

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



AVALIAÇÃO DA DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) ENTRE OS
ESTÁDIOS ACVIM B1 E B2, PRINCIPAIS SINAIS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES
ECOCARDIOGRÁFICAS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO COM 71 CASOS CLÍNICOS

MARIANA FERREIRA ROSA

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

TUTOR:

Dr. Rúben Venâncio da Silva

2023

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



AVALIAÇÃO DA DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) ENTRE OS
ESTÁDIOS ACVIM B1 E B2, PRINCIPAIS SINAIS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES
ECOCARDIOGRÁFICAS: UM ESTUDO RETROSPETIVO COM 71 CASOS CLÍNICOS

MARIANA FERREIRA ROSA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

VOGAIS:

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

TUTOR:

Dr. Rúben Venâncio da Silva

2023

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Mariana Ferreira Rosa

Título da Tese ou Dissertação: Avaliação da Doença Mixomatosa da Válvula Mitral (DMVM) entre os Estádios ACVIM B1 e B2, Principais Sinais Clínicos e Alterações Ecocardiográficas: um Estudo Retrospetivo com 71 Casos Clínicos

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2023

Designação do curso de
Mestrado ou de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Doutoramento:

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 30 de Março de 2023

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: _____

Mariana Ferreira Rosa

“I wonder what's going to happen exciting today?”

- **A.A. Milne**, *The House at Pooh Corner*
(Winnie-the-Pooh)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, a Professora Berta São Braz, pela confiança que depositou em mim, quando abriu as portas do seu gabinete para me ajudar na atribulada caminhada que foi este último ano. Obrigada por tudo o que me ensinou enquanto aluna, a mim e a todos os alunos da FMV, por nos dar asas para crescer e ter pensamento crítico.

Ao Rúben, o meu tutor, por ter aceite o meu pedido de ajuda para esta fase, por todos os conselhos, todas as oportunidades dadas e votos de confiança, um enorme obrigada.

À minha mãe, por toda a ajuda, apoio, chamadas de atenção, por tudo. Por ser o meu suporte desde o dia zero, na vida, na faculdade, sempre e para sempre. Por me ter permitido viver o espírito académico da melhor forma possível e ser feliz durante os últimos 6 anos, que foram um tanto ou quanto, a maior montanha-russa na qual já andei. Por nunca me deixar desistir dos meus sonhos e me fazer lutar por eles. Por me mostrar que tudo é possível, basta querermos. E porque nunca haverá palavras suficientes para lhe agradecer os últimos 24 anos, por todas as vitórias acarinhadas, por todas as lágrimas derramadas e por todos os medos vencidos, com ela ao meu lado. O maior obrigada do mundo!

À Nix, o maior “presente” que recebi na vida, que mesmo sendo o maior mau feitiço que conheço, é tudo para mim. Para quem olhava todos os dias, e durante as 10 épocas de exames, quer fossem 6h da manhã ou 00h, me mostrava que independentemente de tudo, eu iria conseguir alcançar tudo o que projetava. Por ser a minha companhia nas longas caminhadas nas vésperas de exames. Por todos os exames físicos feitos, as horas de estudo acompanhadas, por todas as sextas no sofá que não podiam durar mais que 20 minutos. Por me mostrar que é por ela, e por todos os patudos que não posso desistir, por mais difícil que alguns dias sejam. Por ser o meu maior transmissor de paz, e por me mostrar que comer, dormir e passear são os melhores lemas de vida. **Saudades tuas.**

Para a minha Ju, a melhor amiga que poderia ter, que começou por me acompanhar no caminho para casa, nas viagens mais turbulentas, nas mil e uma coisas que aconteciam, quero agradecer pela companhia, pelos conselhos, pelos almoços, pelos lanches, pelas festas, por tudo. Por estar aqui, mesmo depois de tanto tempo, por todos os sucessos e desejos partilhados durante estes 11 anos. Por todas as viagens, as parvoíces, os risos, as conversas de loucos no meio da rua, as boleias com música alta que se ouvia a quilómetros de distância, e todos os desgostos amorosos (somos boas nisso!).

