.....14

**Tabela 3:** Classificação de gravidade com soma obtida na tabela 2, adaptado de Vezzosi et al., 2021.....14

**Tabela 4:** Valores ecocardiográficos médios nos chihuahuas saudáveis, adaptado de Niimi et al., 2022.....17

## Lista de abreviaturas

**ACEI** - Inibidor da enzima conversora da angiotensina (do inglês *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*)

**ACVIM** - *American College of Veterinary Internal Medicine*

**ADMA** - Dimetilarginina assimétrica (do inglês *Assimetric Dimetilarginine*)

**AE** - Átrio Esquerdo

**ANP** - Peptídeo Natriurético Atrial

**Ao** - Aorta

**CKCS** - Cavalier King Charles Spaniel

**CILP1** - Proteína da camada intermedia do cartilagem 1 (do inglês *Cartilage Intermediate Layer Protein 1*)

**CMD** - Cardiomiopatia Dilatada

**CRP** - Proteína C-reativa (do inglês *C-Reactive Protein*)

**cTnl** - Troponina cardíaca I (do inglês *Cardiac Troponin-I*)

**DMA** - Dimetilarginina

**ECG** - Electrocardiografia

**E-vel** - Velocidade de pico da onda E transmitral

**FCG** - Fonocardiografia

**FS** - Fração de encurtamento (do inglês *Fractional Shortening*)

**ICC** - Insuficiência Cardíaca Congestiva

**IVSd** - Espessura diastólica do septo interventricular (do inglês *Interventricular Septal thickness end Diastole*)

**LA** - Átrio esquerdo (do inglês *Left Atrial*)

**LAD** - Diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo (do inglês *Left Atrial Anteroposterior Diameter*)

**LVID** - Diâmetro ventricular esquerdo (do inglês *Left Ventricular Internal Diameter*)

**LVIDd** - Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (do inglês *Left Ventricular Internal end Diastolic Diameter*)

**LVIDdn** - Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo normalizado para o peso corporal (do inglês *Left Ventricular end Diastolic Diameter Normalized for body weight*)

**LVPWd** - Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (do inglês *Left Ventricular Posterior Wall end Diastolic thickness*)

**microRNAs** - Micro Ácidos Ribonucleicos (do inglês *micro ribonucleic acids*)

**MMVD** - Doença mixomatosa valvular mitral (do inglês *Myxomatous Mitrale Valve Disease*)

**M-VLAS** - Tamanho atrial esquerdo indexado às vértebras modificado (do inglês *Modified Vertebral Left Atrium Size*)

**NT-proANP** - Porção N-terminal do Peptido Natriurético Atrial (do inglês *N-terminal Atrial Natriuretic Peptide*)

**NT-proBNP** - Porção N-terminal do Peptido Natriurético tipo-B (do inglês *N-terminal B-type Natriuretic Peptide*)

**Q10** - Coenzima Q10

**SDMA** - Dimetilarginina Simétrica (do inglês *Simetrical Dimetilarginine*)

**SNS** - Sistema Nervoso Simpático

**SRAA** - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

**ST2** - Proteína acessória do receptor da interleucina-1 (do inglês *IL-1 receptor accessory protein*)

**VLAS** - Tamanho radiográfico do átrio esquerdo indexado às vértebras (do inglês *Vertebral Left Atrial Size*)

**VES** - Volume de Ejeção Sistólica

**VHS** - Índice cardíaco vertebral (do inglês *Vertebral Heart Score*)

## **Avanços no diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva decorrente da Degenerescência da válvula mitral em cães**

Lucile Stoven<sup>a</sup>, João Oliveira<sup>b,c</sup>, Mário Marcondes dos Santos <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (lucile.stoven@live.fr)

<sup>b</sup> Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG), Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário – Bloco B , Lordemão , 3020-210 , Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Hospital Veterinário Universário de Coimbra, Av. José R. Sousa Fernandes 197, 3020-210, Coimbra, Portugal

## Resumo

A degenerescência mixomatosa da válvula mitral é a doença cardíaca adquirida mais comum em cães. A patofisiologia da doença está bem descrita. As válvulas afetadas pela degenerescência mixomatosa passam por um processo de desarranjo estrutural microscópico que, em última instância, leva às alterações macroscópicas que causam a falta de justaposição das cúspides mitrais e, conseqüentemente, regurgitação mitral.

Em 2019, o American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) publicou uma revisão de consenso sobre os métodos de diagnóstico e de tratamento atualizados desta doença. O presente trabalho consiste numa revisão bibliográfica dos artigos recentes que abordam o diagnóstico ou o tratamento clínico da degenerescência mixomatosa da válvula mitral com o objetivo de elencar os principais estudos publicados após o consenso da ACVIM (2019) até a presente data.

A maioria dos artigos foram resumidos e ordenados cronologicamente com o objetivo de compilar informações sobre os mais recentes métodos de diagnósticos, desde exames imagiológicos até biomarcadores cardíacos, entre outros. Da mesma forma foi possível listar os principais tratamentos clínicos recomendados, como o diurético torasemida, ou novos estudos de eficácia de moléculas já conhecidas. Estão também registados os últimos avanços no tratamento dietético, que têm geralmente como tema comum o poder antioxidante de diferentes moléculas na MMVD.

Este estudo aborda, os métodos já existentes, como o índice vertebral cardíaco (VHS), o tamanho vertebral do átrio esquerdo e a electrocardiografia, que foram aprofundados ou comparados entre si. Novos valores de referência para alguns métodos mais adequados à raça foram propostos, como por exemplo os valores do tamanho vertebral do átrio esquerdo e o tamanho vertebral modificado do átrio esquerdo adaptados à morfologia do Cavalier King Charles Spaniel, ou os valores ecocardiográficos para Chihuahuas. O diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo faz parte da abordagem diagnóstica possível para a doença. Um novo score prognóstico baseado em quatro medidas ecocardiográficas foi também estabelecido e será descrito (*MINE score*). Quanto aos biomarcadores, a dimetilarginina mostrou bons resultados no diagnóstico da MMVD, enquanto os estudos sobre a proteína da camada intermediária da cartilagem 1 não foram conclusivos. O tratamento com pimobendan mais uma vez demonstrou a sua eficácia e também a sua segurança em relação à função renal. A eficácia da torasemida como diurético não é inferior à da furosemida. Em relação à alimentação, os estudos apoiam a suplementação de ácidos gordos omega 3 e antioxidantes como a coenzima Q10 em pacientes cardíacos, enquanto a melatonina não tem aparentemente nenhum efeito benéfico.

**Palavras-chave:** Degenerescência mixomatosa da válvula mitral, Insuficiência cardíaca congestiva, Cão, Canina, Diagnóstico, Tratamento, Revisão bibliográfica

## **Abstract**

Myxomatous mitral valve disease is the most common acquired heart disease in small breed dogs. The pathophysiology of the disease is well described. Valves affected by myxomatous degeneration undergo a process of microscopic structural degeneration which ultimately leads to macroscopic alterations causing incomplete apposition of the mitral leaflets and, consequently, mitral regurgitation.

In 2019, the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) published an updated consensus statement on the diagnostic and treatment methods for this disease. The present work consists of a literature review of articles discussing the diagnosis or clinical treatment of myxomatous mitral valve disease, with the aim of summarizing the key articles published after the ACVIM consensus (2019) up to the present date.

Most of the articles were summarized and organized chronologically to compile information on the latest diagnostic methods, including imaging and cardiac biomarkers, among others. Similarly, the main clinical pharmacological treatments were identified, including new molecules such as the diuretic (like torasemide). The latest advancements in dietary treatment, which generally focus on the antioxidant power of different molecules in MMVD, are also documented.

This study addresses, among other things, existing methods such as the vertebral heart score (VHS), left atrial size based on vertebral measurement, and electrocardiography, which have been further explored or compared with each other. New reference values more specific to certain breeds have been proposed, such as modified left atrial vertebral size adapted to the morphology of the Cavalier King Charles Spaniel or echocardiographic values for Chihuahuas. The anteroposterior diameter of the left atrium is part of the potential diagnostic approaches for the disease. A new prognostic score based on four echocardiographic measurements has also been established (MINE score). Regarding biomarkers, dimethylarginine has shown promising results in the diagnosis of MMVD, while studies on the protein intermedin-1 have been inconclusive. The effectiveness of pimobendan treatment has once again been demonstrated, along with its safety regarding renal function. The efficacy of torasemide as a diuretic is comparable to that of furosemide. In terms of nutrition, studies support the supplementation of omega-3 fatty acids and antioxidants such as coenzyme Q10 in cardiac patients, while melatonin does not appear to have any beneficial effects.

**Keywords:** Mixomatous mitral valve disease, Cardiac heart failure, Dog, Canine, Diagnostic, Treatment, Bibliographic review

## Introdução

A degenerescência mixomatosa da válvula mitral (MMVD) é a doença cardíaca adquirida mais comum em cães de pequeno porte. Durante as consultas de rotina, cerca de 10% dos cães têm uma patologia cardíaca e a degenerescência mixomatosa da válvula mitral representa 75% dos casos de patologia cardíaca (Keene et al., 2019). A maioria dos cães idosos desenvolvem algum grau de degenerescência da válvula mitral ao longo da vida. A MMVD caracteriza-se pela degenerescência mixomatosa da válvula mitral associada à alteração das células intersticiais valvulares, expansão da matrix extracelular com glicosaminoglicanos e proteoglicanos e a degenerescência do colágeno. A regurgitação mitral é a manifestação mais comum da valvulopatia mitral e, em estádios avançados, a sobrecarga de volume associada favorece a regurgitação valvular progressiva e a remodelação atrial e ventricular esquerda (Fox, 2012). O termo « mixomatosa » descreve a evolução histológica característica da degenerescência da válvula (Ettinger et al., 2017). A degenerescência mixomatosa da válvula mitral é a primeira causa de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) em cães e ocorre devido a uma sobrecarga volêmica progressiva envolvendo inicialmente as câmaras cardíacas esquerdas (Yang et al., 2021).

Recentemente, em 2019, o American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) publicou um artigo de consenso que passou a ser utilizado como diretriz (*guideline*) para o diagnóstico e o tratamento da MMVD nos cães (Keene et al., 2019). Muitos autores fazem referência a este artigo e usam nomeadamente a classificação de estadiamento para a ICC definida pelo ACVIM para esta doença. Este sistema de estadiamento define quatro estádios diferentes desta patologia cardíaca: o estadio A inclui os cães de raças predispostas com alto risco de desenvolver a doença mas ainda sem alteração estrutural nas câmaras cardíacas e assintomáticos, o estadio B divide-se no estadio B1 com os cães assintomáticos sem remodelação cardíaca evidente ou com remodelação mínima que não justifica o uso do tratamento médico, e no estadio B2, que agrupa os cães assintomáticos mas com regurgitação hemodinamicamente mais severa e achados radiográficos e ecocardiográficos que podem justificar o início dum tratamento para atrasar a evolução da doença (ICC). O estadio C refere-se aos cães com sinais clínicos de ICC que precisam de um tratamento ou mesmo de uma hospitalização e o estadio D indica o estadio mais avançado da doença.

