



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de Revisão

**DEGENERESCÊNCIA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL EM CÃES DA RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL
- UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Théo Gabriel Le Guillou

Coimbra, junho de 2024

Modelo 62/P02/R0-23

Sistema Interno de Garantia da Qualidade





ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Artigo de Revisão

**DEGENERESCÊNCIA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL EM CÃES DA RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL
- UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Coimbra, junho de 2024

Théo Gabriel Le Guillou

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professora Doutora Ana Catarina
Pais dos Santos Figueira

Arguente: Professora Doutora Maria Carolina Rocha
de Medeiros Bento

Orientador: Professor Doutor Mário Marcondes dos
Santos

Trabalho realizado sob a orientação dos Professores

Doutor Mário Marcondes Dos Santos
Mestre Tiago Neves



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



AGRADECIMENTOS

Gostaria, em primeiro lugar, de expressar minha profunda gratidão ao meu orientador, o Professor Doutor Mário Marcondes, e ao meu coorientador, o Professor Mestre Tiago Neves, pelo apoio constante, conselhos esclarecidos e a confiança conferida em mim ao longo do meu percurso acadêmico. Experiência e gentileza foram pilares essenciais para a realização deste trabalho.

Agradeço também aos membros do Júri, por terem aceitado avaliar este trabalho e por seus valiosos comentários e sugestões que contribuíram para o enriquecimento desta tese. Sou grato à EUVG por ter me oferecido os recursos necessários para a realização do meu projeto profissional, por proporcionar um ambiente estimulante e inclusivo, onde pude desenvolver minhas habilidades, adquirir novos conhecimentos e estabelecer amizades duradouras.

Gostaria de expressar minha gratidão aos meus colegas e amigos, em particular, pelo seu apoio moral e encorajamento ao longo desta aventura onde construí amizades inesquecíveis. Por meio de amizades incríveis, eu quero dizer aquelas ou viver longe de tudo o que conheço, ter medo e estar triste desaparece quando você passa seus dias com essas pessoas que se tornam sua família. Nós compartilhamos risos, lágrimas, momentos de sucesso e fracassos. Aprendemos juntos, crescemos juntos e criamos memórias que permanecerão para sempre nos nossos corações. As relações que estabelecemos são incríveis e eu sou grato por ter tido a sorte de vivê-los com essas pessoas.

Um agradecimento especial à minha família pelo seu apoio inabalável, encorajamento constante e compreensão nos momentos difíceis. Gostaria de dedicar este trabalho à pessoa mais inspirante e corajosa que conheço, a minha mãe, que tem sido um apoio incondicional e que empurrou-me a continuar e sonhar desde sempre.

Por fim, quero expressar a minha gratidão a todas as pessoas que encontrei no meu caminho, por terem tornado este período de estudos tão especial. Obrigado por compartilhar esta aventura comigo, obrigado pelas memórias inesquecíveis, e obrigado por serem vos. Desejo-vos o melhor para o futuro, que cada dia seja cheio de felicidade.



ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
ÍNDICE DE IMAGENS	vi
RESUMO	2
INTRODUÇÃO	4
1. A DEGENERESCÊNCIA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL	6
1.1. PREVALÊNCIA	6
1.2. FISIOPATOLOGIA	7
1.3. CLASSIFICAÇÃO	9
1.4. SINAIS CLÍNICOS	11
1.5. DIAGNÓSTICO	12
1.6. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	14
1.7. TRATAMENTOS	14
1.8. PROGNÓSTICO	17
2. ESTUDO GENÉTICO DA DOENÇA NOS CÃES DE RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL	18
2.1 GENERALIDADES SOBRE A RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL	19
2.2 HERITABILIDADE DA DEGENERESCÊNCIA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL NOS CÃES DE RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL	20
2.3 USO DE TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR NA IDENTIFICAÇÃO DOS DIFERENTES GENES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA	22
2.4 DETECÇÃO PRECOZE DA DOENÇA POR MEIO DE TÉCNICAS GENÓMICAS AVANÇADAS	23
2.5 BARREIRAS E LIMITES AO PERFIL DE EXPRESSÃO GÊNICA	25
2.6 VISÃO E EXPECTATIVA GLOBAL DA RAÇA	27
CONCLUSÃO	29
BIBLIOGRAFIA	I

ÍNDICE DE IMAGENS

Imagem 1 : Necrópsia de um coração de cão que sofria de DMVD onde se observam mixomas deformando os bordos livres da válvula mitral.....	5
Imagem 2 : Resumo da classificação da DMVD.....	6
Imagem 3 : Pintura que representa cães de raça Spaniels Toy, antepassado do CKCS. “Os três filhos de Charles I”.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

5 - Hidroxitriptamina ou 5-HT: Serotonina

AE: Átrio Esquerdo

Ao: Aorta

AE/Ao: Rácio do tamanho entre o Átrio Esquerdo e a Aorta

AE/VE: Rácio do tamanho entre o Átrio Esquerdo e o Ventrículo Esquerdo

BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral (do inglês *Brain natriuretic peptide*)

CKCS: Cavalier King Charles Spaniel

cTnI: Troponina I Cardíaca

DMVD: Degenerescência Mixomatosa da Válvula Mitral (do inglês *Degenerative Mitral Valve Disease*)

DVD: Doença degenerativa valvular (do inglês *Degenerative valve disease*)

ECM: Matriz Extracelular

HFABP: Proteína ligadora de ácidos gordos do coração (do inglês *Heart-type fatty acid binding protein*)

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

MicroARN: Micro-ácido Ribonucleico

NEBL: Gene Nebulette

NT- proBNP: Fragmento N-terminal no pró-hormona BNP no sangue (do inglês *N-terminal fragment in the prohormone BNP*)

RM: Regurgitação Mitral

SERT: Proteína transportadora da serotonina (do inglês *serotonin transporter*)

Tgf- β : Fator de crescimento tumoral- β (do inglês *Transforming growth factor β*)

VE: Ventrículo Esquerdo

DEGENERESCÊNCIA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL EM CÃES DA RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Theo Le Guillou^a, Tiago Neves^{a,c}, Mário Marcondes dos Santos^{ab}

^aDepartamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal
(theo.leguillou.25@gmail.com)

^b 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
(mario.marcondes@euvvg.pt)

^cOnevetgroup Hospital Veterinário Universitário de Coimbra (HVUC), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal
(tiago.neves@onevetgroup.pt)

ABSTRACT

Degenerative Mitral Valve Disease (DMVD) is the most prevalent acquired heart disease in dogs, accounting for approximately 75% of congestive heart failure cases. Although the cause of DMVD is not entirely known, there is a hereditary component, and it mainly occurs in predisposed breeds such as the Cavalier King Charles Spaniel (CKCS). This breed is known to have a higher incidence of the disease and may be affected at an earlier age. DMVD typically progresses with the onset of a systolic murmur at the mitral focus (resulting from regurgitation) before the clinical signs of congestive heart failure appear, due to its slow and progressive degeneration. Over the past few decades, various insights into the disease, including the classification of congestive heart failure, more accurate diagnostic methods, and preventive treatments for decompensation, have increased the survival rates of these patients. Many studies have been conducted on CKCS dogs, and despite its popularity and recent breeding, this breed exhibits genetic homogeneity that increases susceptibility to health problems. The aim of this thesis is to compile and analyze the main scientific articles on DMVD in this breed, contributing to a better understanding and management of the disease's genetic causes. Genomic, transcriptomic and proteomic studies indicate a complex interaction between canine domestication, the formation of specific breeds, and the emergence of mutations associated with diseases. Advanced molecular biology research has the potential to enhance our understanding of DMVD pathophysiology by identifying genetic variants, biomarkers, and crucial pathogenic pathways. The development of scientific studies focused on genetic research, understanding and preventing DMVD, as well as investigating potential treatments, are essential steps to promote the health and well-being of this breed.

Keywords: Mitral valve myxomatous degeneration, Congestive heart failure, Dog, Cavalier King Charles Spaniel, Mitral Regurgitation, Genomes.

RESUMO

A degenerescência mixomatosa da válvula mitral (DMVD) é a doença cardíaca adquirida mais prevalente em cães e corresponde a aproximadamente 75% dos casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Embora a causa da DMVD não seja inteiramente conhecida, existe um componente hereditário e ela ocorre principalmente em raças predispostas como o Cavalier King Charles Spaniel (CKCS). Esta raça é conhecida por ter uma incidência maior da doença e podem ser afetadas em idade mais precoce. A DMVD progride geralmente com o aparecimento de um sopro sistólico em foco mitral (decorrente da regurgitação) muito antes dos sinais clínicos de ICC, em função da degenerescência progressiva e lenta. Ao longo das últimas décadas, vários conhecimentos sobre a doença, incluindo a classificação da ICC, meios de diagnósticos mais precisos e tratamentos de prevenção da descompensação permitiram aumentar a sobrevida destes pacientes. Muitos estudos têm sido realizados sobre cães da raça CKCS e apesar de sua popularidade e recente criação, apresenta uma homogeneidade genética que aumenta a suscetibilidade a problemas de saúde. O objetivo desta tese é compilar e analisar os principais artigos científicos sobre DMVD nesta raça, contribuindo para um melhor entendimento e manejo das causas genéticas da doença. Estudos genômicos, transcriptômicos e proteômicos indicam uma complexa interação entre a domesticação canina, a formação de raças específicas e o surgimento de mutações associadas a doenças. A investigação em biologia molecular avançada tem o potencial de aprimorar nossa compreensão da fisiopatologia da DMVD, identificando variantes genéticas, biomarcadores e vias patogênicas cruciais. O desenvolvimento de estudos científicos focados na pesquisa genética, na compreensão e prevenção da DMVD, bem como na investigação de possíveis tratamentos, são passos essenciais para promover a saúde e o bem-estar desta raça.

***Palavras-chave:** Degenerescência mixomatosa da válvula mitral, Insuficiência cardíaca congestiva, Cão, Cavalier King Charles Spaniel, Regurgitação Mitral, Genomas.*

INTRODUÇÃO

O coração é um órgão complexo composto por várias câmaras cardíacas e vasos sanguíneos. As câmaras cardíacas que recebem o sangue são separadas das câmaras de bombeamento pelas válvulas mitral e tricúspide. Essas válvulas desempenham um papel crucial na circulação sanguínea, impedindo que o sangue reflua na direção oposta (Cochran, 2011). A DMVD é a doença cardíaca adquirida mais prevalente em cães, provocada por uma alteração dessa válvula, e corresponde a aproximadamente 75% dos casos de ICC dos cães idosos (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017).

A válvula mitral atua como uma porta entre as câmaras de recepção (átrio esquerdo) e de bombeamento (ventrículo esquerdo). Num coração normal, a válvula encerrada impede o refluxo sanguíneo durante a sístole, no entanto nesta patologia, a válvula vai gradualmente espessando em função da degenerescência crónica e não encerra completamente (Cochran, 2011). Embora a causa da DMVD não seja inteiramente conhecida, existe um componente hereditário e ocorre principalmente em raças predispostas como cães de raças menores e mais velhas. No entanto, raças maiores também podem ser acometidas pela doença à medida que envelhecem (Keene *et al.*, 2019). Dentre as raças mais predispostas para a doença, a CKCS, é conhecida por ter uma incidência maior da doença e podem ser afetadas em idade mais precoce (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017).