Para o “meu” trio MARAVILHA, um obrigada gigante ao João, à Marta e à Sandra. Juntos desde o dia um e até sempre. O fim deste ciclo na FMV, é apenas o início do melhor que está para vir, e no qual vamos continuar sempre juntos. Todas as aulas, trabalhos, épocas de exames, saídas, viagens e principalmente, momentos com muita comidinha, valeram a

pena! A todos os elementos do melhor chat que podíamos ter, de todas as festas combinadas e dúvidas tiradas de madrugada nas vésperas de exames, obrigada C****.

Aos meus Afilhados, Bernardo, Pipa, Júlia e Joana, por me permitirem não só transmitir-vos os meus conhecimentos, mas principalmente, por me ensinarem tantas e tão importantes coisas! Os “meus” também quase Médicos Veterinários, o maior orgulho em todos vocês, e sem dúvida alguma que foram uma das peças essenciais para estar aqui hoje, obrigada.

A toda a equipa do HVA, por terem tornado o meu estágio a melhor experiência que poderia ter tido. Por toda a paciência para me ensinarem, por todas as dúvidas tiradas, por todos os cateteres falhados e por todas as jugulares fugitivas. Por me incentivarem sempre a dar o melhor de mim e pela boa disposição contagiante. A todos os médicos, agradeço todos os minutos, todas as horas de partilha e ensinamentos para a vida. A todos os enfermeiros, obrigada por toda a paciência que têm para nos ensinar! À doutorinha Inês Machado por toda a ajuda e conselhos que levo para a vida, vou ter muitas saudades de ouvir alguém dizer “Ó riqueza!!” e à Daniela por toda a paciência que teve, pela ajuda incansável, por tudo, tive mesmo muita sorte em me ter cruzado com algumas pessoas. À Rita, por me ter incitado o pensamento crítico, pelo querer saber sempre mais, por todas as tentativas de leitura de um ECG, por acreditar mais do que eu, que conseguiria um bom posicionamento do coração na ecocardio, por todas as doses decoradas e por ter partilhado comigo o gosto pela cardiologia e assim, o tema desta tese. A todos os meus colegas de estágio, principalmente à Ana Rita, por ser a minha parceira de casos clínicos e cusquices. Todos os quilómetros feitos valeram a pena!

À Sara, Sílvia e Sofia, por se terem tornado pessoas tão importantes para mim, que para além de colegas de trabalho, se tornaram amigas. Por todo o apoio, conselhos, risos e brincadeiras no meio do cansaço existente. Pela companhia nos melhores pores do sol (vou ter saudades da Ericeira!) com direito a chocolate quente. Por aturarem os meus dias bons, e os menos bons, e por terem sempre algo a ensinar-me. À Sílvia, por estar sempre pronta para pôr todos com o maior sorriso na cara, por ter uma força invejável e por me fazer acreditar que os gatos (alguns) são apenas mal compreendidos. À Sofia, por me mostrar que devemos sempre lutar por tudo o que ambicionamos, independentemente das adversidades. E à Sara, a amizade talvez mais inesperada que poderia ter surgido durante o estágio (team cirurgia), o maior obrigada por toda a preocupação, por todo o carinho, pela partilha das coisas boas e menos boas, por todas as fotos do Fifias para alegrar os meus dias, e principalmente pelos 1001 incentivos para terminar esta tese.

AVALIAÇÃO DA DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) ENTRE OS ESTÁDIOS ACVIM B1 E B2, PRINCIPAIS SINAIS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS: UM ESTUDO RETROSPETIVO COM 71 CASOS CLÍNICOS