A MMVD é uma patologia bastante bem conhecida e com numerosos estudos publicados devido à sua elevada incidência na medicina veterinária e também na medicina humana. Existem cerca de 384 estudos relativos ao tratamento da ICC publicados entre os anos 1970 e 2020 que demonstram a grande evolução dos protocolos terapêuticos ao longo dos últimos 50 anos (Bagardi et al., 2022). Muitos estudos já foram publicados desde o consenso da ACVIM de 2019 e o objetivo desta presente revisão é reunir um número significativo destas publicações num único trabalho para orientar estudos futuros e auxiliar numa atualização mais recente sobre diagnóstico e tratamento clínico da MMVD. Este trabalho é uma revisão bibliográfica dos principais artigos publicados entre 2019 e 2023 que tratam do diagnóstico e do tratamento clínico da MMVD.

## **I - Generalidades da degenerescência mixomatosa da válvula mitral**

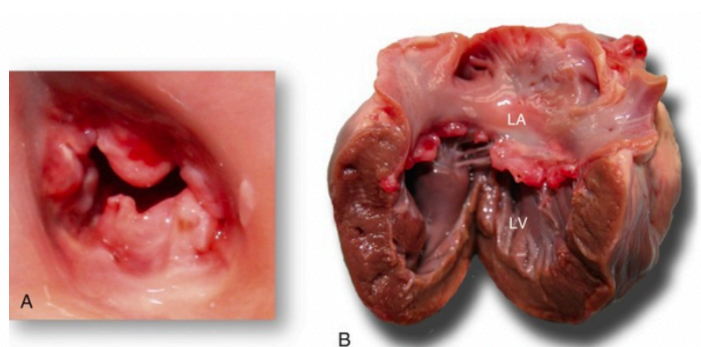
A MMVD é caracterizada por uma progressão lenta e crônica da degenerescência do aparelho valvular mitral, com subsequente dilatação do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo. Afecta principalmente a válvula mitral mas pode ocorrer degeneração similar nas quatro válvulas cardíacas (válvula mitral, válvulas semilunares e válvula tricúspide) (Ettinger et al., 2017).

### **I.1. Etiologia**

A prevalência e a incidência da patologia são ligadas à raça, à idade e ao sexo: os machos têm uma prevalência mais elevada que as fêmeas. As raças de pequeno porte (inferior a 20kg) têm um risco mais elevado de desenvolver MMVD e particularmente os Dashunds miniaturas, os Toy Poodle, os Yorkshire Terriers e os Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) (Ettinger et al., 2017) Os CKCS exprimem variantes no gene Nebulette identificado como importante na saúde cardíaca desta raça (Maed et al., 2022).

### **I.2. Fisiopatologia**

A degenerescência da válvula mitral ocorre devido a uma alteração dos constituintes celulares e extracelulares da matriz. As alterações iniciam-se na zona de aposição dos folhetos cardíacos; a espessura dos seus bordos livres aumenta do lado do átrio esquerdo. Com a evolução da patologia, o espessamento progride até, nos últimos estadios, poder chegar a rupturar as cordas tendíneas que ligam as cúspides mitrais aos músculos papilares. A degenerescência mixomatosa refere-se ao enfraquecimento patológico e à desorganização das fibras de colágeno na parte fibrosa com altas quantidades de mucopolisacarídeos e de glicosaminoglicanos. Podem ocorrer lesões das células endoteliais que expõem as membranas subjacentes ou a matriz dos folhetos das válvulas (Ettinger et al., 2017).



**Figura 1:** Coração de cão que sofria de degenerescência mixomatosa da válvula mitral visto do átrio (A) e lado lateral com o átrio esquerdo e o ventrículo aberto (B) (Ettinger et al., 2017).

A deformação das cúspides e das suas cordas tendíneas resultam num prolapso da válvula mitral e na sua coaptação anormal durante a sístole ventricular como, ilustrado na figura 1. Esta alteração da coaptação da válvula causa um refluxo do sangue do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo durante a sístole. Uma ligeira regurgitação não resulta em remodelação cardíaca a curto prazo. No entanto, a evolução da patologia acarreta um aumento do grau de regurgitação e o aumento do volume do ventrículo esquerdo para manter o Volume de Ejeção Sistólica (VES), além de diversos mecanismos de compensação (cardíacos e não cardíacos) que são ativados (renais, vasculares e neurohormonais) para compensar essas modificações. Na tentativa de limitar o aumento de volume no ventrículo esquerdo e diminuir a pressão intra-atrial ocorre uma remodelação do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo (hipertrofia excêntrica). Um aumento da pressão capilar pulmonar pode dar origem a um edema pulmonar associado a ICC do coração esquerdo (estadio C desta doença). Os sinais iniciais de ICC podem evoluir para uma ICC bilateral devido à hipertensão arterial pulmonar (Ettinger et al., 2017).

A evolução progressiva da doença vai diminuir o débito cardíaco e conseqüentemente reduzir o volume sanguíneo arterial, o que altera a perfusão renal e induz a retenção de sódio e de água. Estas modificações vão ativar os mecanismos compensatórios, tal como o sistema adrenérgico (que corresponde ao sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Com a progressão da doença estes mecanismos vão atuar de forma exagerada e tornar-se deletérios para o organismo. A estimulação excessiva do SNS vai resultar num aumento da frequência cardíaca e da contractilidade do coração: porém, com a evolução da doença quanto maior a ativação deste mecanismo neuroendócrino maior será a sobrecarga cardíaca, bem como o risco de arritmias e morte de cardiomiócitos, que em conjunto com outros mecanismos compensatórios podem acarretar um agravamento dos sinais clínicos e uma maior mortalidade decorrente da ICC. Os edemas e os derrames pioram pela estimulação destes mecanismos e do SRAA que resulta numa vasoconstrição generalizada com o favorecimento da inflamação, da fibrose e do stress oxidativo pela angiotensina II e num agravamento da retenção de sódio e água devido à aldosterona e à vasopressina (Ettinger et al., 2017).

A ativação crónica do SNS e do SRAA favorece e perpetua a ICC, levando a baixa qualidade de vida e mortalidade elevada nos cães afetados (Saengklub et al., 2021).

### I.3. Classificação

O consenso ACVIM define uma classificação de quatro estadios da doença (A, B, C e D) que progride de um estadio para o seguinte. O estadio A agrupa os cães que têm um risco mais acrescido de desenvolver uma doença cardíaca e que não apresentam ainda nenhuma alteração estrutural cardíaca e são assintomáticos. O estadio B é dividido em estadio B1 e B2. B1 designa os cães assintomáticos com regurgitação mitral mas que não precisam de tratamento médico para atrasar a evolução da doença. Quanto ao estadio B2, inclui os cães assintomáticos mas com regurgitação mitral e remodelação cardíaca (dilatação do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo) que podem ter indicação para iniciar tratamento médico com o objetivo de atrasar o aparecimento de sinais clínicos. Os animais em estadio C têm uma MMVD suficientemente severa para apresentar ou ter apresentado

sinais clínicos de ICC e que respondem a um tratamento standard. A regressão do estadio C para o estadio B pode ser possível unicamente no caso de uma reparação cirúrgica da válvula mitral. No estadio D, os pacientes apresentam sinais clínicos de insuficiência cardíaca que não respondem ao tratamento standard de MMVD proposto pelo último consenso do ACVIM (Keene et al., 2019).

#### I.4. Sinais clínicos

Os animais nos estadios A do consenso ACVIM não apresentam sinais clínicos mas os de estadio B podem ter um sopro cardíaco durante a auscultação e por vezes pode ser observada intolerância ao exercício. O sinal clínico mais comum, mas não específico, é a tosse que ocorre durante o dia e sobretudo durante o exercício. Os sinais do estadio C são sinais de descompensação com presença de ICC. Os mais importantes são a dispneia, a tosse por presença de edema cardiogénico e compressão dos brônquios, fraqueza, pode ocorrer caquexia cardíaca, derrame pleural, episódios de síncope, ou em casos mais graves, a morte súbita (Ettinger et al., 2017). Animais em estadio D apresentam sinais de ICC refratária e de difícil tratamento.

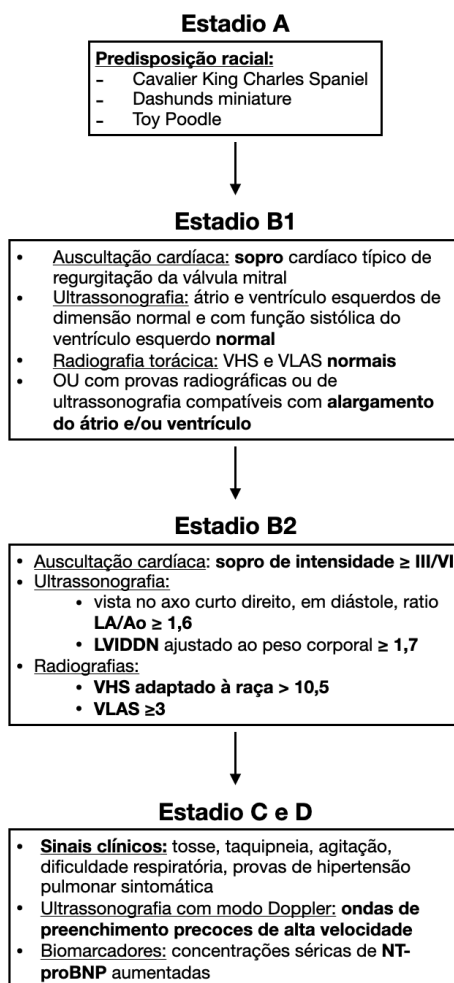
Ao longo da doença ocorre um aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória e uma diminuição do peso corporal e da temperatura retal (Boswood et al., 2020).

#### I.5. Diagnóstico

A identificação de um sopro holossistólico apical na área de projeção mitral durante a auscultação cardíaca direciona o veterinário para a suspeita desta patologia, mas o diagnóstico definitivo faz-se através de um exame ecocardiográfico. Para estabelecer o tratamento e o prognóstico é importante definir a gravidade da doença. A gravidade é avaliada em função das informações da anamnese, do exame físico e de diversas modalidades de imagiologia. O prognóstico é pior quando o animal apresenta sinais clínicos compatíveis com ICC. As radiografias torácicas permitem fazer uma avaliação inicial das dimensões das câmaras cardíacas e o diagnóstico de edema pulmonar (Menciotti et al., 2017). A ecocardiografia é o método diagnóstico *gold standard* para a avaliação do tamanho do átrio e ventrículo esquerdo (Poad et al., 2020), avaliação da morfologia e regurgitação valvular e função ventricular. Os péptidos natriuréticos N-terminal pro-A (NT-proANP) e N-terminal pro-B (NT-proBNP), o péptido natriurético atrial (ANP) e a troponina cardíaca I fazem parte dos biomarcadores cardíacos que auxiliam no diagnóstico, monitorização e avaliação prognóstica da evolução da ICC da MMVD (Keene et al., 2019).

O consenso ACVIM associa cada estadio aos métodos de diagnóstico recomendados resumidos no gráfico 1.