A DMVD progride geralmente com o aparecimento de um sopro sistólico em foco mitral (decorrente da regurgitação) muito antes dos sinais clínicos de ICC, em função de sua degenerescência progressiva e lenta. Manifesta-se por sinais clínicos como tosse, fraqueza, perda de apetite e dificuldade respiratória que podem progredir ao longo do tempo, passando de um ligeiro desconforto para uma ICC grave (Keene *et al.*, 2019). O prognóstico e a prevalência dependem de vários fatores, como o tamanho do cão, a gravidade dos sinais e a resposta ao tratamento. A monitorização regular é essencial para ajustar o plano de tratamento de acordo com o curso da doença (Keene *et al.*, 2019).

Ao longo das últimas décadas, vários conhecimentos sobre a doença, incluindo a classificação da ICC, meios de diagnósticos mais precisos e tratamentos de prevenção da descompensação permitiram aumentar a sobrevida destes pacientes. O exame convencional bidimensional de ecocardiografia desempenha um papel crucial na avaliação inicial da doença e pode ajudar a identificar cães com DMVD com alto risco de descompensação, o que continua a ser um grande problema na prática clínica (Chetboul and Tissier, 2012). Embora não haja cura, o gerenciamento da doença visa aliviar os sinais e retardar a sua progressão. Os tratamentos da pré-descompensação cardíaca evoluíram significativamente em cães e geralmente envolvem abordagens para reduzir a carga de trabalho do coração e melhorar a sua função (Keene *et al.*, 2019).

Portanto, entender os mecanismos que levam a raça a desenvolver a patologia, bem como relatar especificidades quanto ao diagnóstico e tratamento tornam-se importantes para prevenção e correto seguimento clínico desses pacientes (Swift, Baldin and Cripps, 2017). Muitos trabalhos foram realizados para estudar a DMVD nos cães da raça CKCS por causa da grande prevalência da doença nesta raça (Markby *et al.*, 2020). De facto, a caracterização genética dos fatores que subjazem à diferença na progressão da doença é de forte interesse para aqueles preocupados com a longevidade e o bem-estar dos cães (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Além disso, tecnologias genómicas avançadas têm o potencial de fornecer informações que podem impactar o tratamento, prevalência e gravidade da DMVD por meio da elucidação dos mecanismos patogénicos e da detecção de loci genéticos predisponentes de efeito maior (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021).

O objetivo desta tese é compilar os principais artigos científicos publicados sobre a DMVD em cães da raça CKCS, contribuindo para um melhor entendimento e manejo das causas da doença.

1. A DEGENERESCÊNCIA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL

Em 1817, Blaine Delabere provavelmente relatou pela primeira vez a presença de DMVD em cães quando descreveu: "O batimento cardíaco também caracteriza claramente a queixa; pois a mão colocada de um lado do peito será afetada por uma espécie de frémito, muito diferente da sensação usual produzida pelo batimento cardíaco de um cão saudável" (Borgarelli and Buchanan, 2012). Hoje em dia, estima-se que aproximadamente 10% dos cães apresentados às clínicas veterinárias de cuidados primários tenham doença cardíaca. A DMVD é, segundo a maioria dos estudos, a condição cardíaca mais comum na espécie canina em muitas partes do mundo (Keene *et al.*, 2019). Esta condição envolve a degeneração gradual da válvula mitral causando um sopro holossistólico apical esquerdo correlacionado com a gravidade da doença. Inicialmente, a quantidade de regurgitação é mínima e tem pouco impacto hemodinâmico. No entanto, à medida que a doença avança, o volume regurgitante aumenta, a função sistólica piora causando uma dilatação ventricular e atrial (Hägström, Kvart and Hansson, 1995).

Embora a causa da DMVD permaneça desconhecida, a doença é considerada hereditária em pelo menos algumas raças, incluindo o CKCS e o Dachshund e a gravidade da doença pode ter um componente genético (Lewis *et al.*, 2011). No entanto, o modo de herança ainda não foi determinado e as mutações genéticas responsáveis pela doença ainda não foram identificadas (Stern *et al.*, 2015).

1.1. PREVALÊNCIA

Algumas raças, como o CKCS, estão predispostas a desenvolver DMVD em tenra idade (Keene *et al.*, 2019). Assim, a incidência de DMVD (taxa de ocorrência ao longo de um período de tempo) no decorrer da vida canina na raça CKCS é próxima de 100% aos 11 anos de idade (Bagardi *et al.*, 2022). Os animais também apresentam um risco maior de progressão da doença, conforme demonstrado pela elevada mortalidade intra-raça resultante de distúrbios cardíacos (Mattin *et al.*, 2019).

A prevalência da DMVD (percentagem de uma população com uma doença específica em um determinado momento) varia com a idade e se o estudo é baseado em necrópsia ou achados clínicos, a maioria dos dados de frequência é baseada na auscultação de um sopro de insuficiência mitral

(Borgarelli and Buchanan, 2012). Ela aumenta consideravelmente com a idade em cães de raças pequenas, apresentando evidências da lesão valvular aos 13 anos de idade; os machos estão aproximadamente 1,5 vezes mais predispostos que as fêmeas. Os CKCS são notadamente predispostos a desenvolver DMVD em idade relativamente jovem, embora o curso da progressão da doença para ICC não pareça ser marcadamente diferente do de outros cães de raças pequenas (Swift, Baldin and Cripps, 2017). A prevalência também é maior em cães menores (inferior a 20 kg), embora raças grandes às vezes sejam afetadas. De fato, os cães maiores apresentam frequentemente uma progressão mais rápida da doença com disfunção miocárdica mais evidente e podem apresentar um prognóstico mais reservado (Swift, Baldin and Cripps, 2017). Em cães de raças pequenas, a doença geralmente é progressiva com evolução crônica mas a maioria dos cães apresenta o início de um sopro reconhecível de regurgitação da válvula mitral anos antes do início clínico da ICC (Keene *et al.*, 2019). A DMVD afeta mais a válvula atrioventricular esquerda ou mitral, embora em pelo menos 30% dos casos, a válvula atrioventricular direita (tricúspide) também esteja envolvida (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017).

1.2. FISIOPATOLOGIA

Independentemente da raça canina considerada, a DMVD é caracterizada pela degenerescência mixomatosa crônica da válvula mitral, resultando no espessamento e na oclusão incompleta das cúspides da válvula durante a sístole, com regurgitação secundária da válvula mitral (Chetboul and Tissier, 2012).

A doença é consistentemente caracterizada por alterações nos constituintes celulares, bem como na matriz intercelular do aparelho valvular (incluindo as cúspides da válvula e as cordas tendíneas) (Keene *et al.*, 2019). Essas mudanças envolvem tanto o conteúdo de colagénio quanto o alinhamento das fibrilas de colágeno dentro da válvula, tanto a expansão da camada esponjosa que é caracterizada por mudanças no conteúdo de proteoglicanos dessa camada. A desregulação da matriz extracelular (ECM) parece então ser central na fisiopatologia da doença (Fox, 2012). O prolapso da válvula mitral é um achado comum em cães com DMVD e representa uma característica ecocardiográfica proeminente da DVD em algumas raças.

A deformação progressiva da estrutura da válvula eventualmente impede a coaptação eficaz, permitindo a regurgitação (Keene *et al.*, 2019). Esses fenômenos levam a várias complicações

combinadas, incluindo remodelação cardíaca, aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo, hipertensão arterial pulmonar e disfunção miocárdica (Chetboul and Tissier, 2012).

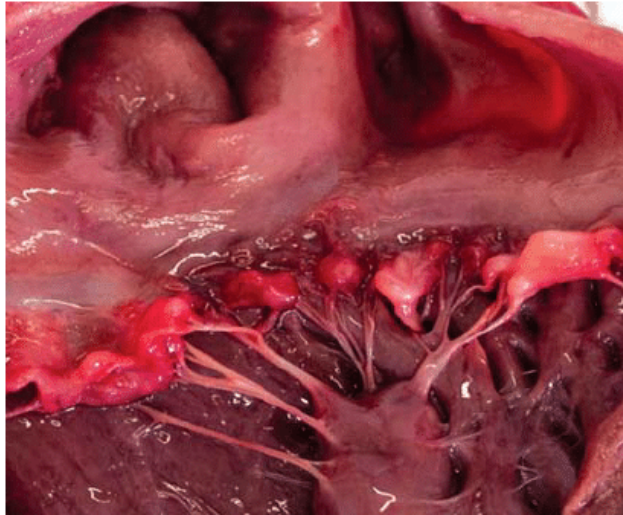


Imagem 1 : Necrópsia de um coração de cão que sofria de DMVD onde se observam mixomas deformando os bordos livres da válvula mitral (Petrič, 2015)

Além do mais, foi sugerido que anormalidades nos receptores de mitógenos nas células dos fibroblastos das válvulas de cães afetados podem desempenhar um papel na progressão das lesões valvulares adquiridas (Fox, 2012). Por outro lado, mediadores metabólicos, neuro-hormonais ou inflamatórios podem influenciar a progressão da doença valvular e a disfunção do miocárdio. As interações desses fatores, juntamente com as mudanças na estrutura da válvula mitral e no stress mecânico, ainda não são completamente compreendidas (Keene *et al.*, 2019).

Como consequência dessas alterações pode ser caracterizado um sopro holossistólico apical esquerdo, cuja intensidade está relacionada com a gravidade da doença. Inicialmente, o volume regurgitante é pequeno e hemodinamicamente insignificante (Keene *et al.*, 2019). No entanto, à medida que a doença progride, o volume regurgitante aumenta, a função sistólica deteriora e são observadas dilatação ventricular e dilatação atrial evoluindo para ICC e eventualmente, em alguns cães, morte súbita (Swift, Baldin and Cripps, 2017).

1.3. CLASSIFICAÇÃO

Tornou-se claro que diferentes fatores como a idade, o aumento progressivo do coração, das velocidades do fluxo sanguíneo e frequência cardíaca de repouso são pelo menos moderadamente preditivos da taxa de progressão da DMVD e podem ajudar a identificar cães em risco de ICC iminente (Keene *et al.*, 2019). Estabelecer um score que mensura as alterações das variáveis ecocardiográficas e radiográficas também pode identificar animais com risco aumentado de ICC ou morte por causa cardíaca (Vereb *et al.*, 2024). Assim, o desenvolvimento de esquemas de estratificação de risco verdadeiramente preditivos (sensíveis e específicos), revelaram-se indispensáveis, aguardando mais refinamento (Keene *et al.*, 2019).