RESUMO

A Doença Mixomatosa da Válvula Mitral (DMVM) é a doença cardíaca adquirida mais comum no cão adulto, e uma das principais causas do estabelecimento de um quadro de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e que, pelo seu carácter crónico, tem um impacto negativo marcado na qualidade de vida dos animais afetados. O presente estudo teve como principal objetivo analisar, num conjunto de casos, o comportamento da DMVM nos estádios pré-clínicos (ACVIM B1 e B2) ao nível da evolução, bem como a sua caracterização clínica e avaliação de algumas variáveis ecocardiográficas entre os dois estádios assintomáticos da doença. Com este propósito foi avaliada uma amostra populacional, composta por 71 cães com DMVM seguidos no Hospital Veterinário do Atlântico. Os registos clínicos do exame de estado geral (EEG) e estudos ecocardiográficos, em dois momentos diferenciados, foram avaliados e os animais classificados nos estádios subclínicos da DMVM, com base no consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) 2019. A amostra abrangeu 39 machos (55%) e 32 fêmeas (45%), com carácter heterogéneo analogamente à raça, uma média de idades de $9,93 \pm 2,70$ anos e com o peso corporal compreendido entre 2,5 e 48,0 Kg ($13,86 \pm 10,91$ Kg). A amostra foi caracterizada consoante a evolução da DMVM, ao longo do tempo, e os animais alocados aos grupo B1 – B2, os quais evoluíram entre os dois estádios pré-clínicos da DMVM (14%, $n_{B1-B2}=10$), grupo B1 - B1, aqueles que se mantiveram no estadio B1 entre monitorizações (21%, $n_{B1-B1}=15$) e grupo B1_{SR}, animais diagnosticados no estadio ACVIM B1 e com posterior evolução desconhecida (65%, $n_{B1SR} = 46$). As características epidemiológicas da amostra n , tal como a evolução dos sinais clínicos e critérios ecocardiográficos da DMVM na amostra n_{B1-B2} , foram alvo de análise estatística descritiva. Ao nível ecocardiográfico foram analisadas estatisticamente as variáveis relativas ao rácio Átrio Esquerdo: Aorta (AE:Ao) ($t(9)= 9,12$ com $p < 0,001$), Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole Normalizado para o Peso Corporal (LVIDd *Normalizado*) ($t(9)= 2,64$ com $p = 0,027$), Fração de Ejeção (%FE) ($t(9)= 0,65$ com $p = 0,534$) e Fração de Encurtamento (%FS) ($t(9)= 0,69$ com $p = 0,510$), com o nível de significância de $p < 0,05$. Os dois primeiros parâmetros ecocardiográficos supramencionados foram assim considerados bons indicadores de gravidade entre os dois estádios pré-clínicos da DMVM. Este estudo permitiu concluir que, na amostra analisada, existiu um bom paralelismo entre a maioria dos dados observados e a bibliografia atual, sendo que uma deteção precoce da DMVM e um bom acompanhamento, permite a aplicação de medidas terapêuticas oportunas para o prolongamento do período assintomático, atrasando o estabelecimento do quadro de insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: DMVM, Cão, Estádios Pré-Clínicos, Sinais Clínicos, Ecocardiografia