**Imagem 1:** As recomendações para o diagnóstico dos diferentes estadios da Insuficiência Cardíaca Congestiva decorrente da MMVD, adaptado de Keene et al., 2019.

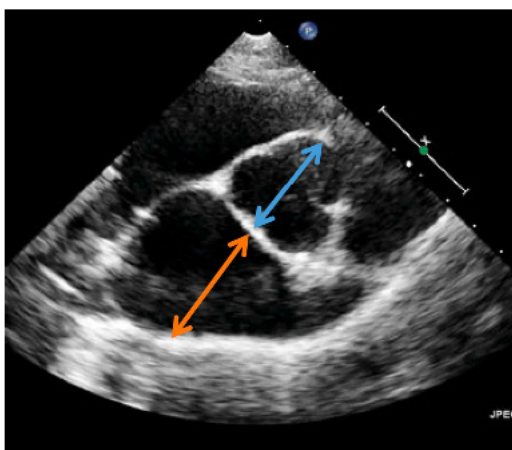


Ao: Aorta; LA: Left atrium (átrio esquerdo); LVIDDN: Left ventricular end diastole diameter normalized for body weight (diâmetro do ventrículo esquerdo no fim da diástole ajustado ao peso corporal); VHS: Vertebral heart size (tamanho vertebral do coração); VLAS: Vertebral left atrial size (tamanho vertebral do átrio esquerdo); NT-proBNP: péptido natriurético N-terminal pro-B.

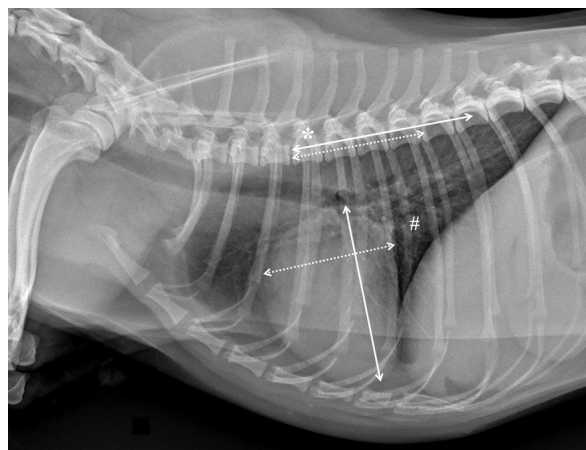
O diagnóstico baseia-se na raça e idade do animal, na auscultação cardíaca e nos dados específicos de ecocardiografia e de radiografias. As medidas de ecocardiografia mais revelantes para o diagnóstico são o tamanho do átrio e do ventrículo esquerdo, o rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo (LA) e o diâmetro da aorta (Ao) (rácio LA/Ao) medidos em eixo curto do lado direito durante o início da diástole e o diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole ajustado ao peso corporal (LVIDdn) obtido com a fórmula seguinte:

$$LVIDdn = \text{Diâmetro do ventrículo esquerdo no fim da diástole (LVIDd)(cm)} / \text{peso (kg)}^{0.294}$$

Podem também ser efetuadas medidas da onda de preenchimento precoce de alta velocidade com o modo Doppler (Keene et al., 2019)



**Figura 2:** Ecocardiografia com medida do rácio LA/Ao. A seta azul representa a medida do diâmetro da aorta (Ao) no início da diástole e a seta vermelha, a medida do átrio esquerdo (AE) (Keene et al., 2019).



**Figura 3:** Imagem radiográfica torácica laterolateral de um CKCS com as medidas do VHS. Uma linha de eixo longo vai do bordo central e ventral da carina até ao apex cardíaco (linha completa). A linha de eixo curto (linha pontilhada) deve ser perpendicular à do eixo longo, sobre a zona mais larga da silhueta cardíaca, geralmente alinhada com o bordo ventral da veia cava caudal. As medidas são transpostas sobre os corpos vertebrais a partir de T4 e o seu comprimento em número de vértebras é somado (Bagardi et al., 2022).

As medidas radiográficas mais revelantes são o VHS e o VLAS. As concentrações séricas de NT-proBNP podem ajudar no diagnóstico de um cão que apresenta sinais clínicos. Um cão com tosse, dispneia ou intolerância ao exercício e que tem uma concentração sérica de valor normal ou próximo de normal poderá apresentar esses sinais clínicos não causados por ICC. O uso dos biomarcadores poderá ser importante na avaliação do prognóstico e da evolução da ICC, principalmente nos animais em estadios C e D (Keene e al., 2019).

As medidas ecocardiográficas e radiográficas mais importantes para a realização do estadiamento da ICC na MMVD são as quatro medidas que permitem classificar o animal no estadio B2 e de instituir o início do tratamento:  $LA/Ao \geq 1,6$ ,  $LVIDdn \geq 1,7$ ,  $VHS > 10,5$  e  $VLAS \geq 3$ .

Desde o início da suspeita da doença o documento de consenso recomenda realizar as medidas radiográficas, ecocardiográficas, da pressão arterial e, nos estadios mais avançados, análises sanguíneas (hematócrito, proteínas totais, ureia, concentrações eletrolíticas, contagem de leucócitos), análises urinárias com controlos destes exames a cada 6-12 meses.

## I.6. Diagnósticos diferenciais

Quando o animal apresenta sinais clínicos sugestivos de ICC tal como dispneia, taquipneia e/ou tosse, deve ser incluído no diagnóstico diferencial o colapso traqueal, a fibrose pulmonar, um processo tumoral, patologias parasitárias pulmonares ou pneumonia, dentre outros. Alguns diagnósticos diferenciais devem ser excluídos como a cardiomiopatia dilatada, endocardite bacteriana, patologia cardíaca congénita ou persistência do ducto arterioso, dentre outras doenças cardíacas (Ettinger e al., 2017).

## I.7. Tratamento

Tal como o diagnóstico de MMVD, o consenso preconiza um tratamento diferente em função do estadio da doença. Divide as recomendações em tratamento farmacológico e adaptação da alimentação e exercício. Diferencia também, para os estadios C e D, um tratamento hospitalar para os casos que apresentam sinais de insuficiência cardíaca aguda e um tratamento em casa para os casos estabilizados. O tratamento é recomendado só a partir do estadio pré-clínico B2. As recomendações para os pacientes de estadio A são apenas evitar a reprodução de animais que apresentam o maior risco (sopro e/ou regurgitação mitral detectada em idade reprodutiva); para os animais em estadio B1 não se recomenda tratamento porque nenhum demonstrou ser eficaz e é improvável que a doença evolua significativamente no prazo recomendado para o próximo controlo ecocardiográfico. A partir do estadio B1 recomenda-se que sejam iniciados exames regulares de monitorização da doença. O tratamento recomendado pelo consenso ACVIM de 2019 está descrito na tabela 1.

## I.8. Prognóstico

Não é possível definir um prognóstico preciso para os estágios iniciais da doença, já que a progressão pode ocorrer ao longo de vários anos e alguns animais nunca evoluem para B2. Cães em estadio B2 geralmente desenvolvem ICC entre 1 a 4 anos após o diagnóstico. O tempo de sobrevida médio para cães em estadio C é de 9 a 15 meses e diminui para 3 a 6 meses em estadio D (Pinkos e Stauthammer, 2021).

**Tabela 1:** As recomendações para o tratamento dos diferentes estadios da Insuficiência Cardíaca Congestiva decorrente da MMVD a partir do estadio B2, adaptado de Keene et al., 2019.

		Tratamento médico	Recomendações na alimentação
	<b>Estadio B2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pimobendan:</b> 0,25-0,3 mg/kg per os (PO) q12h.</li> <li>• <b>Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA):</b> no caso de aumento marcado do átrio esquerdo durante os exames de monitorização.</li> <li>• <b>Antitussigénos:</b> no caso de tosse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta com restrição moderada de <b>sódio</b>.</li> <li>• Alimento de alta palatabilidade com adequada proteína e calorias para manter uma condição corporal optimal.</li> </ul>
<b>Estadio C</b>	<b>Fase aguda</b> (no meio hospitalar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Furosemida:</b> 2mg/kg endovenoso (EV) ou intramuscular (IM) seguidos de 2 mg/kg IM ou EV cada horas até a diminuição dos sinais respiratórios. Ou um dosagem total de 8 mg/kg atingido nas 4h. Se a resposta inicial á furosemida é fraca, pode ser feito uma infusão contínua de 0,66-1 mg/kg/h.</li> <li>• <b>Pimobendan:</b> 0,25-0,3 mg/kg PO q12h.</li> <li>• Oxigenoterapia</li> <li>• Toracocentese, paracentese abdominal para drenar a efusão e melhorar a respiração.</li> <li>• <b>Butorfanol:</b> 0,2-0,25 mg/kg IM ou EV sozinho ou em combinação com <b>buprenorfina</b> (0,0075-0,01 mg/kg) e <b>acepromazina</b> (0,01-0,03 mg/kg EV, IM, ou subcutânea (SC) para tratar a ansiedade associada à dispneia.</li> <li>• <b>Dobutamina:</b> 2,5-10 µg/kg/min em infusão contínua, começando a 2,5 µg/kg/min e aumentando progressivamente, para melhorar a função ventricular nos pacientes refratários aos outros tratamentos. É recomendado uma monitorização com um eletrocardiograma (ECG).</li> <li>• <b>IECA tal como o enalapril ou o benazepril:</b> 0,5 mg/kg PO q12h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O objetivo é evitar a caquexia cardíaca.</li> <li>• Manter o aporte calórico de aproximadamente 60 kcal/kg de peso corporal.</li> <li>• Assegurar uma ingestão adequada de proteínas (evitar alimentação para tratar a insuficiência renal crônica (IRC) exceto no caso de IRC grave).</li> <li>• Fazer medição dos eletrólitos e fazer suplementação de potássio e magnésio.</li> <li>• Suplementar com ácidos gordos.</li> </ul>
	<b>Fase crônica</b> (para casa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Furosemida:</b> 2 mg/kg PO q12h (ou torasemide 0,1-0,3 mg/kg q24h).</li> <li>• <b>IECA (enalapril ou benazepril):</b> 0,5 mg/kg PO q12h.</li> <li>• <b>Spirolactona:</b> 2 mg/kg PO q12-24h, para o seu efeito antagonista da aldosterona.</li> <li>• <b>Pimobendan:</b> 0,25-0,3 mg/kg PO q12h.</li> <li>• <b>Digoxina:</b> 0,0025-0,005 mg/kg PO q12h, em combinação ou não com diltiazem em caso de fibrilação atrial persistente.</li> <li>• <b>Antitússicos e/ou broncodilatadores</b> em função dos sinais respiratórios.</li> <li>• Com um tratamento com a furosemida e o IECA é recomendado de controlar a ureia, a creatinina e os eletrólitos séricos 3-14 dias depois o início do tratamento.</li> </ul>	
<b>Estadio D</b>	<b>Fase aguda</b> (no meio hospitalar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Furosemida:</b> o dosagem pode ser aumentado nos pacientes dispnéicos sem insuficiência renal severa com um bolus inicial de 2 mg/kg EV seguido de uma infusão contínua de 0,66-1 mg/kg/h até a diminuição dos sinais respiratórios ou durante um período máxima de quatro horas.</li> <li>• <b>Torasemida</b> (se o cão não responde á furosemida): 0,1-0,2 mg/kg q12h-q24h.</li> <li>• Fazer toracocentese e paracentese abdominal para aliviar o desconforto.</li> <li>• Oxigenoterapia.</li> <li>• <b>Dobutamina:</b> para o suporte inotrópico, fazer uma infusão contínua EV com o dosagem inicial de 1µg/kg/min e medir cada 15-30 minutos até atingir 10-15 µg/kg/min.</li> <li>• <b>Hidralazina:</b> 0,05-2,0 mg/kg PO para diminuir a pre-carga.</li> <li>• Ou <b>amlodipina</b> 0,05-0,1 mg/kg PO.</li> <li>• <b>IECA</b></li> <li>• <b>Sildenafil:</b> 1-2 mg/kg PO q8h quando a MMVD é complicado por uma hipertensão pulmonar.</li> <li>• <b>Pimobendan:</b> pode ser aumentado (uso off-label) para 0,3 mg/kg PO q8h.</li> <li>• <b>Broncodilatadores</b> para tratar edema pulmonar cardiogênico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesmas recomendações que para o estadio C.</li> <li>• Reduzir, se possível, o sódio na dieta nos casos com acumulação de fluidos.</li> </ul>
	<b>Fase crônica</b> (para casa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Furosemida</b> pode ser aumentada no caso de edema pulmonar ou efusão.</li> <li>• <b>Torasemida:</b> 0,1-0,2 mg/kg PO até 0,6 mg/kg dividido cada q12h , se a resposta á furosemida está fraca.</li> <li>• <b>Spirolactona</b></li> <li>• <b>Pimobendan:</b> 0,3 mg/kg PO q8h.</li> <li>• <b>Amlodipina</b> ou <b>hidralizina</b> para o benefício hemodinâmico e a diminuição da tosse.</li> <li>• <b>Digoxina:</b> no mesmo dosagem que no estadio C para tratar a fibrilhação auricular.</li> <li>• <b>Sildenafil:</b> 1-2 mg/kg PO q8h pode ser útil para a gestão da intolerância ao exercício e da ascite.</li> <li>• <b>Betabloqueadores:</b> úteis para reduzir a reposta ventricular durante a fibrilhação auricular mas têm um efeito inotrópico negativo.</li> <li>• <b>Antitússicos e broncodilatadores.</b></li> </ul>	