Em 2019 o American College of Veterinary Internal Medicine publicou um consenso de tratamento e diagnóstico para a doença, adaptando um sistema de classificação para doenças cardíacas e ICC e procurou vincular a gravidade das mudanças morfológicas e sinais clínicos aos tratamentos apropriados em cada estadio da DMVD (Keene *et al.*, 2019). De acordo com esta abordagem, espera-se que os pacientes avancem de um estadio para o próximo, a menos que a progressão da doença seja alterada por tratamento corretivo. Este sistema de classificação, aplicado a cães com DMVD, permanece útil, embora resultados recentes de ensaios clínicos exijam uma avaliação clínica mais crítica para facilitar a tomada de decisão terapêutica sólida (Keene *et al.*, 2019). Esse sistema de estadiamento para a DMVD descreve 4 estadios básicos da doença:

- O Estadio A identifica cães com alto risco de desenvolver uma doença cardíaca, mas que atualmente não apresentam nenhum distúrbio estrutural identificável do coração (Todos os Cavalier King Charles Spaniel ou outra raça predisposta sem sopro cardíaco).
- O Estadio B discerne cães com doença cardíaca estrutural (por exemplo, o sopro típico de regurgitação da válvula mitral), mas que nunca desenvolveram sinais clínicos causados por ICC.
 - O Estadio B1 descreve cães assintomáticos que não apresentam evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelação cardíaca em resposta à sua DMVD.

- O Estadio B2 refere-se a cães assintomáticos que apresentam regurgitação da válvula mitral mais avançada, que é hemodinamicamente grave e de longa duração o suficiente para ter causado achados radiográficos e ecocardiográficos (remodelação cardíaca).
- O Estadio C denota cães com sinais clínicos atuais ou passados de ICC causada pela DMVD.
- O Estadio D refere-se a cães com DMVD em estadio terminal, nos quais os sinais clínicos de ICC são refratários ao tratamento padrão.

Estágios de DMVM em cães segundo o ACVIM

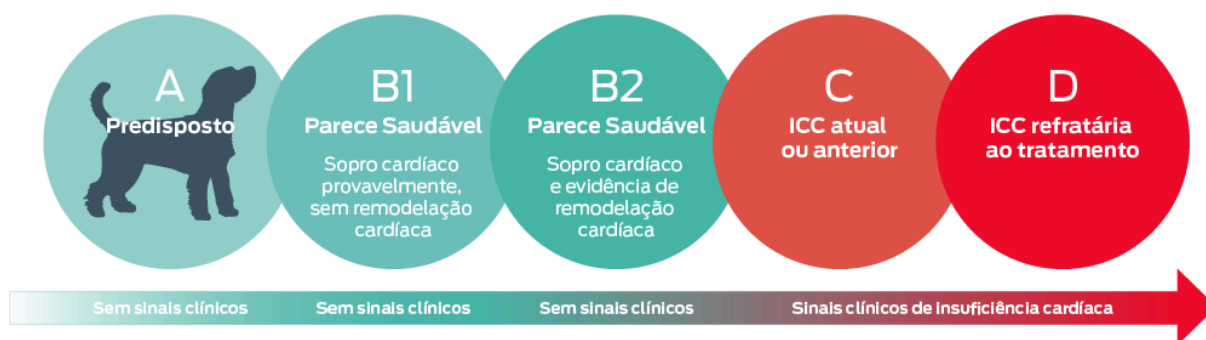


Imagem 2 : Resumo da classificação da DMVD (Controle dietético da doença mixomatosa da válvula mitral | Purina Institute, sem data)

Esse sistema de estadiamento enfatiza que existem fatores de risco conhecidos e pré-requisitos estruturais para o desenvolvimento de ICC (Keene *et al.*, 2019). De acordo com isso, o sistema de classificação é projetado para auxiliar no desenvolvimento de programas de triagem para a presença de DMVD em cães conhecidos por estarem em risco (Engel-Manchado *et al.*, 2024). Esse sistema implementa intervenções que podem diminuir o risco de desenvolvimento ou progressão da doença. Assim, podem ser identificados cães assintomáticos com DMVD no início do curso da doença, para que possam ser tratados de forma mais eficaz. De mais, cães sintomáticos com ICC avançada, requerem estratégias de tratamento agressivas ou potencialmente cuidados paliativos no final da vida (Keene *et al.*, 2019).

1.4. SINAIS CLÍNICOS

A MVD canina é caracterizada por um período inicial assintomático seguido de progressão crônica. Este período assintomático geralmente dura vários anos e até mesmo pode durar a vida toda (Borgarelli and Buchanan, 2012). No entanto, pode ser seguido por uma fase sintomática caracterizada por sinais moderados a graves de ICC (Petit *et al.*, 2013). Manifesta-se por sinais clínicos inespecíficos como tosse, fraqueza, perda de apetite e dificuldade respiratória que podem progredir ao longo do tempo até atingir sinais clínicos mais relevantes como edema pulmonar ou síncope (Keene *et al.*, 2019). O termo ICC refere-se a sinais clínicos de congestão, causados pela evolução da doença cardíaca que afeta o coração de forma que as pressões venosas aumentem tão severamente que o fluido se acumule nos pulmões ou em uma cavidade do corpo (Fox, 2012). O edema pulmonar é definido como um acúmulo anormal de fluido transudativo no espaço extravascular do pulmão, sendo uma das causas mais frequentes de dificuldade respiratória em cães (Diana *et al.*, 2009). O edema pulmonar cardiogênico é causado por um aumento na pressão ortostática venosa pulmonar, onde o líquido infiltra o interstício pulmonar ou as alvéolas resultando numa insuficiência respiratória cuja a intensidade dos sinais clínicos variam com a localização e expansão do edema (Hébert and Bulliot, 2018). A RM é o transtorno valvular mais comum e clinicamente importante em carnívoros domésticos, levando ao aumento da pressão atrial esquerda e, conseqüentemente, edema pulmonar cardiogênico (Diana *et al.*, 2009). A capacidade de bombeamento do coração é comprometida de forma que ele não possa atender às necessidades do corpo, seja durante o exercício ou em repouso, diante de pressões venosas normais ou aumentadas (Keene *et al.*, 2019). Os sinais clínicos principais incluem dispneia, taquipneia, tosse e ortopneia. O exame clínico pode também revelar um sopro cardíaco, arritmia cardíaca e crepitações e sibilos durante a inspiração e/ou expiração (Hébert and Bulliot, 2018).

1.5. DIAGNÓSTICO

Devido às potenciais conseqüências deletérias e à alta prevalência da DMVD, o seu diagnóstico preciso e a monitorização de sua progressão ao longo do tempo são preocupações clínicas críticas para prever o risco de descompensação, orientar o prognóstico e adaptar a prescrição médica (Engel-Manchado *et al.*, 2024). Segundo as recomendações para animais em estadió A, os cães com predisposição conhecida para desenvolver DMVD, devem passar por avaliações regulares, incluindo a auscultação anual, como parte dos cuidados de rotina (Keene *et al.*, 2019).

Quando a doença é tipicamente reconhecida durante um exame de saúde de rotina pela auscultação de um sopro cardíaco, o animal passa para o estadio seguinte (Estadio B), após confirmação ecocardiográfica de RM (Wesselowski *et al.*, 2023). De facto, um sopro cardíaco holossistólico é frequentemente encontrado nos estadios iniciais da doença, embora possa ser difícil de detectar por auscultação. A presença desse som depende da frequência cardíaca e da posição corporal. O som começa como um sopro sistólico apical suave no lado esquerdo do tórax e pode ser intermitente e às vezes audível apenas durante a inspiração (Keene *et al.*, 2019). Nos estadios iniciais, o sopro muitas vezes pode ser aumentado por manobras físicas, como uma corrida curta. Com a progressão da doença, o som torna-se holossistólico e mais intenso, e pode irradiar para o lado direito do tórax, evoluindo para um frémito que pode ser palpado sobre a parede torácica esquerda (área apical cardíaca) e o batimento apical pode ser pronunciado (Ettinger, Feldman and Côté, 2017).

No estadio B, a radiografia torácica é recomendada em todos os pacientes para avaliar a relevância hemodinâmica da doença da válvula e para obter radiografias torácicas de referência em um momento em que o paciente está assintomático. Pacientes com DMVD frequentemente têm doenças traqueais ou brônquicas concomitantes, e ter radiografias de referência em um momento em que o cão está assintomático pode melhorar a capacidade de diferenciar radiograficamente causas cardíacas de não cardíacas de tosse diante de futuros sinais clínicos (Keene *et al.*, 2019). Medidas radiográficas do tamanho do coração, incluindo o tamanho do coração vertebral (em relação à medida da vértebra), o tamanho atrial esquerdo vertebral e a dimensão atrial esquerda radiográfica foram publicados e servem de referência na raça CKCS, em indivíduos doentes e saudáveis para evitar a interpretação incorreta de cardiomegália (Bagardi *et al.*, 2022).

O exame ecocardiográfico transtorácico padrão é atualmente considerado o método diagnóstico não invasivo de escolha para detecção precoce das lesões da válvula mitral (Chetboul and Tissier, 2012). Realizada por um operador experiente, é recomendada para identificar definitivamente a causa do sopro, responder a perguntas específicas sobre a gravidade do aumento das câmaras cardíacas e identificar comorbidades (Keene *et al.*, 2019). No entanto, devido à sobrecarga de volume e às complexas mudanças hemodinâmicas associadas à progressão da doença, a detecção de disfunção miocárdica esquerda no contexto da RM crónica ainda permanece desafiadora (Chetboul and Tissier, 2012); mais particularmente nas dificuldades para diferenciar os estadios B1 e B2, bem como para identificar os estadios avançados C e D (Engel-Manchado *et al.*, 2024).

No entanto, avanços mais recentes na tecnologia de ultrassom, juntamente com a introdução de outras modalidades de imagem, como a utilização do Doppler, oferecem atualmente novas oportunidades para avaliar e monitorizar a função miocárdica global e regional ao longo do tempo (Chetboul and Tissier, 2012). Além das vistas basais de eixo curto, as razões ecocardiográficas de eixo longo em 2 dimensões (ventrículo esquerdo (VE) / aorta (Ao), AE/Ao e AE/VE) recentemente descritas têm se mostrado eficazes para identificar aumento do átrio e ventrículo esquerdo (Keene *et al.*, 2019). Exames ecocardiográficos podem, portanto, ser recomendados para identificar e acompanhar essas alterações ao longo do tempo e detectar uma piora contínua da doença (Chetboul and Tissier, 2012).

Durante as fases seguintes onde é diagnosticada a ICC, podem ser feitos vários exames complementares (Keene *et al.*, 2019). Em casos de ICC grave, os sons cardíacos e os sopros podem ser abafados por efusão pleural ou tamponamento cardíaco. Para determinar a importância hemodinâmica da ICC, os achados auscultatórios podem ser sugestivos e o clínico deve confiar nos dados históricos, clínicos, ecográficos e radiográficos de apoio (Ettinger, Feldman and Côté, 2017). Nessa sequência, a medição da pressão arterial é recomendada para todos os pacientes para identificar ou descartar hipertensão sistêmica concomitante e estabelecer a pressão arterial basal. Um banco de dados clínicos (incluindo radiografias torácicas e idealmente um ecocardiograma) deve ser obtido (Keene *et al.*, 2019).