EVALUATION OF MITRAL MYXOMATOUS VALVE DISEASE (MMVD) BETWEEN ACVIM B1 AND B2 STAGES, MAIN CLINICAL SIGNS AND ECHOCARDIOGRAPHIC ALTERATIONS: A RETROSPECTIVE STUDY WITH 71 CLINICAL CASES

ABSTRACT

Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD) is the most common acquired heart disease in an adult dog, and one of the main causes of the establishment of Congestive Heart Failure (CHF) and, due to its chronic nature, has a considerable negative impact on the quality of life of affected animals. The main goal of this study was to analyze, in a group of cases, the behavior of MMVD in the preclinical stages (ACVIM B1 and B2) in terms of evolution, as well as its clinical characterization and evaluation of some echocardiographic variables between the two asymptomatic stages of the disease. For this purpose, a population sample was evaluated, consisting of 71 dogs with MMVD followed at the Hospital Veterinário do Atlântico. Clinical records of the general condition examination and echocardiographic studies, at two differentiated moments, were evaluated and the animals classified in the subclinical stages of MMVD, based on the consensus of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) 2019. The sample included 39 males (55%) and 32 females (45%), with heterogeneous character analogous to the breed, a mean age of 9.93 ± 2.70 years and with body weight ranging from 2.5 to 48.0 Kg (13.86 ± 10.91 Kg). The sample was characterized according to the evolution of MMVD over time, and animals were allocated to the B1 - B2 group, those that evolved between the two pre-clinical stages of MMVD (14%, $n_{B1-B2}=10$), B1 - B1 group, those that remained in stage B1 between monitoring (21%, $n_{B1-B1}=15$) and B1_{SR} group, animals diagnosed in the ACVIM B1 stage and with unknown subsequent evolution (65%, $n_{B1SR} = 46$). The epidemiological characteristics of the sample n , as well as the evolution of clinical signs and echocardiographic criteria of MMVD in the sample n_{B1-B2} , were subject to descriptive statistical analysis. At the echocardiographic level, the variables related to the Left Atrium: Aorta ratio (LA:Ao ratio) ($t(9)= 9.12$ with $p < 0.001$), Left Ventricular Internal Diameter in Diastole Normalized to Body Weight (Normalized LVIDd) ($t(9)= 2.64$ with $p = 0.027$), Ejection Fraction (%EF) ($t(9)= 0.65$ with $p = 0.534$) and Shortening Fraction (%FS) ($t(9)= 0.69$ with $p = 0.510$) were statistically analyzed with a significance level of $p < 0.05$. The first two echocardiographic parameters were thus considered good indicators of severity between the two preclinical stages of MMVD. This study allowed us to conclude that, in the sample analyzed, there was a good parallel between most of the observed data and the current literature, and that early detection of MMVD and a good follow-up allow for the application of adequate therapeutic measures to increase the asymptomatic period, delaying the establishment of heart failure.