## **II - Os avanços no diagnóstico**

### **II.1. 2019-2020**

No ano 2019, desde a publicação do consenso do ACVIM, Marchesotti et al. (2019) publicou um estudo sobre a medida do diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo por ecocardiografia normalizado ao peso corporal (LADn) como ferramenta suplementar para avaliar a dilatação do átrio esquerdo. Ele estabeleceu, um intervalo de referência para o diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo (LAD) e o LADn, que pode ser utilizado como uma ferramenta complementar para avaliar a evolução da dilatação do átrio esquerdo. Portanto, o LAD deve estar entre 16,91 mm e 49,68 mm, e o LADn entre 10,49 mm e 15,72 mm. No entanto, são necessários mais estudos para comparar a precisão da medida do LADn e o rácio LA/Ao na definição da dilatação do átrio esquerdo.

### **II.2. 2020-2021**

Com o objectivo de detectar a patologia mais precocemente, diversos trabalhos estudaram a evolução de variáveis suscetíveis de antecipar o aparecimento de sinais clínicos em cães pertencentes ao estadio B2 da classificação ACVIM. Existe também uma intenção de simplificar os exames complementares para tornar o diagnóstico mais acessível a todos na prática clínica.

Boswood et al. (2020) estudaram a frequência cardíaca, a frequência respiratória em ambiente clínico e em casa, a temperatura retal, o peso corporal e o VHS durante o estudo EPIC, que avaliou a eficácia do pimobendan em cães com MMVD. Observaram que nos grupos de cães que desenvolveram ICC, a frequência cardíaca aumentou de 125 para 150 batimentos por minuto, o VHS também aumentou, enquanto a temperatura retal e o peso corporal diminuíram ligeiramente (0,2°C e 0,3%, respectivamente). Salientaram que as mudanças mais significativas foram observadas na frequência respiratória em ambiente clínico e em casa, que aumentaram de 58 para 78%, passando de aproximadamente 31 e 23 movimentos respiratórios por minuto, respectivamente, para 49 e 41 movimentos respiratórios por minuto no início da ICC.

Vários estudos existem sobre o uso das medidas radiográficas no diagnóstico de MMVD. O desenvolvimento de protocolo radiográfico pode permitir uma classificação da cardiomegalia quando a ecografia não está disponível (Stepien et al., 2020). No estudo de Stepien (2020) a variável radiográfica identificada com a mais fiável para o diagnóstico de MMVD em estadio B2, antes do aparecimento dos sinais de ICC, é o VLAS que deverá ser superior a 3 unidades de corpo vertebral para o diagnóstico de dilatação atrial significativa.

Poad et al. (2020) observaram que as capacidades da VHS e VHS+VLAS para predizer o aumento de câmaras cardíacas esquerdas são moderadas e que a medida do VHS é suficiente para esta determinação. No entanto este autor sugere a necessidade da definição de um valor de referência de VHS em função da raça do paciente.

A fibrilhação atrial (FA) ocorre após a dilatação do átrio esquerdo e afecta a qualidade de vida do animal. O parâmetro de deformação longitudinal atrial maximal avaliado pela ecocardiografia é o

melhor preditor do desenvolvimento de FA mas esta medida precisa de imagens de qualidade e de uma experiência avançada na área da imagiologia para a sua análise (Baron et al., 2020).

### II.3. 2021-2022

O CKCS é uma raça muito estudada devido à sua elevada prevalência no desenvolvimento precoce de MMVD. Bagardi et al. (2021) realizaram um estudo sobre os diferentes tipos de raça e a ocorrência da doença, nomeadamente para orientar a seleção dos reprodutores e observou que os animais que se aproximam da morfologia braquicéflica e que tenham um tórax em forma de barril parecem ser mais susceptíveis a desenvolver formas mais graves da doença.

Alguns autores demonstraram que os intervalos de tempo entre os batimentos cardíacos permitem avaliar o diagnóstico dos pacientes com MMVD e podem ser medidos via eletrocardiografia (ECG) e fonocardiografia (FCG) (Gicana et al., 2021). O ECG pode avaliar o prognóstico para a evolução da ICC: a duração da onda P e dos intervalos QT corrigidos são significativamente mais longos no estadio C do que no estadio B (Na et al., 2021). No entanto, Baisan et al. (2021) demonstraram que não existe uma correlação entre o número de derivações com um QRS fragmentado ou entalhado (*notched*) e a ocorrência de MMVD no estudo electrocardiográfico.

Uma nova medida ecocardiográfica, já usada na medicina humana, foi estudada para avaliar a gravidade da doença em cães com MMVD (Osuga et al., 2021). No mesmo ano, esta mesma equipa publicou um artigo sobre o valor prognóstico desta medida. Assim um aumento da elastância arterial combinada com uma diminuição da elastância telesistólica do ventrículo esquerdo seria indicador de estadio C e um acoplamento ventrículo esquerdo-arterial inapropriado é associado a um pior prognóstico (Osuga et al., 2021).

A ecocardiografia é o meio de diagnóstico *gold standard* para o diagnóstico da MMVD mas a sua boa interpretação é demorada e precisa de um operador experiente para obter as melhores medidas possíveis. Mais recentemente, dois anos após a publicação do Consenso da ACVIM Vezzosi et al (2021) estabeleceram o MINE score para propor uma classificação ecocardiográfica da gravidade da MMVD (leve, moderado, forte, fase tardia) mais fácil de aplicar na rotina clínica. O MINE score é definido com quatro variáveis: a velocidade de pico transmitral da onda E (E-vel), a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FS), a relação átrio esquerdo-aorta (LA/Ao) e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo normalizado para o peso corporal (LVIDDn). Cada medida para cada variável é associada a uma pontuação (tabela 2) e a soma destas pontuações fornece a classificação de gravidade da MMVD (tabela 3).

Tabela 2: Medidas ecocardiográficas e pontuações relativas, adaptado de Vezzosi et al., 2021.

	1	2	3	4
LA/Ao	<1,70	1,70-1,90	1,91-2,50	>2,50
LVIDDn	<1,70	1,70-2,00	2,10-2,30	>2,30
FS (%)	<45	45-50	>50	
E-vel (m/s)	<1,20	1,20-1,50	>1,50	

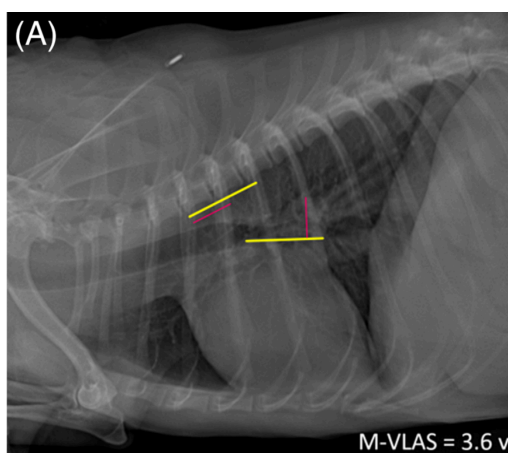
Abreviaturas: E-vel, velocidade de pico transmitral da onda E; FS, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; LA/Ao, relação átrio esquerdo-aorta ; LVIDDN, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo normalizado para o peso corporal.

Lam et al. (2021) publicaram um novo método de quantificação radiográfica do tamanho do átrio esquerdo mais preciso e que pode ser aplicável facilmente quando a ecocardiografia não está disponível. A medição do tamanho vertebral do átrio esquerdo modificado (M-VLAS) respeitaria mais a anatomia complexa do átrio esquerdo que limita os outros métodos de medição radiográfica. Este método é descrito na figura 4.

Tabela 3: Classificação de gravidade com soma obtida na tabela 2, adaptado de Vezzosi et al., 2021.

Classificação de gravidade	Pontuação total
Leve	4-5
Moderado	6-7
Forte	8-12
Fase tardia	13-14

**Figura 4:** Radiografia com o método de medida do M-VLAS, adaptado de Lam et al., 2021.



Para a medida do M-VLAS, é desenhada uma linha (amarela) a partir do centro da parte mais ventral da carina até à intersecção entre a parte mais caudal do átrio esquerdo e a margem dorsal da veia cava caudal. Em seguida, é desenhada uma linha (vermelha) a partir da margem mais distal do átrio esquerdo em direção à primeira linha, cruzando-a perpendicularmente. Duas linhas retas distintas correspondentes aos comprimentos das duas primeiras linhas (amarela + vermelha) são então desenhadas a partir do bordo cranial do corpo vertebral T4, estendendo-se numa direção caudal, ventral e paralela ao canal vertebral.