Além disso, testes laboratoriais básicos, incluindo no mínimo hematócrito, análise bioquímica e ionograma, devem ser realizados assim que possível (Keene *et al.*, 2019). Radiograficamente, um edema pulmonar pode estar presente e se manifestar inicialmente como um padrão intersticial pulmonar e não estruturado péri-hilar que pode progredir para um padrão alveolar, caracterizado por áreas nodulares ou acinares minúsculas de opacidade aumentada que tendem a se fundir. (Diana *et al.*, 2009). A ecocardiografia com estudos de Doppler também é útil no diagnóstico de cães que avançaram para as fases C e D. Em cães com evidência de hipertensão pulmonar sintomática, os achados do Doppler espectral podem fundamentar o diagnóstico e ajudar na tomada de decisões terapêuticas (Keene *et al.*, 2019).

O peptídeo natriurético tipo B, também conhecido como BNP, é uma hormona produzida pelos cardiomiócitos nos ventrículos cardíacos. Ele é secretado em resposta ao estiramento dos ventrículos causado pelo aumento do volume sanguíneo ventricular (Potter *et al.*, 2009). As concentrações séricas de NT-proBNP podem fornecer evidências úteis adicionais ao determinar a causa dos sinais clínicos. De facto, especialmente quando a concentração de NT-proBNP está normal ou quase normal em um animal sintomático, um cão com sinais clínicos de tosse, dispneia ou intolerância ao exercício sugere fortemente que a ICC não é a causa dos sinais clínicos (Keene *et al.*, 2019).

1.6. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Num animal que se apresenta com sinais clínicos sugestivos de ICC tal como dispneia, taquipneia e/ou tosse, devem ser incluídos no diagnóstico diferencial o colapso traqueal, a fibrose pulmonar, um processo tumoral, patologias parasitárias pulmonares ou pneumonia, dentre outros (Ettinger, Feldman and Coté, 2017). Além disso, pode ser feito o diagnóstico diferencial da ICC direita e esquerda, e afecções congénitas e adquiridas incluindo várias cardiopatias e valvulopatias (Hébert and Bulliot, 2018). A causa mais comum de RM adquirida em cães inclui DVD, prolapso da válvula mitral, obstrução dinâmica do trato de saída com movimento cranial sistólico da válvula mitral, ruptura de cordas tendíneas e endocardite bacteriana (Diana *et al.*, 2009).

1.7. TRATAMENTOS

Não existe cura médica para a doença. Em vez disso, o tratamento médico é direcionado principalmente para o manejo hemodinâmico dos sinais clínicos resultantes da RM (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017). Nas últimas décadas, vários medicamentos foram comumente usados para reduzir a retenção de líquidos, dilatar os vasos sanguíneos e reduzir a frequência cardíaca (Keene *et al.*, 2019). Hoje em dia, foram feitas novas recomendações e foi introduzido um novo inodilatador (o pimobendan) que baseia-se no seu efeito inotrópico positivo e redutor de pré-carga e pós-carga, e conseqüentemente, a redução potencial da RM (Ouellet *et al.*, 2009).

Para os animais em estadio A, não são recomendados tratamentos. Os cães potencialmente reprodutores de raças predispostas não devem ser reproduzidos se um sopro ou evidência ecocardiográfica de RM for identificado precocemente (Keene *et al.*, 2019). O tratamento dos animais B1 não é recomendado porque, nessa fase inicial da doença, a progressão para ICC é incerta,

improvável de ocorrer dentro do intervalo de avaliação recomendado, e não há evidências de que a medicação seja eficaz (Keene *et al.*, 2019). Uma reavaliação por ecocardiografia ou radiografia é sugerida, dependendo dos resultados (Wess, 2022).

Na fase B2, o Pimobendan e Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) são recomendados, bem como tratamentos dietéticos. Os princípios que orientam o tratamento dietético nesse estadio incluem leve restrição de sódio e manter uma condição corporal ideal. Os betabloqueadores e a espironolactona não são recomendados rotineiramente para retardar o início da ICC, independentemente do aumento cardíaco (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017). No entanto, foi considerado o uso de betabloqueadores e amlodipina para pacientes em estadio B2 avançado sob circunstâncias específicas. Essas estratégias de tratamento requerem investigações adicionais para avaliar a sua eficácia (Keene *et al.*, 2019).

Os protocolos padrões do estadio C são complexos. Durante a fase aguda da doença, os tratamentos da doença cardíaca e as consequências da ICC devem ser consideradas (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017). É recomendado o uso de diuréticos, pimobendan e IECA. Uma suplementação de oxigênio, a gestão da ansiedade através do uso de narcóticos/ ansiolíticos e cuidados de enfermagem ótimos são necessários (Hébert and Bulliot, 2018). Essas recomendações visam gerir eficazmente a ICC aguda, abordando tanto o alívio sintomático quanto a melhoria da função cardíaca (Keene *et al.*, 2019). Durante a fase crônica do estadio C, deve ser continuada a administração oral de furosemida ou torasemida até o efeito desejado. Para manter o conforto do paciente e adiar a progressão da doença para o estadio D, são necessários dosagens apropriadas de pimobendan, IECA e espironolactona. Em alguns casos pode ser recomendado o início de um betabloqueador diante da evolução desfavorável da ICC (Hébert and Bulliot, 2018). Nas variáveis a monitorizar em casa, a identificação de aumentos na frequência respiratória em repouso acima da linha de base normal tem o melhor valor preditivo para a iminente descompensação clínica (Keene *et al.*, 2019). Os pacientes em estadio C podem beneficiar da intervenção cirúrgica para reparar o aparato valvular mitral. Em casos complicados por fibrilação atrial, o diltiazem, frequentemente em combinação com digoxina, é recomendado para controlar a frequência ventricular. Nas recomendações dietéticas, manter a ingestão calórica adequada para minimizar a perda de peso que muitas vezes ocorre na ICC é essencial, a caquexia tem implicações prognósticas negativas substanciais (Keene *et al.*, 2019).

Os pacientes que apresentam sinais clínicos de ICC refratária ao tratamento padrão para a ICC em estadio C, são designados como animais em Estágio D (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017). Antes de considerar um paciente refratário ao tratamento padrão, medicamentos antiarrítmicos devem ser utilizados para manter o ritmo sinusal ou controlar a resposta ventricular em casos de fibrilação atrial. Uma intervenção cirúrgica para reparo da válvula mitral é uma opção neste estadio, embora associada a riscos perioperatórios mais elevados e taxas de sobrevida reduzidas. (Keene *et al.*, 2019)

Em condições de ICC refratária e na ausência de insuficiência renal grave, furosemida adicional pode ser administrada em bolus ou por infusão contínua a pacientes dispnéicos bem como torasemida para induzir uma diurese forçada. Medicamentos potencialmente benéficos, que diminuam a pós-carga nesta situação (incluem hidralazina ou amlodipina) são recomendados além de um IECA (Hori *et al.*, 2018), pimobendan e espironolactona com dosagens aumentadas (Keene *et al.*, 2019). É necessária vigilância para evitar hipotensão grave e prolongada. Uma toracocentese para aliviar o desconforto ou a falta de ar e uma suplementação de oxigénio com assistência ventilatória mecânica pode ser útil para tornar o paciente confortável. Em pacientes que podem tolerar, é recomendado uma monitorização próxima da pressão arterial via cateterização arterial periférica e do ECG. Em cães considerados muito doentes para esperar pelos efeitos da redução da pós-carga, a administração de nitroprussiato de sódio ou dobutamina ou ambos é recomendada. Em casa é recomendado continuar os tratamentos iniciados em condições hospitalares (Keene *et al.*, 2019).

O avanço no tratamento de cães com DMVD provavelmente englobará inovações tanto médicas quanto cirúrgicas. Alvos potenciais para o avanço médico incluem melhorias no tratamento da doença existente, bem como o desenvolvimento de tratamentos destinados a alterar o curso da degenerescência valvular. O avanço futuro no tratamento cirúrgico pode, eventualmente, se assemelhar às recomendações de tratamento atuais na medicina humana (reparação aberta ou substituição da válvula mitral e terapias transcater) (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017).

1.8. PROGNÓSTICO

Embora a doença geralmente tenha um período assintomático longo, em cães com doença grave, a mortalidade é tipicamente secundária à ICC do lado esquerdo. Não é incomum que cães sobrevivam tempo suficiente no período assintomático para morrerem de causas não cardíacas (O'Brien,

Beijerink and Wade, 2021). Nos estudos sobre os cães de raça CKCS, apesar da prevalência de 100% de DMVD ao longo da vida destes animais, uma proporção relativamente grande (44%) apresentou ausência de remodelação cardíaca. Este achado pode indicar que uma proporção de CKCS idosos com DMVD confirmada não passam por estádios avançados desta patologia (Prieto Ramos *et al.*, 2021). É importante salientar que a presença de lesões patológicas de DVD em um indivíduo não necessariamente identifica um cão que desenvolverá RM clinicamente relevante ou sinais de ICC (Keene *et al.*, 2019). O fenômeno pode ser explicado pela forma de DMVD que afeta CKCS em idade jovem, para a qual foi demonstrada uma forte hereditariedade, mais agressiva e que leva à morte dos indivíduos jovens. Uma outra parcela de cães é afetada por doenças mais brandas, mais semelhantes às que afetam todos os cães idosos, independentemente da raça, o que lhes permite viver mais tempo (Prieto Ramos *et al.*, 2021).

Por outro lado, uma proporção de cães rapidamente avança para ICC (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021) e intervenções para cuidados veterinários, morte ou eutanásia são oito vezes mais frequentes em CKCS com menos de 10 anos do que a média para todas as outras raças (Swift, Baldin and Cripps, 2017). Dependendo da taxa de progressão da doença valvular do indivíduo em relação a outras condições patológicas comuns que ocorrem tardiamente e frequentemente são fatais, a presença de DVD na ausência de sinais clínicos pode ou não influenciar o curso da vida do cão afetado (Keene *et al.*, 2019). Uma pesquisa realizada no Reino Unido revelou que 42,8% dos CKCS morrem de doenças cardíacas, número que se assemelha ao da Suécia, onde a mortalidade por doenças cardíacas em CKCS com menos de 10 anos é de 37% (Swift, Baldin and Cripps, 2017).

Um dos desafios mais recentes foi a previsão da progressão da DMVD através de cálculos baseados em técnicas ecocardiográficas (cálculo do índice de gravidade da RM) e radiográficas (tamanho do átrio esquerdo). Preditores prognósticos foram estabelecidos e são clinicamente úteis para estimar o tempo necessário ao animal para passar da Fase B2 a fase C da DMVD (Vereb *et al.*, 2024). No entanto, a identificação de mecanismos genéticos e fisiopatológicos que levam à progressão retardada da doença pode justificar estudos futuros para reduzir o impacto clínico da condição nesta raça (Prieto Ramos *et al.*, 2021).