Keywords: MMVD, Canine, Preclinical Stages, Clinical Signs, Echocardiography

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT	vii
ÍNDICE	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS.....	xiii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍGLAS	xv
LISTA DE SÍMBOLOS.....	xix
CAPÍTULO 1 – RELATÓRIO DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	1
Estágio Curricular no Hospital Veterinário do Atlântico.....	1
CAPÍTULO 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
Doença Mixomatosa da Válvula Mitral	4
2.1 Etiologia e Fisiopatologia.....	5
2.2 Fatores de Risco.....	9
2.3 Apresentação Clínica: Anamnese e Sinais Clínicos.....	11
2.4 Diagnóstico	12
2.4.1 Exame de Estado Geral (EEG)	12
2.4.2 Alterações de Ritmo – Eletrocardiograma (ECG).....	13
2.4.3 Exames Complementares de Diagnóstico (ECD).....	14
2.4.3.1 Análises Clínicas.....	14
2.4.3.2 Imagiologia	16
2.4.3.2.1 Raio – X.....	16
2.4.3.2.2 Ecocardiografia	19
2.5 Terapêutica.....	26
2.6 Monitorização.....	29
2.7 Complicações	30
2.7.1 Arritmias	30

2.7.2 Doença Respiratória Crónica	31
2.7.3 Hipertensão Pulmonar.....	32
2.7.4 Pressão Arterial Alterada.....	34
2.7.5 Rutura das Cordas Tendíneas	34
2.7.6 Rutura do Átrio Esquerdo.....	35
2.7.7 Síndrome Cardiorrenal	36
2.8 Prognóstico.....	37
CAPÍTULO 3 – AVALIAÇÃO DA DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) ENTRE OS ESTÁDIOS ACVIM B1 E B2, PRINCIPAIS SINAIS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO COM 71 CASOS CLÍNICOS	
3.1. Objetivos	40
3.2. Materiais e métodos.....	40
3.2.1. Seleção da Amostra	40
3.2.2 Critérios de Inclusão da Amostra.....	40
3.2.3 Critérios de Exclusão da Amostra	41
3.2.4 Revisão dos Registos Clínicos	41
3.2.5 Epidemiologia e História Clínica	41
3.2.6 Dados Imagiológicos e Medições Ecocardiográficas Avaliadas.....	41
3.2.7 Avaliação Estatística.....	42
3.3. Resultados	43
3.3.1 Caracterização Epidemiológica da Amostra.....	43
3.3.2 Evolução da DMVM entre o Estadio ACVIM B1 e B2.....	45
3.3.3 Diagnóstico e Evolução dos Animais com DMVM no Estadio ACVIM B1	45
3.3.4 Sinais Clínicos	47
3.3.5 Motivo da Reavaliação	49
3.3.6 Valor Diagnóstico da Ecocardiografia e Principais Alterações.....	50
3.4. Discussão	53
3.5. Limitações do estudo	64
CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	
BIBLIOGRAFIA	
	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estadiamento da DMVM pelas recomendações ACVIM 2019 (Adaptado de Purina Institute – Advancing Science for Pet Health. Cardiac Conditions. Acedido a 20 de Julho de 2022. https://www.purinainstitute.com/science-of-nutrition/transforming-heart-health/cardiac-conditions).....	11
Figura 2 - Evolução temporal de uma radiografia torácica de um cão com DMVM (Adaptado de BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2010)	17
Figura 3 - (A) A dilatação do AE, numa projeção Vd, aparece como uma opacidade caudal à bifurcação traqueal, causando a separação do brônquio principal. (B) Separação do brônquio principal, evidenciando o sinal de “pernas de cowboy”, por aumento do AE, numa projeção Vd (Adaptado de Thrall DE. 2018. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. SEVENTH EDITION. St. Louis, Missouri: Elsevier	18
Figura 4 - (A) Observação do AE e Ao, num corte paraesternal direito, imagem a 2D; (B) Os bordos de identificação das cúspides da válvula aórtica, representadas com linhas amarelas tracejadas. Todas as cúspides não são tipicamente visualizadas, mas pode ser assumida a sua presença desde que, uma delas seja claramente observada; (B e C) É importante ao medir o AE, não sobrestimar o seu tamanho, não medindo para além da parede interior da câmara cardíaca (linha verde tracejada) até uma veia pulmonar. A extensão do átrio é mensurada na mesma orientação que a Ao, como se a linha (seta de dupla ponta amarela – Ao e seta de dupla ponta verde – AE) utilizada, tomasse medida a aorta e fosse estendida através do AE; (A-C) Apresenta os pontos de referência necessários para medir o rácio AE:Ao; (D) Identifica as medidas, num cão com DMVM, e alargamento atrial esquerdo (AE:Ao = 1,6). Adaptado de (Gordon et al. 2017).	22
Figura 5 - (A) Medição da dimensão interna do VE, no modo bidimensional, num corte paraesternal direito (eixo curto); (B) Utilização do modo M para estimar o valor do LVIDd (corte paraesternal direito, eixo curto). Adaptado de (Gordon et al. 2017).	23
Figura 6 - Imagem do coração, na vista do eixo longo – corte paraesternal direito de quatro câmaras - obtida no final da diástole, com regurgitação mitral ligeira e câmaras cardíacas normodimensionadas. É útil para traçar a área interna do VE e o seu comprimento (L). A partir destas duas medidas, o volume do VE pode ser calculado. Os volumes diastólico e sistólico são necessários para estimar a %FE. O diâmetro D é a menor dimensão, que é tipicamente acedida pela ecocardiografia no modo M (Adaptado de Bonagura and Schober (2009)).	25