Os dados usados no estudo DELAY, um estudo prospectivo para avaliar o efeito da espirolactona e do benazepril sobre os pacientes atingidos de MMVD, foram novamente estudados com o objetivo de avaliar o valor preditivo de variáveis clínicas no desenvolvimento de ICC. Assim, foi descrito um maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca nos pacientes onde se encontram um rácio LA/Ao > 2,1, um LVIDDn > 1,9, uma velocidade de fluxo diastólico transmitral precoce (pico E) > 1 m/s e com NT-proBNP > 1500pmol/L, indicando que os métodos mais úteis na predição do risco de desenvolvimento de ICC são as concentrações plasmáticas de NT-proBNP, o rácio LA/Ao e o pico da onda E (Borgarelli et al., 2021).

O NT-proBNP é utilizado para avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca e orientar as decisões terapêuticas. Nos cães com MMVD, as concentrações plasmáticas de NT-proANP, NT-proBNP e ANP aumentam com a dilatação do átrio esquerdo. Especificamente, as concentrações plasmáticas de NT-proANP e NT-proBNP parecem ser úteis na capacidade discriminatória para detectar dilatação cardíaca e ICC (Ogawa et al., 2021).

Alguns investigadores analisaram os perfis de expressão dos microRNAs no sangue de cães com diferentes doenças cardíacas, incluído MMVD e a cardiomiopatia dilatada (CMD). Os resultados revelaram a identificação de certos micro ácidos ribonucleicos (microARNs) circulantes que apresentaram diferenças significativas entre os cães com doenças cardíacas e os cães saudáveis do grupo controlo. Esses microARNs poderiam potencialmente servir como biomarcadores para auxiliar no diagnóstico precoce e avaliar a eficácia dos tratamentos em cães com doenças cardíacas (Ro et al., 2021).

Valente et al. (2021) mediram as concentrações de diferentes formas de dimetilargininas (DMA), incluindo a assimétrica (ADMA) e a simétrica (SDMA), no plasma de cães com MMVD e em cães saudáveis. Os resultados mostraram que os níveis plasmáticos de ADMA eram significativamente mais altos nos cães com MMVD em comparação aos cães do grupo controle. Além disso, os níveis de ADMA estavam associados à gravidade da doença, com concentrações mais elevadas observadas em cães com ICC grave. Esses resultados sugerem que os níveis plasmáticos de ADMA podem ser utilizados como potenciais biomarcadores para avaliar a progressão da MMVD e a gravidade da ICC em cães. Os resultados deste estudo confirmam que a SDMA é um biomarcador de lesões renais, mas também é provavelmente influenciada por doenças cardíacas. De facto, esse biomarcador estava aumentado em cães com MMVD descompensada, mas não em cães assintomáticos. No entanto, não é possível determinar se as variações nas concentrações são mais influenciadas pelo efeito de medicamentos cardiovasculares na taxa de filtração glomerular ou pela própria doença cardíaca.

#### II.4. 2022-2023

Durante o ano 2022, diferentes autores propuseram comparações dos diferentes métodos de imagiologia já existentes. Os diferentes métodos de medição radiográfica do tamanho do coração em cães foram avaliados com foco na repetibilidade e praticidade. Entre os métodos estudados, a medição subjetiva do tamanho cardíaco, a medição do tamanho cardíaco em relação às vértebras e

os índices cardíacos apresentaram melhores resultados. No entanto, as recomendações podem variar de acordo com o contexto e os objetivos da avaliação cardíaca (Levicar et al., 2022).

Utilizando variáveis clínicas, radiográficas (nomeadamente o VHS e o VLAS) e eletrocardiográficas, os investigadores tentaram prever doenças cardíacas adquiridas sem a necessidade de um ecocardiograma nos cães de raças grandes. Embora a doença geralmente afete cães de pequeno porte, cães grandes também podem ser afetados pela MMVD. No entanto, eles são pouco incluídos nos estudos e os valores de referência nem sempre são adequados às características dos cães de raças grandes. Esses autores encontraram um valor mediano de VHS de 11,1 para MMVD pré-clínica e 12,5 para MMVD clínica, e um valor mediano de VLAS de 2,4 para cães com MMVD pré-clínica e 2,9 para cães com MMVD clínica (Wesselowski et al., 2022).

O ECG pode fornecer informações úteis sobre a evolução da MMVD em cães, ajudando assim no manejo e acompanhamento da doença. Isso foi demonstrado após a recolha de dados de ECG e avaliação de algumas medidas electrocardiográficas. As durações das ondas P e dos complexos QRS estão significativamente correlacionadas com os indicadores de evolução da doença. Um aumento no intervalo PR e na amplitude da onda R podem indicar também uma piora. No entanto, o ECG por si só não permite o diagnóstico e avaliação prognóstica definitiva da MMVD (Ogawa et al., 2022).

Dickson et al. (2022) realizaram um estudo que destaca a importância do treino especializado para o diagnóstico e gestão das doenças cardíacas em cães com MMVD. Médicos veterinários participaram numa formação lecionada por três veterinários especializados em cardiologia. Este treino incluía duas horas de aulas teóricas e uma hora de aula prática em ecocardiografia. O curso abordou, entre outros temas, a classificação da MMVD pela ACVIM, o estudo EPIC, a medição do VHS e procedimentos relevantes em ecocardiografia. As suas aptidões foram depois avaliadas e os resultados mostram uma melhoria significativa nas capacidades ecocardiográficas dos veterinários que passaram por esta formação.

Com a finalidade de melhorar a precisão diagnóstica e o tratamento em cães de raças toy, um estudo estabeleceu valores normais para os parâmetros ecocardiográficos nesse tipo de cão, incluindo a espessura das paredes cardíacas, o tamanho das cavidades cardíacas e as frações de ejeção sistólica. É proposto um valor de LVIDDn  $\geq 1,6$  para o diagnóstico do estadió B2 da MMVD para as raças de peso inferior a 5kg (Isayama et al., 2022).

Para o CKCS, a medida do VHS é superior aos valores de referência não específica de raça. Nos pacientes desta raça podem ser usados valores radiográficos de referência mais específicos: a medida do VLAS de  $1,79 \pm 0,3$  na projeção laterolateral direita e de  $1,99 \pm 0,25$  na projeção laterolateral esquerda; uma medida do M-VLAS de  $2,23 \pm 0,44$  na projeção laterolateral direita e de  $2,48 \pm 0,28$  na projeção laterolateral esquerda; uma medida da dimensão radiográfica do átrio esquerdo de  $1,20 \pm 0,34$  na projeção laterolateral direita e de  $1,37 \pm 0,20$  na projeção laterolateral esquerda (Bagardi et al., 2022).

Intervalos de referência ecocardiográfica adaptados à raça foram propostos para os bulldogues ingleses, os teckels e os CKCS. Os Chihuahuas fazem também parte das raças predispostas à doença, sendo o seu tamanho corporal menor do que outras raças predispostas; um intervalo de referência de valores ecocardiográficos mais adequado foi então proposto. As medidas

dos valores ecocardiográficos dos Chihuahuas saudáveis foram reportados na tabela seguinte (tabela 4)(Niimi et al., 2022).

Tabela 4: Valores ecocardiográficos médios nos chihuahuas saudáveis, adaptado de Niimi et al., 2022.

Variável	Valor média
LA (mm)	11,0
Ao (mm)	9,2
LA/Ao	1,20
IVSd (mm)	4,8
LVIDd (mm)	18,4
LVPWd (mm)	4,5
LVID (mm)	10,5
FS (%)	43,3
Onda E (m/sec)	0,67
LVIDDn	1,46

LA, diâmetro do eixo curto do átrio esquerdo; AO, diâmetro do eixo curto da válvula aórtica; LA/Ao, relação auricular esquerda/aórtica; IVSd, espessura do septo interventricular no final da diástole; LVIDd, dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da diástole; LVPWd, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole; LVID, dimensão interna do ventrículo esquerdo no final do sistólio; FS, encurtamento fracionário; Onda E, velocidade máxima do fluxo diastólico precoce; LVIDDn, diâmetro interno ventricular esquerdo normalizado no diástole.

Em relação aos Chihuahuas, já havia sido estabelecido um intervalo de referência específico para o VHS, mas a relação entre o VHS e a gravidade da remodelação cardíaca não havia sido esclarecida. Foi confirmado que o VHS pode ser utilizado como indicador de dilatação cardíaca nessa raça e poderia ter implicações importantes no diagnóstico e acompanhamento da MMVD em Chihuahuas, permitindo uma avaliação não invasiva do tamanho do coração por meio de radiografias convencionais. As medidas radiográficas são uma boa ferramenta no diagnóstico da doença quando a ecografia, que continua sendo o método de referência, não está disponível (Ito, 2022).

Foi publicado um estudo com o objetivo de determinar se novos biomarcadores potenciais poderiam fornecer informações adicionais ou melhorar a capacidade de diagnóstico, monitorização e prognóstico da MMVD em comparação com os biomarcadores tradicionais. Os resultados mostraram que não havia relação entre os níveis séricos de galectina-3 e de proteína acessória do receptor de

interleucina-1 (ST2) e a presença ou estadio da MMVD. No entanto, o aumento das concentrações de ST2 da primeira para a segunda medição poderia sugerir utilidade para monitorar a progressão da doença ou a resposta ao tratamento. Em concordância com estudos anteriores, os níveis de NT-proBNP e troponina cardíaca I (cTnI) mais uma vez provaram sua utilidade na avaliação da gravidade da doença (Klein et al., 2022).

Choi et al. (2021) identificaram uma alta prevalência de reticulocitose em cães com MMVD e edema pulmonar cardiogénico na ausência de anemia, o que sugere uma resposta eritropoética aumentada nestas situações. Esses resultados podem ter implicações importantes no diagnóstico e no estudo das consequências da MMVD sobre o organismo do animal afectado pela doença.

Existem alterações significativas nos perfis proteómicos séricos entre os diferentes estadios de ICC em cães. 32 proteínas apresentaram alterações de concentração em diferentes estadios de ICC, sugerindo que podem servir como biomarcadores potenciais para avaliar a progressão da doença. Essas descobertas destacam a importância da análise proteómica no estudo da ICC em cães e abrem caminho para novas abordagens diagnósticas e terapêuticas com base em biomarcadores específicos dos diferentes estadios da doença (Saril et al., 2022).

#### II.5. 2023-2024

Um estudo demonstrou que a proteína da camada intermédia da cartilagem 1 (CILP1) não está significativamente associada aos níveis de degeneração da válvula mitral em cães com MMVD, pelo que a CILP1 não poderá ser usada como biomarcador para avaliar a gravidade da doença (Kim et al., 2023).

O estudo de Iwasa et al. (2023) demonstrou que níveis elevados de cistatina C sérica estão associados a uma sobrevida reduzida e uma progressão mais rápida da doença, tornando-a um potencial biomarcador prognóstico da doença.