1. ESTUDO GENÉTICO DA DOENÇA NOS CÃES DE RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL

A domesticação canina é um processo antigo que acompanha o cotidiano dos homens há cerca de 30 mil anos atrás. Rapidamente, os humanos envolveram-se em cruzamentos semi-controlados para moldar diferentes variedades de cães, cada uma adaptada a tarefas mentais e físicas específicas (Menor-Campos, 2024). Nos últimos 200-300 anos, diretivas formais, com o objetivo de reforçar características desejáveis, formalizaram esse processo por meio da promoção de cruzamentos estritamente controlados em populações fechadas. Embora esse processo tenha resultado em uma diversidade notável na aparência e comportamento dos cães, também levou a deriva genética e fluxo gênico limitado durante a formação de raças. Similarmente, podem ser apontados a perda de variação genética e o enriquecimento aleatório de mutações individuais associadas a doenças (Axelsson *et al.*, 2021). Como consequência global, pode-se levantar a questão da responsabilidade do fenômeno no aumento do risco de certas doenças na raça CKCS. Embora certas doenças se tenham tornado prevalentes em algumas raças, ainda não está claro se as práticas recentes de cruzamento afetaram a carga de doenças ou a carga genética, e quais mecanismos poderiam ter contribuído para qualquer mudança (Menor-Campos, 2024).

A DMVD é reconhecida em cães há mais de um século, mas estudos patológicos e clínicos não revelaram a sua causa ou porque ocorre 10 vezes mais frequentemente em cães do que em humanos. Espera-se que o desenvolvimento de novas técnicas de biologia molecular, microscopia ou histoquímica e biomarcadores possam levar a maneiras de prevenir ou interromper a progressão da doença em cães (Borgarelli and Buchanan, 2012).

Dado a evidência convincente de um componente hereditário na doença, a pesquisa genética pode ajudar a identificar genes e vias cruciais para entender o desenvolvimento da DMVD. No entanto, devido à natureza progressiva e crônica da DMVD, encontrar controles adequados para os estudos é desafiador (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Além disso, com algumas raças apresentando uma prevalência de até 100% até completarem a idade idosa (Swift, Baldin and Cripps, 2017), é possível que fatores genéticos significativos predisponentes à DMVD estejam fixos dentro dessas raças. Isso complica a fenotipagem precisa da doença e a descoberta de genes causadores (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021).

O cão doméstico (*Canis lupus familiaris*) é considerado um excelente modelo animal para doenças humanas, com mais de 350 doenças em comum e vias e genes semelhantes frequentemente subjacentes a essas doenças compartilhadas. A genômica é o estudo dos genomas completos dos organismos e o genoma é o conjunto completo de informações genéticas de um organismo que contém todas as instruções necessárias para o crescimento, desenvolvimento, funcionamento e reprodução desse organismo (Hayward *et al.*, 2016). O transcriptoma refere-se ao conjunto completo de ácidos ribonucleicos produzidos pelos genes de um organismo em um determinado momento ou contexto. Ele representa uma imagem dinâmica da expressão gênica, refletindo os genes que estão ativados ou desativados e os níveis de expressão de cada gene. O estudo do transcriptoma permite entender como os genes são regulados e como essas regulações influenciam os processos biológicos (Manzoni *et al.*, 2018). O proteoma reflete todas as proteínas e peptídeos, produzidos por um organismo ou em uma amostra biológica específica, que podem estar relacionados a certos genes e permite uma avaliação mais detalhada do estado da doença. A expressão diferencial de proteínas séricas demonstra a possibilidade que possam ser valiosas para a detecção e monitorização da doença (Locatelli *et al.*, 2017).

2.1 GENERALIDADES SOBRE A RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL

O CKCS é uma raça relativamente nova, reconhecida oficialmente em 1945, que tem origem na Inglaterra e que foi nomeado assim por ser a raça preferida do jovem Rei Charles II (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Assim, foi criada há menos de um século mas o seu protótipo, o spaniel toy, existe há séculos e foi companheiro da realeza e nobreza do país. Na cultura atual, podem ser observados descendentes dos mesmos Spaniels Toy, retratados em pinturas dos séculos 16, 17 e 18 por artistas famosos como Van Dyck e Gainsborough (Bryan and Morgan, 2020).



Imagem 3 : Pintura que representa cães de raça Spaniels Toy, antepassado do CKCS. “Os três filhos de Charles I” por Anthony Van Dyck (Royal Collection Trust, 1635)

Nas características principais do CKCS, se destacam o seu tamanho médio, de 30 cm ao nível dos ombros, o peso entre 6 e 8 kg e a longevidade que foi estimada entre 9 e 14 anos (Bryan and Morgan, 2020). A aparência dos animais foi modificada ao longo das décadas, desenvolvendo características como o nariz mais curto e a cabeça arredondada (Knowler *et al.*, 2019).

Desde então, o CKCS tornou-se uma das raças mais populares do Reino Unido (Shariflou *et al.*, 2011). Notavelmente, a sua popularidade juntamente com a sua recente criação, significa que o CKCS é uma raça geneticamente homogênea (O’Brien, Beijerink and Wade, 2021). Um estudo revelou que, apesar de uma queda nas inscrições no Kennel Club nos últimos tempos, ela permanece dentro das 20 raças mais registradas no país (Summers *et al.*, 2015). No entanto, as preocupações com problemas de saúde em cães de raça pura persistem ao longo dos anos, com certas raças sendo predispostas a distúrbios genéticos específicos (Schrope, 2015). Os distúrbios hereditários que afetam os CKCS incluem insuficiência da válvula mitral, ceratoconjuntivite seca e possivelmente a siringomielia (Summers *et al.*, 2015). Nesse sentido, os problemas de saúde mais frequentemente observados na raça CKCS incluem sopros cardíacos, diarreia, problemas dentários, infecções de ouvido, infecções oculares e infecções das glândulas anais (Hayes, Friend and Jeffery, 2010). Os distúrbios predominantes dos animais no quotidiano estão relacionados com DMVD, dermatite, distúrbios digestivos e doenças periodontais (Summers *et al.*, 2015).

No entanto, falta uma compreensão abrangente dos distúrbios mais prevalentes nos CKCS vistos em contexto de cuidados veterinários primários, o que é crucial para diagnósticos precisos e melhoria da saúde e do bem-estar da raça (Summers *et al.*, 2015).

2.2 HERITABILIDADE DA DEGENERESCÊNCIA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL NOS CAËS DE RAÇA CAVALIER KING CHARLES SPANIEL

Vários estudos relataram uma prevalência aumentada da DMVD no CKCS em comparação com outras raças (Borgarelli and Buchanan, 2012). Isso levou a preocupações particulares quanto à alta prevalência de uma forma prematura da doença na raça e evidências de uma predisposição genética para a doença foram fornecidas (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017). Os cães com um alto status de doença (baseado na idade e grau de intensidade dos sopros cardíacos) produzem mais descendentes com sopros e com sopros de maior intensidade do que cães com um baixo status de doença (Lewis *et al.*, 2011). Foi concluído que a distribuição de sopros por idade era sugestiva de uma doença poligénica e que a DMVD era um traço multifatorial e poligénico (Lewis *et al.*, 2011).

Dependendo do modo de herança e da distribuição dos efeitos de aptidão para mutações deletérias, vários mecanismos podem ter afetado os níveis de carga genética durante a formação de raças (Bosse *et al.*, 2019). Por exemplo, mutações ligeiramente deletérias com efeitos aditivos podem se acumular mais rapidamente devido a eventos fundadores e fluxo génico restrito em populações pequenas. Também é possível que estas mutações recessivas que não foram eliminadas durante a formação de raças, levam a um aumento na carga mutacional simplesmente devido ao aumento da ocorrência de alelos (Axelsson *et al.*, 2021). Por outro lado, alelos recessivos altamente deletérios podem ser exacerbados por seleção em populações pequenas devido ao aumento da homozigose (Axelsson *et al.*, 2021). Além disso, foi sugerido que a série de eventos relacionados à domesticação, incluindo a seleção artificial para características desejáveis durante a formação de raças, poderia potencialmente aumentar a carga de doenças em espécies domésticas (Bosse *et al.*, 2019).

Algumas funções biologicamente relevantes podem ser consideradas ao avaliar o papel dos loci hereditários na patogénese da doença, e incluem ativação de células quiescentes, remodelação da ECM, desenvolvimento cardiovascular, sinalização e movimento celular, resposta inflamatória/imune, senescência e apoptose celular, função endotelial e sinalização de cálcio (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). O uso de tecnologias genéticas avançadas pode ajudar a compreensão da fisiopatologia

da DMVD em níveis genômicos, transcriptômicos e proteômicos. De fato, o genoma canino representa o primeiro genoma de referência de animais de companhia a ser construído (Hoepfner *et al.*, 2014) e a sua disponibilização e os seus recursos associados tem auxiliado significativamente na investigação de características relevantes para a saúde canina (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Avanços em genética molecular oferecem perspectivas promissoras para investigar os determinantes da carga mutacional, como tamanho efetivo da população, endogamia e pressão de seleção, dentro de sistemas domésticos. É consenso que essas percepções provocam uma reavaliação do impacto das práticas de criação atuais na aptidão das populações (Bosse *et al.*, 2019).

2.3 USO DE TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR NA IDENTIFICAÇÃO DOS DIFERENTES GENES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA

Para a DMVD, que pode reduzir a expectativa de vida e o bem-estar de um cão, é mais prático mudar o foco da pesquisa genética de identificar as origens genéticas da doença para identificar elementos genéticos que influenciam a taxa de progressão ou a gravidade da doença (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). De mais, vias genéticas que promovem o avanço da DMVD são potenciais alvos para intervenção medicamentosa (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Identificar fatores que levam os cães em direção à cardiomegalia e ICC poderia ajudar na seleção de animais reprodutores para aumentar o número de animais capazes de viver vidas mais longas e sem sintomas (Borgarelli and Buchanan, 2012). Variáveis prognósticas consistentes e objetivas, são esperadas para fornecer associações mais confiáveis com os genes subjacentes do que medidas categóricas, como a presença e gravidade de sopros (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Além disso, observações consistentes na expressão gênica entre indivíduos doentes e saudáveis podem destacar importantes vias etiológicas envolvidas na patogênese da DMVD e informar estudos baseados em hipóteses (Markby *et al.*, 2020).

Em seres humanos, mutações genéticas têm sido associadas ao desenvolvimento da DMVD (LaHaye, Lincoln and Garg, 2014). Assim, vários dos genes associados ao desenvolvimento da doença estão ligados ao fator de crescimento tumoral- β (Tgf- β). Por exemplo, anormalidades da válvula mitral têm sido associadas a mutações no gene Fibrilina 1 bem como à síndrome de Loays-Dietz (Meurs *et al.*, 2018). Dadas as semelhanças entre as formas humanas e caninas da doença, hipotetizou-se que mutações genéticas associadas ao desenvolvimento da forma humana da DMVD poderiam estar associadas ao desenvolvimento da forma canina da doença (Meurs *et al.*, 2018). Utilizando esse princípio numa raça de cães com elevada prevalência da doença, foi estudado o número de genes

diferencialmente expressos relatados em estudos transcriptômico para melhorar a expressão diferencial relatada de genes caninos e identificar novas vias de sinalização que possam contribuir para a patogênese da DMVD (Lu *et al.*, 2015).

Estudos adicionais sugeriram uma herança poligênica da doença na raça CKCS e revelaram uma associação com regiões nos cromossomos caninos 3-11-14-19. A realização de análises genômicas complementares identificou diferentes genes (HEPACAM2, CDK6 e FAH) que são relacionados com fator de crescimento TGF- β , provavelmente associados ao desenvolvimento da doença (Bionda *et al.*, 2020). Num dos estudos de associação do genoma completo do CKCS, foi identificado dois loci (CFA13 e 14) associados ao início precoce da doença em CKCS (Madsen *et al.*, 2011). Por outro lado, estudos indicaram que, por meio da análise dos cromossomos sexuais em seres humanos, foi identificada uma forma de prolapso da válvula mitral, ligada ao cromossomo X (Kyndt *et al.*, 2007). É importante ressaltar que houve grandes avanços em bioinformática, bancos de dados anotados para cães e plataformas de análise (Lu *et al.*, 2015).

Para investigar o impacto das variantes na suscetibilidade à DMVD em cães, foram examinados sinais clínicos e ecocardiográficos da doença, demonstrando que os loci da MMVD previamente identificados como fixos na raça CKCS, na verdade, apresentam algum grau de variação para os alelos de referência saudáveis (Mead *et al.*, 2022). De fato, três variantes próximas ao gene Nebulette (NEBL) estavam associadas ao início precoce da DMVD. Ao estudar os efeitos dessas variantes em linhas celulares cardíacas, observou-se que duas delas apresentaram interações proteína-variante específicas, e uma delas está associada à redução na expressão de uma isoforma muscular do NEBL no músculo papilar. Isso sugere que o enfraquecimento do músculo papilar pode ser um fator significativo na etiologia da DMVD (Axelsson *et al.*, 2021). O gene NEBL poderia ser validado como desempenhando um papel crucial na saúde cardíaca da raça, e a escolha de um alelo sobre o outro na seleção dos animais poderia reduzir a gravidade da doença (Mead *et al.*, 2022).

2.4 DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA POR MEIO DE TÉCNICAS GENÓMICAS AVANÇADAS

Embora se saiba muito sobre as mudanças estruturais e celulares na DMVD canina, pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares e mudanças bioquímicas (Richards *et al.*, 2012). Dados proteômicos e transcriptômicos limitados estão disponíveis, mas têm fornecido insights interessantes sobre a patogênese e na detecção da doença (Lu *et al.*, 2015). O CKCS é uma exceção devido ao início

mais precoce e a maior incidência, em comparação com outras raças (Borgarelli and Buchanan, 2012). A DMVD também tem sido cada vez mais considerada como resultado de certas proteínas efetoras liberadas em resposta a estímulos mecânicos ou químicos através de vias de sinalização, em vez de apenas uma doença relacionada à idade (Parker and Kilroy-Glynn, 2012). Biomarcadores circulantes são usados para auxiliar no manejo de doenças cardíacas adquiridas em cães na prática clínica e testes para troponina I cardíaca (cTnI), e peptídeo NTproBNP, estão comercialmente disponíveis (Oyama *et al.*, 2020). Embora esses marcadores exemplifiquem características de um biomarcador ideal, eles não são específicos para a doença e são utilizados na rotina clínica veterinária para uma melhor avaliação da evolução da ICC nos cães, independentemente de sua etiologia (Lam *et al.*, 2019).

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor monoaminérgico endógeno que regula funções centrais e periféricas. Ao longo da última década, vários relatos enfatizaram o papel da 5-HT na fase inicial da cicatrização de feridas e na reparação tecidual, bem como sua importante contribuição para a fibrogênese (Ayme-Dietrich *et al.*, 2019). A serotonina é importante para o desenvolvimento e função das válvulas cardíacas e estudos recentes em cães e humanos têm destacado a sua associação com a DMVD (Reimann *et al.*, 2021). A proteína responsável pela captação da serotonina, conhecida como transportadora de recaptura de 5-HT (SERT), regula a captação, armazenamento e metabolismo da 5-HT circulante (Oyama *et al.*, 2020). Uma redução da SERT tem sido associada à DMVD porque uma diminuição de sua expressão ou atividade, ou ambas, pode levar a um aumento da 5-HT plasmática livre (Ayme-Dietrich *et al.*, 2019). Em cães diagnosticados com DMVD, houve relatos de redução da expressão da SERT e diminuição dos níveis da proteína. Além disso, concentrações mais elevadas de 5-HT no soro, plasma rico em plaquetas foram observadas em cães com DMVD (Reimann *et al.*, 2021). O 5-HT sérico foi associado à contagem de plaquetas, mas não à gravidade da DMVD (Reimann *et al.*, 2021). Foi também observado que a concentração sérica de 5-HT diminuiu com o aumento da gravidade da DMVD, o que sugere que, se a 5-HT desempenha um papel na degeneração valvular, isso ocorre principalmente nas fases iniciais da doença. Além disso, cães CKCS, que são altamente predispostos à DMVD, apresentaram concentrações séricas de 5-HT mais elevadas em comparação com cães de outras raças. No entanto, investigações adicionais devem ser conduzidas para avaliar o papel potencial da 5-HT na patogênese da DMVD (Ljungvall *et al.*, 2013).

Micro-ácidos ribonucleicos são pequenos ARN não codificantes que têm mostrado potencial como biomarcadores não invasivos em doenças cardíacas (Li *et al.*, 2015). Estudos anteriores em humanos confirmaram desregulações de microARN circulantes em pacientes com várias doenças cardiovasculares. No entanto, os estudos sobre microARN circulantes em cães com várias doenças cardíacas são limitados (Ro *et al.*, 2021). Os estudos realizados investigaram o perfil de expressão de microARN em cães com doença da válvula mitral mixomatosa e foi concluído que as mudanças na expressão aumentaram com a gravidade da doença (Li *et al.*, 2015). Esses microARN podem ser candidatos a novos biomarcadores e podem fornecer insights sobre vias regulatórias genéticas na DMVD canina (Li *et al.*, 2015), e ser possíveis candidatos a alvos terapêuticos em várias doenças cardíacas caninas (Ro *et al.*, 2021).

A proteína ligadora de ácidos gordos do coração (HFABP) é um novo biomarcador utilizado em pacientes humanos com doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca (Lam *et al.*, 2019). A pequena proteína citoplasmática de baixo peso molecular é abundantemente expressa em células miocárdicas. A sua principal função é o transporte e metabolismo de ácidos gordos, um processo sugerido como prejudicado durante as fases iniciais da insuficiência cardíaca (Kakoti and Goswami, 2013). Após dano miocárdico, a HFABP é rapidamente liberada na circulação sistêmica e, portanto, é usada como um marcador diagnóstico precoce e sensível para infarto do miocárdio em humanos. Em comparação com cTnI, a HFABP parece oferecer maior sensibilidade (mas menos especificidade) para o diagnóstico precoce de lesão miocárdica aguda (Lam *et al.*, 2019). A HFABP está presente em cães saudáveis, com elevações observadas em cães com MVD. A maior concentração de HFABP em cães no estadio B em comparação com os controles, a redução ao longo do tempo em cães no estadio C e a tendência para redução da sobrevivência sugerem que a HFABP pode ser um marcador promissor para estadios iniciais da doença, resposta ao tratamento e prognóstico (Lam *et al.*, 2019).

Em resumo, a DMVD é cada vez mais vista como resultado de proteínas efetoras liberadas em resposta a estímulos mecânicos ou químicos, e não apenas como uma doença relacionada à idade. Os estudos genômicos, transcriptômicos e proteômicos da MVD são importantes para fornecer informações adicionais para a compreensão dessa patologia e para a avaliação do desfecho desta doença. Os resultados obtidos e estudos adicionais sobre esses diferentes parâmetros podem contribuir para o aprimoramento da seleção genética de raças puras para reduzir a incidência desta patologia (Locatelli *et al.*, 2017).

2.5 BARREIRAS E LIMITES AO PERFIL DE EXPRESSÃO GÊNICA

Até ao momento, numerosos genes e micro-ácidos ribonucleicos (microARN) foram identificados como diferencialmente expressos entre cães saudáveis e aqueles afetados por DMVD (Lu *et al.*, 2015). Semelhante aos estudos de expressão gênica, a pesquisa sobre microARN teve sobreposição limitada na expressão de transcritos, embora vias funcionais compartilhadas tenham sido relatadas (Yang *et al.*, 2018). No entanto, esses estudos provavelmente não explicam inteiramente a prevalência excepcionalmente alta da doença. Isso sugere que uma seleção negativa relaxada, deriva genética e/ou seleção positiva em genes relacionados tanto a características desejáveis quanto ao risco de doença podem ter contribuído para um aumento significativo na frequência de um ou mais alelos de risco adicionais (Axelsson *et al.*, 2021).

Hoje em dia, tentativas de encontrar mutações genéticas semelhantes em CKCS às relatadas para DMVD humana não tiveram sucesso. Embora características da condição apresentem alta herdabilidade em certas raças, é improvável que um único ou pequeno número de variantes genéticas estejam implicados (Markby *et al.*, 2020). Existem dados limitados de expressão gênica tecidual para DMVD canina, mas um estudo relatou que o perfil transcriptômico de CKCS idosos muda progressivamente à medida que a doença piora em uma variedade desta raça de cães, mas também foi identificado que o transcriptoma da válvula do CKCS era distinto do observado em não-CKCS com gravidade da doença semelhante (Markby *et al.*, 2020). Foram identificadas diferenças na expressão de genes associados aos cardiomiócitos, mas são necessários novos estudos para determinar se essas mudanças na expressão gênica simplesmente refletem diferenças na densidade de cardiomiócitos da válvula (Markby *et al.*, 2020).

Genes e microARN diferencialmente expressos durante a progressão da doença são cruciais para entender a patogênese. As vias identificadas por meio de pesquisas baseadas na expressão podem ajudar a estabelecer conexões entre variações genéticas e fenótipos. Bancos de dados disponíveis ao público são ferramentas valiosas para categorizar funções e interações gênicas (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Como em todos os métodos científicos, a confiabilidade da pesquisa de expressão gênica depende da consistência dos seus resultados. Devido a fatores como a idade de início variável e obtenção de tecido de animais saudáveis, a DMVD é desafiadora para fenotipar. Por isso, os estudos

de expressão génica geralmente focam em cães mais velhos com doenças graves, eutanasiados devido à ICC, e os comparam com cães jovens e saudáveis (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021).