### **III - Os avanços no tratamento**

#### III.1. Tratamento farmacológico

##### III.1.a. 2019-2020

O pimobendan é usado no tratamento da MMVD em função dos seus efeitos inotrópico positivo e vasodilatador. Foi demonstrado num estudo de 2020 que esta molécula não tem efeito significativo na função ou dimensões do átrio esquerdo ao longo de 6 meses, embora o grau de remodelação do ventrículo esquerdo e a função sistólica do ventrículo esquerdo tenham melhorado no mesmo estudo. Assim, o pimobendan teria uma ação positiva na remodelação do ventrículo esquerdo, mas não na remodelação do átrio (Sarcinella et al., 2020).

### III.1.b. 2020-2021

O estudo DELAY é um estudo que investiga o efeito do tratamento combinado de espironolactona e benazepril no atraso do aparecimento de sinais clínicos da MMVD em cães. Ele sugere que o uso de espironolactona e benazepril é benéfico para pacientes com MMVD, com uma progressão mais lenta ou melhora dos parâmetros ecocardiográficos e radiográficos. No entanto, não foi comprovado que tal tratamento retarde o surgimento de ICC (Borgarelli et al., 2020).

O estudo CARPODIEM avalia a eficácia da torasemida oral em cães com MMVD e desenvolvimento recente de ICC. Os resultados indicam que a administração de torasemida resulta numa redução significativa do edema pulmonar, melhoria da função cardíaca e diminuição dos sinais clínicos de ICC nos cães tratados. Isto sugere que a torasemida oral, com uma dose de 0,26-0,50 mg/kg uma vez por dia, assim que o paciente apresentar sinais de ICC, pode ser eficaz no tratamento da ICC em cães com MMVD, reduzindo significativamente o risco de morte por causas cardíacas. Esta é um estudo de não inferioridade em relação à furosemida, o uso de torasemida é uma alternativa viável a esta molécula, principalmente em pacientes refratários à furosemida ou pouco tolerantes a administrações orais de medicamentos (Besche et al., 2020).

O estudo "The VALVE trial" avalia a eficácia da adição de ramipril à combinação de furosemida e pimobendan em cães com degeneração da válvula mitral. Concluiu que a adição do inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ramipril ao pimobendan e furosemida não teve um efeito benéfico superior na sobrevida de cães com ICC secundária à MMVD (Wess et al., 2020).

Um estudo de 2020 examinou e quantificou a resposta diurética após a administração oral de furosemida em cães saudáveis e em cães com ICC. A capacidade de quantificar a resposta diurética abre caminho para várias áreas adicionais de investigação, incluindo a compreensão da fisiopatologia da retenção de líquidos, validação de critérios específicos para cães em relação à resposta diurética, personalização da dose diurética com base na ingestão de sódio, detecção de descompensação iminente em cães aparentemente estáveis (Loughran et al., 2020).

### III.1.c. 2021-2022

Os IECA são indicados nos cães com MMVD atingidos por ICC. O sacubitril, um inibidor da neprilisina do recetor da angiotensina que visa os sistemas neurohumorais. A administração a curto prazo de sacubitril no cães em estadio C conseguiu uma melhor remodelação reversa do miocárdio do átrio e do ventrículo esquerdo em comparação com os grupos de cães que utilizaram o ramipril. A dose o mais eficaz, nos cães com MMVD dos estadios B1 e B2, será de 20 mg/kg *per os* duas vezes por dia (Saengklub et al., 2021).

Os antagonistas dos recetores mineralocorticoides são muito usados no tratamento da ICC em medicina humana. O estudo BESST demonstrou que a combinação da espironolactona (um antagonista dos recetores dos mineralocorticoides) com o benazepril (um IECA) diminui os riscos de ocorrência de ICC, dos sinais clínicos associados e reduz a taxa de mortalidade, em comparação

com o benazepril sozinho. Este estudo recomenda uma dose de espironolactona de 2mg/kg uma vez por dia, para além do benazepril numa dose de 2mg/kg por dia (Coffman et al., 2021).

Yang et al. (2021) estudaram se a administração intravenosa de células estaminais mensesquimais alogénicas em cães (oriundas da geleia de Wharton do cordão umbilical de cães saudáveis) poderiam ou não melhorar a função cardíaca e prolongar a vida do animal. Os resultados deste estudo demonstraram que a administração endovenosa deste tipo de célula é segura em cães MMVD com ICC. No entanto, não se verificou qualquer diferença nos efeitos do tratamento no prolongamento da vida, nas variáveis ecocardiográficas e nas concentrações séricas de biomarcadores cardíacos. O principal factor limitante deste estudo foi a população muito reduzida em estudo, de apenas 5 animais. Por outro lado, um estudo prévio realizado por Petchdee e Sompeewong (2016) observou melhora da Fração de ejeção avaliada pela Ecocardiografia, da Classe funcional de ICC e da qualidade de vida após 60 dias da administração intravenosa de células estaminais originárias da polpa dentária em 10 animais. O período curto de avaliação bem como o número reduzido de animais destes dois estudos demonstram a necessidade em realizar novos estudos envolvendo esta terapêutica (com células estaminais de diferentes origens) para um melhor entendimento da sua resposta na evolução clínica de cães com diagnóstico de MMVD.

#### III.1.d. 2022-2023

A disfunção renal é uma ocorrência comum em cães com MMVD, especialmente à medida que a doença progride. Kaplan et al. (2022) realizaram um estudo para examinar os efeitos do pimobendan em dose padrão e em dose elevada em certos índices de função renal e cardíaca em cães com MMVD de estadio B2. Foi demonstrado que a administração de pimobendan, tanto em dose padrão quanto em dose elevada, não resultou em alterações significativas nos parâmetros da função renal nos cães estudados. No entanto, observou-se uma melhoria significativa na função cardíaca, incluindo redução da pressão arterial pulmonar e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nos cães tratados com a dose elevada de pimobendan. Esses resultados sugerem que o pimobendan pode ter efeitos benéficos na função cardíaca sem afetar a função renal em cães com MMVD em estadio B2.

A amlodipina é um medicamento da classe dos inibidores dos canais de cálcio usado no tratamento da hipertensão arterial em humanos. A administração de amlodipina em baixa dose (amlodipina 0,1 mg/kg PO duas vezes ao dia) em cães de raças pequenas com MMVD em estadio B2-C, resultou numa redução do LVIDD e do LA/Ao. Concluiu-se, portanto, que a amlodipina em baixa dose deve fazer parte do tratamento para cães com MMVD estadio B2-C. No entanto, é importante realçar que este estudo incidiu sobre uma população de tamanho reduzido, sendo necessária uma investigação mais aprofundada (Park et al., 2022).

#### III.2. Tratamento dietético

O objetivo da nutrição já não é apenas prevenir doenças, mas sim integrar-se num plano terapêutico global multidisciplinar. A nutrição tem a capacidade de modular as doenças e diminuir a

sua progressão. Durante o desenvolvimento da MMVD e da ICC, ocorrem alterações no metabolismo energético e na programação metabólica de aminoácidos. Além disso, a função renal está muitas vezes reduzida e ocorrem interações complexas no eixo coração-rim-intestino (Li et al., 2021). Essas alterações metabólicas significativas têm graves consequências no estado corporal (caquexia cardíaca) e na esperança de vida dos cães afetados. Atualmente existem planos nutricionais específicos para cardiopatias.

#### III.2.a. 2019-2020

Uma intervenção dietética com uma mistura de nutrientes projetada para tratar as alterações metabólicas associadas à MMVD em cães é capaz de retardar a remodelação cardíaca de cães com MMVD em estadios inicial e pré-clínico. Assim, uma dieta que contenha uma mistura de nutrientes incluindo triglicerídeos de cadeia longa, ácidos gordos ômega-3 de cadeia longa, lisina, metionina (precursores de carnitina), vitamina E (um antioxidante), magnésio e taurina demonstrou ter efeitos benéficos no tratamento e na gestão dessa condição cardíaca em cães. Porém, um número maior de estudos deve ainda ser realizado para corroborar estes resultados (Li et al., 2019).

#### III.2.b. 2020-2021

A coenzima Q10 (Q10) é um cofator mitocondrial e um antioxidante com potencial para combater o stresse oxidativo na insuficiência cardíaca. A farmacocinética desta coenzima é bem conhecida em humanos, mas nunca tinha sido estudada em cães. Christiansen et al., 2020, demonstrou que uma formulação de cápsula de gelatina de Q10 solubilizada é bem tolerada em cães da raça CKCS afetados pela MMVD e não apresenta efeitos adversos. Uma dose de 200 mg/dia de Q10 durante três semanas não parece alterar a gravidade clínica da MMVD ou a qualidade de vida nos CKCS.

#### III.2.c. 2021-2022

Um estudo de 2021 demonstrou que a suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 reduz em 2,96 vezes o risco de arritmias e contribui para o controle da sobrecarga de volume e, conseqüentemente, da ICC nos cães de estadios B2 e C (Nasciutti et al., 2021).

#### III.2.d. 2022-2023

Li (2022) propusera uma revisão sobre a ligação entre o metabolismo, a disbiose intestinal e a necessidade de intervenção nutricional em cardiopatias caninas. A disbiose intestinal, caracterizada por um desequilíbrio na flora intestinal, também foi identificada em cardiopatias caninas. Essa disbiose pode contribuir para a inflamação sistêmica e para a deterioração da função cardíaca. Esta revisão descreve o metabolismo energético do miocárdio, incluindo três componentes interligadas: utilização do substrato, fosforilação oxidativa e transporte e utilização de adenosina trifosfato. Explica,

em particular, as alterações dessas três componentes no metabolismo energético em MMVD e ICC. Também oferece uma visão geral das alterações no glutatião circulante e miocárdico, taurina, carnitinas, catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e vias metabólicas do triptofano. Além disso, esta investigação resume o potencial papel do microbioma intestinal em MMVD e ICC. A intervenção nutricional é considerada uma abordagem promissora para modular esses fatores metabólicos e microbiológicos, restabelecendo assim o equilíbrio da flora intestinal, reduzindo a inflamação e auxiliando na diminuição da evolução da doença cardíaca em cães com MMVD.

Uma nova pesquisa realizada com 18 CKCS durante três semanas sobre a farmacocinética da coenzima Q10 foi publicada, confirmando que a Q10 pode reduzir os marcadores de stresse oxidativo e inflamatório e modificar as subpopulações linfocitárias. Ela também demonstrou melhorar o estado clínico de cães com MMVD e reduzir os sinais clínicos de ICC. Um ensaio controlado de longo prazo versus placebo é justificado em cães com MMVD para determinar a eficácia a longo prazo na gravidade clínica da MMVD (Druzhaeva et al., 2022).

A melatonina é um antioxidante potencialmente benéfico para reduzir o stresse oxidativo e melhorar a função cardíaca. A suplementação de curto prazo em cães com MMVD reduziu o stresse oxidativo. No entanto, nenhuma modificação significativa foi observada na estrutura e função do ventrículo esquerdo (Pongkan et al., 2022).

Novos estudos avaliando o efeito antioxidante de certos fármacos ainda devem ser realizados utilizando-se um número maior de animais com diagnóstico de MMVD, nomeadamente estudos duplamente cegos e randomizados para que sejam confirmados os achados benéficos dos estudos mais recentes aqui reportados.