Esses resultados fornecem uma base para estudos adicionais que examinem as mudanças específicas nos genes e nas vias de sinalização e sua contribuição para a patogénese da doença e qualquer susceptibilidade específica da raça (Markby *et al.*, 2020). À medida que a ciência avança em direção a materiais de acesso aberto, metodologias foram desenvolvidas para permitir a meta-análise da expressão génica em diferentes tecidos do coração dos animais doentes, plataformas de sequenciamento e genotipagem (Yan and Wong, 2020).

2.6 VISÃO E EXPECTATIVA GLOBAL DA RAÇA

A relação histórica entre humanos e cães envolveu a seleção genética para diferentes propósitos, como caça, guarda e funções de serviço. No entanto, ao longo do tempo, houve uma mudança nas preferências, passando da funcionalidade para a estética, o que influenciou os diversos tamanhos, formatos e pelagens das raças caninas. Nas últimas décadas, preocupações éticas surgem da criação de raças braquicefálicas com condições respiratórias, endogamia que causa distúrbios hereditários e a superpopulação de raças populares enquanto cães de abrigo permanecem sem adoção. Práticas de criação não regulamentadas e a demanda por raças raras podem levar à criação ilegal, comprometendo o bem-estar animal. Tutores, veterinários, clubes de criação e legisladores precisam desempenhar um papel responsável na proteção dos animais (Menor-Campos, 2024).

Informações confiáveis sobre as condições comumente afetando cães de certas raças são extremamente importantes para muitos interessados na saúde e bem-estar canino. Essas informações são inestimáveis para os veterinários que tomam decisões clínicas ou aconselham clientes sobre questões relacionadas a cães de raça pura (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Além disso, o conhecimento sobre problemas associados a raças específicas pode ajudar potenciais tutores e criadores a fazer escolhas informadas ao comprar, cuidar ou reproduzir esses cães. Estimativas de prevalência de doenças específicas por raça também são essenciais. Isso ajuda a canalizar eficazmente os recursos disponíveis para a pesquisa em saúde canina nas raças de interesse (Summers *et al.*, 2015). Na sua ligação com o assunto anterior, estudos genómicos são importantes não apenas para identificar genes associados à predisposição à doenças, mas também para prever a perda de diversidade genética da raça após a exclusão da reprodução de cães com características

fenotípicas específicas (Lu *et al.*, 2015). De fato, um programa de reprodução não deve excluir mais de 50% da população de cães e, em particular, não mais do que 30% ao rastrear uma única doença. Por exemplo, como a prevalência da DMVD é altamente dependente da idade, seria importante estabelecer um limite de idade onde cães com início precoce de DMVD possam ser excluídos da reprodução. Por outro lado, estabelecer o limite em idade avançada resultaria na exclusão de um número excessivo de animais para reprodução (Bionda *et al.*, 2020).

A causa mais comum de cuidados veterinários em cães da raça CKCS é a DMVD (Axelsson *et al.*, 2021). Teoricamente, a criação seletiva é possível, embora os esquemas anteriores voltados para o controle do problema tenham tido sucesso variado (Birkegård *et al.*, 2016). Além disso, tais programas devem ser realizados com cautela, pois é possível que uma forte seleção contra um traço desordenado, sem consideração de outros critérios de seleção, aumente o risco de outras condições genéticas, a menos que sejam gerenciadas simultaneamente (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021). Por exemplo, foi sugerido que a seleção contra doenças cardíacas no CKCS resultou em uma prevalência aumentada de distúrbios raros como a síndrome neurológica de siringomielia (Bach *et al.*, 2024). Independentemente da eficiência em reduzir a incidência de distúrbios complexos por meio de uma criação cuidadosa, permanece o problema de melhorar o tratamento de animais existentes que apresentam a doença ou que têm uma predisposição genética (O'Brien, Beijerink and Wade, 2021).

Na visão global dos tutores sobre a raça, pode ser citado um estudo piloto para avaliar o uso potencial de experimentos de escolha para determinar a preferência pública e a importância relativa atribuída às características de saúde e conformação na seleção de um Spaniel Cavalier King Charles. O foco foi em duas doenças prevalentes, doença da válvula mitral e siringomielia, e em vários traços de conformação importantes, como comprimento do focinho e forma dos olhos. Os resultados mostraram que as atitudes atuais dos entrevistados (criadores/tutores) estavam direcionadas para a saúde (siringomielia e doença da válvula mitral), seguidas pela forma dos olhos e nível de consanguinidade (Wijnrocx *et al.*, 2018). Além disso, pode-se tomar o exemplo do supremo tribunal da Noruega que decidiu que a criação de CKCS viola a Lei Norueguesa de Bem-Estar Animal e foi proibido no país (Supreme Court of Norway, 2023).

CONCLUSÃO

Os problemas de saúde mais comuns nos cães de raça CKCS incluem, notavelmente, a DMVD que é uma das doenças mais prevalentes (Summers *et al.*, 2015), representando cerca de 75% dos casos de ICC canina (Gordon, Saunders and Wesselowski, 2017). A doença é caracterizada pela degeneração crônica da válvula mitral, resultando em regurgitação secundária da válvula mitral (Chetboul and Tissier, 2012) e as alterações cardíacas resultam em várias complicações (Petit *et al.*, 2013). Hoje em dia, o diagnóstico e o tratamento da DMVD envolve uma abordagem multifacetada. Eles devem ser precisos e a monitorização da progressão da DMVD são essenciais para prever o risco de descompensação, orientar o prognóstico e adaptar a prescrição médica (Keene *et al.*, 2019).

O estudo genômico da doença nos cães de raça CKCS revela a complexidade da interação entre a domesticação canina e a formação de raças específicas ao longo dos anos. Nas últimas décadas, o processo de formação de raças levou tanto ao enriquecimento de características desejáveis quanto ao aumento da suscetibilidade a doenças devido à deriva genética e seleção artificial (Axelsson *et al.*, 2021). No entanto, também levou a um fluxo gênico limitado, causando perda de variação genética e o surgimento aleatório de mutações associadas a doenças (Axelsson *et al.*, 2021). No futuro, a investigação da base genética da DMVD canina certamente beneficiaria de um aumento no número de amostras, o que também permitiria identificar os genes e as vias cruciais para entender o desenvolvimento da doença (Bionda *et al.*, 2020).

Por outro lado, encontrar controles adequados para os estudos é um desafio, especialmente devido à natureza progressiva e crônica da DMVD (Markby *et al.*, 2020). A pesquisa genômica avançada pode aprimorar a nossa compreensão da fisiopatologia da DMVD em níveis genômicos, transcriptômicos e proteômicos (Locatelli *et al.*, 2017). Nesse sentido, foram identificadas variantes genéticas associadas à DMVD como perfis proteômicos ou biomarcadores, que podem influenciar na taxa de progressão ou na gravidade da doença. Além disso, vários genes associados ao desenvolvimento da DMVD em humanos estão ligados ao fator Tgf- β , sugerindo semelhanças entre as formas humanas e caninas da doença (Ayme-Dietrich *et al.*, 2019). Recentemente vários novos estudos estão a ser desenvolvidos, por exemplo, as evidências sugerem que o CKCS possui uma variante de DMVD que difere um pouco dos outros cães, apesar da patologia da válvula em estadio final e do resultado ser o mesmo (Markby

et al., 2020). Um estudo de acompanhamento realizado em pacientes ACVIM B1 poderia permitir avaliar como a DMVD progride nesses cães, podendo ser usados como parte de um programa de triagem para cães de raça CKCS, definindo critérios de seleção precoce para a exclusão de indivíduos da reprodução (Bionda *et al.*, 2020).

Nesse sentido, seria importante apoiar a colaboração na comunidade dos médicos veterinários, que poderia informar sobre cães que devem ser particularmente incluídos em estudos genômicos adicionais como uma amostra de caso ou controle (Bionda *et al.*, 2020). Pode ser tomado o exemplo de um estudo que indica que o programa de reprodução do Reino Unido está influenciando a idade em que os sopros relacionados ao DVD ocorrem. Durante este estudo, a idade em que metade das cadelas CKCS examinadas por veterinários de clínica geral desenvolveu um sopro aumentou em 0,6 anos (Swift, Baldin and Cripps, 2017). Um questionário revelou que os veterinários consideram ter um conhecimento limitado sobre as doenças hereditárias caninas. No entanto, eles estão confiantes em sua capacidade de promover os programas de rastreamento e controle existentes. Esses programas são vistos como benéficos para a prevenção de doenças hereditárias em cães, mas uma informação direcionada poderia melhorar ainda mais os resultados (Aherne, 2023).

Em conclusão, a DMVD é uma doença cardíaca comum em cães de raça CKCS, com uma etiologia multifatorial, progressão lenta e sintomas variáveis. O diagnóstico precoce, a monitorização regular e o tratamento adequado são cruciais para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos cães afetados por esta condição. Além disso, destaca-se cada vez mais a importância no desenvolvimento de estudos científicos focados na pesquisa genética e na compreensão e prevenção da DMVD em cães CKCS, bem como investigar possíveis tratamentos envolvendo a diminuição da evolução da doença com o objetivo de melhorar a saúde e o bem-estar desta raça.

BIBLIOGRAFIA

Aherne, M. (2023) 'Cardiac Disease and Screening in Breeding Dogs', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 53(5), pp. 985–1012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.05.001>.

Axelsson, E. *et al.* (2021) 'The genetic consequences of dog breed formation—Accumulation of deleterious genetic variation and fixation of mutations associated with myxomatous mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels', *PLOS Genetics*, 17(9), p. e1009726. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009726>.

Ayme-Dietrich, E. *et al.* (2019) 'Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies?', *Pharmacological Research*, 140, pp. 33–42. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.009>.

Bach, M.B.T. *et al.* (2024) 'Relationship between syringomyelia and myxomatous mitral valve disease in CAVALIER KING CHARLES spaniels', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(2), pp. 904–912. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.17018>.

Bagardi, M. *et al.* (2022) 'Breed-specific vertebral heart score, vertebral left atrial size, and radiographic left atrial dimension in Cavalier King Charles Spaniels: Reference interval study', *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 63(2), pp. 156–163. Available at: <https://doi.org/10.1111/vru.13036>.

Bionda, A. *et al.* (2020) 'A Genomic Study of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels', *Animals*, 10(10), p. 1895. Available at: <https://doi.org/10.3390/ani10101895>.

Birkegård, A.C. *et al.* (2016) 'Breeding Restrictions Decrease the Prevalence of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels over an 8- to 10-Year Period', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), pp. 63–68. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.13663>.

Borgarelli, M. and Buchanan, J.W. (2012) 'Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease', *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), pp. 93–101. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.011>.



Bosse, M. *et al.* (2019) 'Deleterious alleles in the context of domestication, inbreeding, and selection', *Evolutionary Applications*, 12(1), pp. 6–17. Available at: <https://doi.org/10.1111/eva.12691>.

Bryan, K. and Morgan, T. (eds) (2020) *The complete dog breed book*. Second edition. New York, NY: DK Publishing.