## Conclusão

O consenso ACVIM continua a ser a referência para abordagem de suspeita de MMVD. No entanto, desde a sua publicação, estudos complementares têm contribuído para o avanço do diagnóstico e tratamento desta doença. Algumas referências do consenso podem ser ajustadas às características de certas raças, como Chihuahua e CKCS. Com o objetivo de simplificar e tornar o diagnóstico de MMVD mais acessível a um maior número de profissionais, algumas medidas radiográficas foram estudadas para determinar os métodos mais confiáveis. O VHS e o M-VLAS são medidas consideradas confiáveis quando a ecocardiografia não está disponível, embora o seu uso preferencial deva manter-se como auxiliar do diagnóstico e monitorização da doença a longo prazo e não como método único de diagnóstico e estadiamento inicial da doença. O *score* MINE oferece um bom valor prognóstico da doença, utilizando medidas ecocardiográficas simples na prática clínica. Combina a soma de pontos associados a quatro parâmetros ecocardiográficos para prever de forma mais precisa a gravidade da doença e pode ser um método importante a ser inserido na futura atualização do consenso da ACVIM publicado em 2019. O ECG também é uma ferramenta diagnóstica auxiliar da MMVD mas as novidades surgidas no período desde 2019 são reduzidas. Quanto aos biomarcadores, NT-proANP, NT-proBNP e ANP ainda estão a ser estudados e podem ser úteis no diagnóstico e prognóstico da doença. Novas moléculas foram mencionadas em diversos artigos (como CILP, microRNAs, formas de DMA, cistatina C) e parecem ser prometedoras, necessitando de mais estudos que levem ao desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e ao aprofundamento do conhecimento sobre o desenvolvimento e evolução desta cardiopatia.

No que diz respeito ao tratamento, muitos estudos exploraram as moléculas e terapias para melhorar a abordagem à MMVD. Foram realizados ensaios clínicos para avaliar a eficácia dessas opções terapêuticas, incluindo o uso de medicamentos como o pimobendan, o ramipril e a amlodipina em associação ou não. Esses estudos demonstraram resultados promissores, com melhoria da função cardíaca, redução da regurgitação mitral e aumento da sobrevida em cães com MMVD. Por exemplo, o torasemida, ainda não muito mencionada no consenso ACVIM de 2019, apresentou resultados muito bons e poderá, nos próximos anos, ser utilizada de maneira mais precoce numa atualização do futuro consenso de tratamento. É importante realçar que algumas destas terapias ainda estão em estudo e requerem aprovação mais ampla antes de serem utilizadas na prática veterinária. No geral, estas pesquisas fornecem perspectivas interessantes para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e adaptados a esta doença cardíaca muito prevalente em cães.

A nutrição desempenha agora um papel importante como componente de um plano terapêutico global multidisciplinar. Intervenções dietéticas específicas, como a suplementação de ácidos gordos ómega-3, têm mostrado efeitos positivos em diversos aspectos da doença, incluindo a redução do stresse oxidativo, da inflamação e melhoria da função cardíaca. Estes avanços nutricionais requerem estudos aprofundados para melhor compreender os mecanismos de ação, determinar as doses ideais e avaliar os efeitos a longo prazo.

## Referências bibliográficas

Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012;14:93–101.

Bagardi M, Ghilardi S, Locatelli C, Bionda A, Polli M, Bussadori CM, Colombo FM, Pazzagli L, Brambilla PG. Influence of Morphometry on Echocardiographic Measurements in Cavalier King Charles Spaniels: An Inverse Probability Weighting Analysis. *Vet Sci*. 2021 Sep 23;8(10):205. doi: 10.3390/vetsci8100205. PMID: 34679035; PMCID: PMC8538534.

Bagardi M, Locatelli C, Manfredi M, Bassi J, Spediacci C, Ghilardi S, Zani DD, Brambilla PG. Breed-specific vertebral heart score, vertebral left atrial size, and radiographic left atrial dimension in Cavalier King Charles Spaniels: Reference interval study. *Vet Radiol Ultrasound*. 2022 Mar;63(2):156-163. doi: 10.1111/vru.13036. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34796576; PMCID: PMC9299495.

Bagardi M, Zamboni V, Locatelli C, Galizzi A, Ghilardi S, Brambilla PG. Management of Chronic Congestive Heart Failure Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs: A Narrative Review from 1970 to 2020. *Animals (Basel)*. 2022 Jan 16;12(2):209. doi: 10.3390/ani12020209. PMID: 35049831; PMCID: PMC8773235.

Baisan RA, Turcu CA, Condurachi EI, Vulpe V. Retrospective evaluation of notched and fragmented QRS complex in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Vet Q*. 2021 Dec;41(1):301-307. doi: 10.1080/01652176.2021.1992803. PMID: 34643161; PMCID: PMC8547883.

Baron Toaldo M, Mazzoldi C, Romito G, Poser H, Contiero B, Cipone M, Guglielmini C. Echocardiographic predictors of first onset of atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2020 Sep;34(5):1787-1793. doi: 10.1111/jvim.15860. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767718; PMCID: PMC7517854.

Besche B, Blondel T, Guillot E, Garelli-Paar C, Oyama MA. Efficacy of oral torasemide in dogs with degenerative mitral valve disease and new onset congestive heart failure: The CARPODIEM study. *J Vet Intern Med*. 2020 Sep;34(5):1746-1758. doi: 10.1111/jvim.15864. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767627; PMCID: PMC7517836.

Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K, Bussadori C, Chiavegato D, D'Agnolo G, Migliorini F, Poggi M, Santilli RA, Guillot E, Garelli-Paar C, Toschi Corneliani R, Farina F, Zani A, Dirven M, Smets P, Guglielmini C, Oliveira P, Di Marcello M, Porciello F, Crosara S, Ciaramella P, Piantedosi D, Smith S, Vannini S, Dall'Aglio E, Savarino P, Quintavalla C, Patteson M, Silva J, Locatelli C, Baron Toaldo M. DELay of Appearance of sYmptoms of Canine Degenerative Mitral Valve Disease Treated with Spironolactone and Benazepril: the DELAY Study. *J Vet Cardiol*. 2020 Feb;27:34-53. doi: 10.1016/j.jvc.2019.12.002. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32032923.

Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K, Chiavegato D, Bussadori C, D'Agnolo G, Migliorini F, Poggi M, Santilli RA, Guillot E, Garelli-Paar C, Toschi Corneliani R, Farina F, Zani A, Dirven M, Smets P, Guglielmini C, Oliveira P, Di Marcello M, Porciello F, Crosara S, Ciaramella P, Piantedosi D, Smith S, Vannini S, Dall'Aglio E, Savarino P, Quintavalla C, Patteson M, Silva J, Locatelli C, Baron Toaldo M. The predictive value of clinical, radiographic, echocardiographic variables and cardiac biomarkers for assessing risk of the onset of heart failure or cardiac death in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease enrolled in the DELAY study. *J Vet Cardiol.* 2021 Aug;36:77-88. doi: 10.1016/j.jvc.2021.04.009. Epub 2021 May 16. PMID: 34118562.

Boswood A, Gordon SG, Häggström J, Vanselow M, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR, Sanderson K, Woolley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon JP, Kresken JG, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deinert M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JA, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A, Schummer C, Watson P. Temporal changes in clinical and radiographic variables in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease: The EPIC study. *J Vet Intern Med.* 2020 May;34(3):1108-1118. doi: 10.1111/jvim.15753. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32200574; PMCID: PMC7255670.

Choi SJ, Yoon WK, Ahn H, Song WJ, Choi US. Prevalence of Reticulocytosis in the Absence of Anemia in Dogs with Cardiogenic Pulmonary Edema Due to Myxomatous Mitral Valve Disease: A Retrospective Study. *Vet Sci.* 2022 Jun 14;9(6):293. doi: 10.3390/vetsci9060293. PMID: 35737345; PMCID: PMC9228217.

Christiansen LB, Morsing MK, Reimann MJ, Martinussen T, Birlie Z, Schou-Pedersen AMV, Lykkesfeldt J, Olsen LH. Pharmacokinetics of Repeated Oral Dosing with Coenzyme Q10 in Cavalier King Charles Spaniels with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Antioxidants (Basel).* 2020 Sep 4;9(9):827. doi: 10.3390/antiox9090827. PMID: 32899633; PMCID: PMC7555137.

Coffman M, Guillot E, Blondel T, Garelli-Paar C, Feng S, Heartsill S, Atkins CE. Clinical efficacy of a benazepril and spironolactone combination in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease: The BENazepril Spironolactone STudy (BESST). *J Vet Intern Med.* 2021 Jul;35(4):1673-1687. doi: 10.1111/jvim.16155. Epub 2021 May 24. PMID: 34028078; PMCID: PMC8295662.

Dickson D, Harris J, Chang CH, Patteson M, Hezzell MJ. Validation of a focused echocardiographic training program in first opinion practice. *J Vet Intern Med.* 2022 Nov;36(6):1913-1920. doi: 10.1111/jvim.16539. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36221315; PMCID: PMC9708434.

Druzhaeva N, Nemeč Svete A, Tavčar-Kalcher G, Babič J, Ihan A, Pohar K, Krapež U, Domanjko Petrič A. Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Oxidative Stress Markers, Inflammatory Markers, Lymphocyte Subpopulations, and Clinical Status in Dogs with Myxomatous Mitral Valve

Disease. *Antioxidants* (Basel). 2022 Jul 22;11(8):1427. doi: 10.3390/antiox11081427. PMID: 35892628; PMCID: PMC9394267.

Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Côté, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the Dog and the Cat*. Vol. 1

Fox, P. C. (2012, 1 mars). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.001>

Gicana KRB, Lertwanakarn T, Tachampa K. Novel Approach to Assess Cardiac Function Using Systolic Performance and Myocardial Performance Indices From Simultaneous Electrocardiography and Phonocardiography Recordings in Dogs With Various Stages of Myxomatous Mitral Valve Disease. *Front Vet Sci*. 2021 Oct 21;8:741115. doi: 10.3389/fvets.2021.741115. PMID: 34746282; PMCID: PMC8566337.

Isayama N, Uchimura Y, Sasaki K, Maeda E, Takahashi T, Watanabe M. Reference Values of M-mode Echocardiographic Parameter in Adult Toy Breed Dogs. *Front Vet Sci*. 2022 Jun 23;9:918457. doi: 10.3389/fvets.2022.918457. PMID: 35812853; PMCID: PMC9261867.

Ito D. Vertebral heart size is associated with cardiac enlargement in Chihuahuas with myxomatous mitral valve disease. *Can Vet J*. 2022 Jun;63(6):627-632. PMID: 35656527; PMCID: PMC9112370.

Iwasa N, Kumazawa R, Nomura S, Shimizu M, Iwata M, Hara M, Kawabe M, Kobatake Y, Takashima S, Nishii N. Prognostic value of serum cystatin C concentration in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2023 Mar;37(2):412-419. doi: 10.1111/jvim.16669. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36852471; PMCID: PMC10061204.