Chetboul, V. and Tissier, R. (2012) 'Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease', *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), pp. 127–148. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.11.005>.

Cochran, P.E. (2011) *Veterinary anatomy & physiology: a clinical laboratory manual*. 2nd ed. Clifton Park, NY: Delmar, Cengage Learning.

Controle dietético da doença mixomatosa da válvula mitral | Purina Institute (no date). Available at: <https://www.purinainstitute.com/pt-br/centresquare/therapeutic-nutrition/dietary-management-of-myxomatous-mitral-valve-disease> (Accessed: 9 April 2024).

Diana, A. *et al.* (2009) 'Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998–2007)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(9), pp. 1058–1063. Available at: <https://doi.org/10.2460/javma.235.9.1058>.

Engel-Manchado, J. *et al.* (2024) 'Machine Learning Techniques for Canine Myxomatous Mitral Valve Disease Classification: Integrating Anamnesis, Quality of Life Survey, and Physical Examination', *Veterinary Sciences*, 11(3), p. 118. Available at: <https://doi.org/10.3390/vetsci11030118>.

Ettinger, S.J., Feldman, E.C. and Coté, E. (eds) (2017) *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. Eighth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier.

Fox, P.R. (2012) 'Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog', *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), pp. 103–126. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.001>.

Gordon, S.G., Saunders, A.B. and Wesselowski, S.R. (2017) 'Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(5), pp. 955–975. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.04.003>.

Hägström, J., Kwart, C. and Hansson, K. (1995) 'Heart Sounds and Murmurs: Changes Related to Severity of Chronic Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(2), pp. 75–85. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03276.x>.

Hayes, G.M., Friend, E.J. and Jeffery, N.D. (2010) 'Relationship between pharyngeal conformation and otitis media with effusion in Cavalier King Charles spaniels', *Veterinary Record*, 167(2), pp. 55–58. Available at: <https://doi.org/10.1136/vr.b4886>.

Hayward, J.J. *et al.* (2016) 'Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog', *Nature Communications*, 7(1), p. 10460. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncomms10460>.

Hébert, F. and Bulliot, C. (2018) *Guide pratique de médecine interne chien, chat et NAC*. 5e éd. Paris: Éditions Med'com.

Hoepfner, M.P. *et al.* (2014) 'An Improved Canine Genome and a Comprehensive Catalogue of Coding Genes and Non-Coding Transcripts', *PLoS ONE*. Edited by B.P. Chadwick, 9(3), p. e91172. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091172>.

Hori, Y. *et al.* (2018) 'Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor alacepril in dogs with mitral valve disease', *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(8), pp. 1212–1218. Available at: <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0557>.

Kakoti, A. and Goswami, P. (2013) 'Heart type fatty acid binding protein: Structure, function and biosensing applications for early detection of myocardial infarction', *Biosensors and Bioelectronics*, 43, pp. 400–411. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.12.057>.

Keene, B.W. *et al.* (2019) 'ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), pp. 1127–1140. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>.

Knowler, S.P. *et al.* (2019) 'Pilot study of head conformation changes over time in the Cavalier King Charles spaniel breed', *Veterinary Record*, 184(4), pp. 122–122. Available at: <https://doi.org/10.1136/vr.105135>.

Kyndt, F. *et al.* (2007) 'Mutations in the Gene Encoding Filamin A as a Cause for Familial Cardiac Valvular Dystrophy', *Circulation*, 115(1), pp. 40–49. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622621>.



LaHaye, S., Lincoln, J. and Garg, V. (2014) 'Genetics of Valvular Heart Disease', *Current Cardiology Reports*, 16(6), p. 487. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0487-2>

Lam, C. *et al.* (2019) 'Heart-fatty acid binding protein in dogs with degenerative valvular disease and dilated cardiomyopathy', *The Veterinary Journal*, 244, pp. 16–22. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.11.017>.

Lewis, T. *et al.* (2011) 'Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels', *The Veterinary Journal*, 188(1), pp. 73–76. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.02.016>.

Li, Q. *et al.* (2015) 'Expression Profiling of Circulating MicroRNAs in Canine Myxomatous Mitral Valve Disease', *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), pp. 14098–14108. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms160614098>.

Ljungvall, I. *et al.* (2013) 'Serum serotonin concentration is associated with severity of myxomatous mitral valve disease in dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), pp. 1105–1112. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.12137>.

Locatelli, C. *et al.* (2017) 'Serum proteomic profiles in CKCS with Mitral valve disease', *BMC Veterinary Research*, 13(1), p. 43. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0951-5>.

Lu, C.-C. *et al.* (2015) 'Gene network and canonical pathway analysis in canine myxomatous mitral valve disease: A microarray study', *The Veterinary Journal*, 204(1), pp. 23–31. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.02.021>.

Madsen, M.B. *et al.* (2011) 'Identification of 2 Loci Associated with Development of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels', *Journal of Heredity*, 102(Suppl 1), pp. S62–S67. Available at: <https://doi.org/10.1093/jhered/esr041>.

Manzoni, C. *et al.* (2018) 'Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences', *Briefings in Bioinformatics*, 19(2), pp. 286–302. Available at: <https://doi.org/10.1093/bib/bbw114>.

Markby, G.R. *et al.* (2020) 'Comparative transcriptomic profiling of myxomatous mitral valve disease in the cavalier King Charles spaniel', *BMC Veterinary Research*, 16(1), p. 350. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02542-w>.

Mattin, M.J. *et al.* (2019) 'Factors associated with disease progression in dogs with presumed preclinical degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), pp. 445–454. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.15390>.

Mead, S.E. *et al.* (2022) 'Genetic Variants at the Nebulette Locus Are Associated with Myxomatous Mitral Valve Disease Severity in Cavalier King Charles Spaniels', *Genes*, 13(12), p. 2292. Available at: <https://doi.org/10.3390/genes13122292>.

Menor-Campos, D.J. (2024) 'Ethical Concerns about Fashionable Dog Breeding', *Animals*, 14(5), p. 756. Available at: <https://doi.org/10.3390/ani14050756>.

Meurs, K.M. *et al.* (2018) 'Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration', *The Veterinary Journal*, 232, pp. 16–19. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.12.002>.

O'Brien, M.J., Beijerink, N.J. and Wade, C.M. (2021) 'Genetics of canine myxomatous mitral valve disease', *Animal Genetics*, 52(4), pp. 409–421. Available at: <https://doi.org/10.1111/age.13082>.

Oyama, M.A. *et al.* (2020) 'Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms', *Cardiovascular Pathology*, 46, p. 107196. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107196>.

Parker, H.G. and Kilroy-Glynn, P. (2012) 'Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter?', *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), pp. 19–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.006>.

Petit, A.M. *et al.* (2013) 'Systolic arterial blood pressure in small-breed dogs with degenerative mitral valve disease: A prospective study of 103 cases (2007–2012)', *The Veterinary Journal*, 197(3), pp. 830–835. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.040>.

Petrič, A.D. (2015) 'Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs - an Update and Perspectives', *Macedonian Veterinary Review*, 38(1), pp. 13–20. Available at: <https://doi.org/10.14432/j.macvetrev.2014.11.026>.

Potter, L.R. *et al.* (2009) 'Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications', in H.H.H.W. Schmidt, F. Hofmann, and J.-P. Stasch (eds) *cGMP: Generators*,



Effectors and Therapeutic Implications. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 341–366. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15.

Prieto Ramos, J. *et al.* (2021) ‘Clinical and Echocardiographic Findings in an Aged Population of Cavalier King Charles Spaniels’, *Animals*, 11(4), p. 949. Available at: <https://doi.org/10.3390/ani11040949>.

Reimann, M.J. *et al.* (2021) ‘Polymorphisms in the serotonin transporter gene and circulating concentrations of neurotransmitters in Cavalier King Charles Spaniels with myxomatous mitral valve disease’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), pp. 2596–2606. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.16277>.

Ro, W.-B. *et al.* (2021) ‘Identification and Characterization of Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers in Dogs With Heart Diseases’, *Frontiers in Veterinary Science*, 8, p. 729929. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.729929>.

Royal Collection Trust, A. van D. (2024) *Royal Pets, The Three Eldest Children of Charles III © His Majesty King Charles III*. Available at: <https://www.rct.uk/collection/stories/royal-pets> (Accessed: 9 April 2024).

Schrope, D.P. (2015) ‘Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats’, *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(3), pp. 192–202. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.06.001>.

Shariflou, M.R. *et al.* (2011) ‘A genealogical survey of Australian registered dog breeds’, *The Veterinary Journal*, 189(2), pp. 203–210. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.06.020>.

Stern, J.A. *et al.* (2015) ‘Severity of Mitral Valve Degeneration Is Associated with Chromosome 15 Loci in Whippet Dogs’, *PLOS ONE*. Edited by J.S. Suchodolski, 10(10), p. e0141234. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141234>.

Summers, J.F. *et al.* (2015) ‘Prevalence of disorders recorded in Cavalier King Charles Spaniels attending primary-care veterinary practices in England’, *Canine Genetics and Epidemiology*, 2(1), p. 4. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40575-015-0016-7>.

Supreme Court of Norway (2023) *Breeding of Cavalier King Charles Spaniels is a violation the Animal Welfare Act, while breeding of English Bulldogs under a certain breeding program is not*. Available at:



<https://www.domstol.no/en/supremecourt/rulings/2023/supreme-court-civil-cases/HR-2023-1901-A>
/ (Accessed: 27 March 2024).

Swift, S., Baldin, A. and Cripps, P. (2017) 'Degenerative Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel: Results of the UK Breed Scheme 1991–2010', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), pp. 9–14. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.14619>.

Vereb, M. *et al.* (2024) 'Efficacy of a mitral regurgitation severity index to predict long-term outcome in dogs with myxomatous mitral valve disease', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(1), pp. 51–60. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.16923>.

Wess, G. (2022) 'Screening for dilated cardiomyopathy in dogs', *Journal of Veterinary Cardiology*, 40, pp. 51–68. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.09.004>.

Wesselowski, S. *et al.* (2023) 'Use of physical examination, electrocardiography, radiography, and biomarkers to predict echocardiographic stage B2 myxomatous mitral valve disease in preclinical Cavalier King Charles Spaniels', *Journal of Veterinary Cardiology*, 50, pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2023.10.001>.

Wijnrocx, K. *et al.* (2018) 'Assessing the relative importance of health and conformation traits in the cavalier king Charles spaniel', *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, p. 1. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40575-017-0056-2>.

Yan, S. and Wong, K.-C. (2020) 'GESgnExt: Gene Expression Signature Extraction and Meta-Analysis on Gene Expression Omnibus', *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 24(1), pp. 311–318. Available at: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2896144>.

Yang, V.K. *et al.* (2018) 'Dysregulation of valvular interstitial cell let-7c, miR-17, miR-20a, and miR-30d in naturally occurring canine myxomatous mitral valve disease', *PLOS ONE*. Edited by K. Yutzey, 13(1), p. e0188617. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188617>.