Kaplan JL, Visser LC, Gunther-Harrington CT, Ontiveros ES, Wittenburg LA, Palm CA, Stern JA. Effect of standard-dose and high-dose pimobendan on select indices of renal and cardiac function in dogs with American College of Veterinary Internal Medicine stage B2 myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2022 Nov;36(6):1892-1899. doi: 10.1111/jvim.16537. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36098206; PMCID: PMC9708424.

Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*. 2019 May;33(3):1127-1140. doi: 10.1111/jvim.15488. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974015; PMCID: PMC6524084.

Kim, HJ., Kim, J., Kim, S. *et al.* Can cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1) use as a novel biomarker for canine myxomatous mitral valve degeneration levels or not?. *BMC Vet Res* **19**, 59 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03583-7>

Klein, S., Nolte, I., Granados-Soler, JL *et al.* Évaluation de nouveaux et anciens biomarqueurs chez les chiens atteints de maladie dégénérative de la valve mitrale. *BMC Vet Res* **18** , 256 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03343-z>

Lam C, Gavaghan BJ, Meyers FE. Radiographic quantification of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2021 Mar;**35**(2):747-754. doi: 10.1111/jvim.16073. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33634912; PMCID: PMC7995357.

Levicar C, Nolte I, Granados-Soler JL, Freise F, Raue JF, Bach JP. Methods of Radiographic Measurements of Heart and Left Atrial Size in Dogs with and without Myxomatous Mitral Valve Disease: Intra- and Interobserver Agreement and Practicability of Different Methods. *Animals (Basel).* 2022 Sep 22;**12**(19):2531. doi: 10.3390/ani12192531. PMID: 36230272; PMCID: PMC9559670.

Li Q. Metabolic Reprogramming, Gut Dysbiosis, and Nutrition Intervention in Canine Heart Disease. *Front Vet Sci.* 2022 Feb 15;**9**:791754. doi: 10.3389/fvets.2022.791754. PMID: 35242837; PMCID: PMC8886228.

Li Q, Heaney A, Langenfeld-McCoy N, Boler BV, Laflamme DP. Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early preclinical myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Vet Res.* 2019 Nov 27;**15**(1):425. doi: 10.1186/s12917-019-2169-1. PMID: 31775756; PMCID: PMC6882217.

Li Q, Larouche-Lebel É, Loughran KA, Huh TP, Suchodolski JS, Oyama MA. Metabolomics Analysis Reveals Deranged Energy Metabolism and Amino Acid Metabolic Reprogramming in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Am Heart Assoc.* 2021 May 4;**10**(9):e018923. doi: 10.1161/JAHA.120.018923. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33890477; PMCID: PMC8200728.

Loughran KA, Larouche-Lebel É, Huh T, Testani JM, Rao VS, Oyama MA. Prediction and measurement of diuretic responsiveness after oral administration of furosemide to healthy dogs and dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med.* 2020 Nov;**34**(6):2253-2264. doi: 10.1111/jvim.15952. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33125814; PMCID: PMC7694836.

Marchesotti F, Vezzosi T, Tognetti R, Marchetti F, Patata V, Contiero B, Zini E, Domenech O. Left atrial anteroposterior diameter in dogs: reference interval, allometric scaling, and agreement with the left atrial-to-aortic root ratio. *J Vet Med Sci.* 2019 Dec 5;**81**(11):1655-1662. doi: 10.1292/jvms.19-0240. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31611490; PMCID: PMC6895628.

Mead, S. E., Beijerink, N., O'Brien, M., & Wade, C. M. (2022, 5 décembre). Genetic Variants at the Nebulette Locus Are Associated with Myxomatous Mitral Valve Disease Severity in Cavalier King Charles Spaniels. *Genes*, **13**(12), 2292. <https://doi.org/10.3390/genes13122292>

Menciotti G, Borgarelli M. Review of Diagnostic and Therapeutic Approach to Canine Myxomatous Mitral Valve Disease. *Vet Sci*. 2017 Sep 26;4(4):47. doi: 10.3390/vetsci4040047. PMID: 29056705; PMCID: PMC5753627.

Na Y, Lee D, Yun T, Koo Y, Chae Y, Kim H, Yang MP, Kang BT. Comparison of electrocardiographic parameters in dogs with different stages of myxomatous mitral valve disease. *Can J Vet Res*. 2021 Oct;85(4):261-270. PMID: 34602730; PMCID: PMC8451713.

Nasciutti PR, Moraes AT, Santos TK, Gonçalves Queiroz KK, Costa APA, Amaral AR, Fernando Gomes Olivindo R, Pontieri CFF, Jeremias JT, Vendramini THA, Brunetto MA, Carvalho ROA. Protective effects of omega-3 fatty acids in dogs with myxomatous mitral valve disease stages B2 and C. *PLoS One*. 2021 Jul 15;16(7):e0254887. doi: 10.1371/journal.pone.0254887. PMID: 34265016; PMCID: PMC8282066.

Niimi S, Kobayashi H, Take Y, Ikoma S, Namikawa S, Fujii Y. Reference intervals for echocardiographic measurements in healthy Chihuahua dogs. *J Vet Med Sci*. 2022 Jun 10;84(6):754-759. doi: 10.1292/jvms.21-0650. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35444075; PMCID: PMC9246697.

Ogawa M, Hori Y, Kanno N, Iwasa N, Toyofuku T, Isayama N, Yoshikawa A, Akabane R, Sakatani A, Miyakawa H, Hsu HH, Miyagawa Y, Takemura N. Comparison of N-terminal pro-atrial natriuretic peptide and three cardiac biomarkers for discriminatory ability of clinical stage in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Med Sci*. 2021 Apr 24;83(4):705-715. doi: 10.1292/jvms.20-0629. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33551383; PMCID: PMC8111352.

Ogawa M, Ogi H, Miyakawa H, Hsu HH, Miyagawa Y, Takemura N. Evaluation of the association between electrocardiogram parameters and left cardiac remodeling in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Vet World*. 2022 Aug;15(8):2072-2083. doi: 10.14202/vetworld.2022.2072-2083. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36313845; PMCID: PMC9615506.

Osuga T, Morita T, Sasaki N, Morishita K, Ohta H, Takiguchi M. Echocardiographic estimation of left ventricular-arterial coupling in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2021 Jan;35(1):78-87. doi: 10.1111/jvim.16028. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442907; PMCID: PMC7848320.

Osuga T, Morita T, Sasaki N, Morishita K, Ohta H, Takiguchi M. Prognostic value of left ventricular-arterial coupling estimated using echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2021 Nov;35(6):2607-2615. doi: 10.1111/jvim.16290. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34741477; PMCID: PMC8692204.

Park SY, Oh WS, Lee S. Amlodipine decreases mitral regurgitation volume in dogs over 7 days: A study of 24 dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *Vet Rec Open*. 2022 Apr 5;9(1):e33. doi: 10.1002/vro2.33. PMID: 35414938; PMCID: PMC8983903.

Petchdee S, Sompeewong S. Intravenous administration of puppy deciduous teeth stem cells in degenerative valve disease. *Vet World*. 2016 Dec;9(12):1429-1434. doi: 10.14202/vetworld.2016.1429-1434. Epub 2016 Dec 16. PMID: 28096616; PMCID: PMC5234058.

Pinkos, P., & Stauthammer, C. (2021). Degenerative Valve Disease: Classification, Diagnosis, and Treatment of Mitral Regurgitation. *todaysveterinarypractice.com*.

Poad MH, Manzi TJ, Oyama MA, Gelzer AR. Utility of radiographic measurements to predict echocardiographic left heart enlargement in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2020 Sep;34(5):1728-1733. doi: 10.1111/jvim.15854. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32686167; PMCID: PMC7517506.

Pongkan W, Piamsiri C, Dechvongya S, Punyapornwiththaya V, Boonyapakorn C. Short-term melatonin supplementation decreases oxidative stress but does not affect left ventricular structure and function in myxomatous mitral valve degenerative dogs. *BMC Vet Res*. 2022 Jan 7;18(1):24. doi: 10.1186/s12917-021-03125-z. PMID: 34996468; PMCID: PMC8740462.

Ro WB, Kang MH, Song DW, Kim HS, Lee GW, Park HM. Identification and Characterization of Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers in Dogs With Heart Diseases. *Front Vet Sci*. 2021 Oct 11;8:729929. doi: 10.3389/fvets.2021.729929. PMID: 34708100; PMCID: PMC8542680.

Saengklub N, Pirintr P, Nampimoon T, Kijawornrat A, Chaiyabutr N. Short-Term Effects of Sacubitril/valsartan on Echocardiographic Parameters in Dogs With Symptomatic Myxomatous Mitral Valve Disease. *Front Vet Sci*. 2021 Jul 27;8:700230. doi: 10.3389/fvets.2021.700230. PMID: 34386539; PMCID: PMC8353078.

Sarcinella F, Neves J, Maddox TW, Hodgkiss-Geere HM, Bode EF, Dukes-McEwan J. Effect of pimobendan on left atrial function in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease. *Open Vet J*. 2020 Jan;9(4):375-383. doi: 10.4314/ovj.v9i4.16. Epub 2019 Dec 31. PMID: 32042661; PMCID: PMC6971367.

Saril A, Kocaturk M, Shimada K, Uemura A, Akgün E, Levent P, Baykal AT, Prieto AM, Agudelo CF, Tanaka R, Ceron JJ, Koch J, Yilmaz Z. Serum Proteomic Changes in Dogs with Different Stages of Chronic Heart Failure. *Animals (Basel)*. 2022 Feb 16;12(4):490. doi: 10.3390/ani12040490. PMID: 35203200; PMCID: PMC8868296.

Stepien RL, Rak MB, Blume LM. Use of radiographic measurements to diagnose stage B2 preclinical myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2020 May 15;256(10):1129-1136. doi: 10.2460/javma.256.10.1129. Erratum in: *J Am Vet Med Assoc.* 2020 Jul 1;257(1):61. PMID: 32364449.

Valente C, Guglielmini C, Baron Toaldo M, Romito G, Artusi C, Brugnolo L, Contiero B, Poser H. Plasmatic Dimethylarginines in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease. *Front Vet Sci.* 2021 Sep 16;8:738898. doi: 10.3389/fvets.2021.738898. PMID: 34604374; PMCID: PMC8481685.

Wess G, Kresken JG, Wendt R, Gaugele J, Killich M, Keller L, Simak J, Holler P, Bauer A, Küchenhof H, Glaus T. Efficacy of adding ramipril (VAsotop) to the combination of furosemide (Lasix) and pimobendan (VEtmedin) in dogs with mitral valve degeneration: The VALVE trial. *J Vet Intern Med.* 2020 Nov;34(6):2232-2241. doi: 10.1111/jvim.15863. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945575; PMCID: PMC7694822.

Wesselowski S, Gordon SG, Meddaugh N, Saunders AB, Häggström J, Cusack K, Janacek BW, Matthews DJ. Prediction of clinically important acquired cardiac disease without an echocardiogram in large breed dogs using a combination of clinical, radiographic and electrocardiographic variables. *J Vet Cardiol.* 2022 Apr;40:126-141. doi: 10.1016/j.jvc.2021.07.003. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34483077.