Figura 7 - Imagem da vista do eixo curto do ventrículo esquerdo – corte paraesternal direito ao nível dos músculos papilares - (à esquerda) e imagem retirada através do modo M (à direita) obtido de um cão com RM leve a moderada. A imagem resultante do modo M demonstra o método de medição das dimensões do VE em diástole (D) e sístole (S). A %FE (Teich) e a %FS são calculadas através dos valores retirados destas medições (Adaptado de Bonagura and Schober (2009)).....	26
Figura 8 - Anatomia normal, pressões sistólica/diastólica/média, e saturações de oxigênio (círculos) nas câmaras cardíacas, circulação sistêmica, e circulação pulmonar (Adaptado de Kittleson MD, Kienle RD, eds. Normal clinical cardiovascular physiology. In: Small Animal Cardiovascular Medicine. St Louis: Mosby. 1998.).....	32
Figura 9 - Fórmula para cálculo do LVIDdN através do método de Cornell et al. (2004).	42
Figura 10 - Fórmulas para cálculo da %FE, através do método de Teicholz (Boon 2011).	42
Figura 11 - Fórmulas para cálculo da %FS (Boon 2011).	42
Figura 12 - Teste estatístico t – Student de amostras emparelhadas, como forma de comparar as médias, entre os Parâmetros Ecocardiográficos, nos dois estádios iniciais da DMVM.	53
Figura 13 - Teste d de Cohen, e respectiva Correção de Hedges, para apurar a magnitude do efeito para as variáveis com existência de diferenças estatisticamente significativas comprovadas através do teste t – Student anteriormente apresentado.....	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Lista de pacientes do grupo B1-B2 e, respectivas datas de diagnóstico dos dois estádios pré-clínicos da DMVM.	45
Tabela 2 - Análise descritiva da variável tempo de progressão da doença (em dias) no grupo de animais B1-B2.	45
Tabela 3 - Lista de pacientes do grupo B1-B1 e, respectivas datas de diagnóstico e reavaliação do estadio ACVIM B1.	46
Tabela 4 - Análise descritiva da variável tempo de progressão da doença (em dias) no grupo de animais B1-B1.	46
Tabela 5 - Sinais Clínicos observados no momento do diagnóstico da DMVM no grupo B1-B2.	47
Tabela 6 - Análise descritiva dos parâmetros ecocardiográficos, registados na totalidade dos pacientes caninos do grupo B1-B2, submetidos a exame.	52
Tabela 7 - Classificação da DMVM segundo o Consenso ACVIM de 2019. Adaptado de ACVIM Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs (Keene et al. 2019).	74
Tabela 8 - Guidelines para o Tratamento da DMVM segundo o Consenso ACVIM de 2019. Adaptado de ACVIM Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs (Keene et al. 2019).	74
Tabela 9 - Classificação de Freeman & Levine para a identificação dos sopros cardíacos consoante o grau de intensidade (Adaptado de (Freeman and Levine 1933)).	76
Tabela 10 - Lista de pacientes do grupo B1 _{SR} e, respetiva data de diagnóstico da doença e intervalo recomendado para a reavaliação.	76
Tabela 11 - Parâmetros ecocardiográficos medidos nos pacientes do grupo B1-B2 sujeitos a exame.	77

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência relativa (%) do tempo despendido, em horas, nas diferentes áreas clínicas no HVA (n=1017)	1
Gráfico 2 - Distribuição da amostra (n=71) pelo sexo.	44
Gráfico 3 - Distribuição da amostra populacional quanto à evolução da doença ao longo do tempo (N=71).	44
Gráfico 4 - Sinais Clínicos presentes ao longo da evolução dos animais B1-B1.	48
Gráfico 5 - Distribuição da amostra (n=15) de animais B1 - B1 quanto aos sinais clínicos apresentados.	48
Gráfico 6 - Sinais clínicos presentes ao diagnóstico da DMVM nos animais B1_{RS}.	49
Gráfico 7 - Motivo para a realização de um novo estudo ecocardiográfico nos animais B1-B1.	50
Gráfico 8 - Box-Plot com a distribuição das médias dos Parâmetros Ecocardiográficos nos estadios pré-clínicos (n_{B1-B2}) da DMVM.	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍGLAS

β - Recetores – Beta-recetores

%FE – Fração de Ejeção

%FS – Fração de Encurtamento (*Fractional Shortening*)

2D – Bidimensional

5HT – Serotonina (5-Hidroxitriptamina)

ACVIM – *American College of Veterinary Internal Medicine*

AD – Átrio Direito

AE – Átrio Esquerdo

AE:Ao – Rácio Átrio Esquerdo: Aorta

ALT – Alanina Aminotransferase

Ao – Aorta

ARM – Recetores Mineralocorticoides

AST – Aspartato Aminotransferase

AV – Atrioventriculares

aVIC - Células Intersticiais Valvulares Ativas/ Miofibroblastos Ativos

BESST – *Clinical efficacy of a benazepril and spironolactone combination in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease: The BENazepril Spironolactone Study* (Eficácia clínica de uma associação de Benazepril e Espironolactona em cães com Insuficiência Cardíaca Congestiva devido à Doença Mixomatosa da Válvula Mitral)

BID – "*Bis in Die*", a cada 12 horas

BNP – Péptido Natriurético do Tipo B

BUN – Ureia Azotada

C-BNP – Fragmento Biologicamente Ativo de BNP

CAMVs – Centros de Atendimento Médico Veterinário

CCVA – Centro de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário do Atlântico

CD – Cúspide Coronária Direita

CE – Cúspide Coronária Esquerda

CFA – Cromossoma Canino

CKCS – *Cavalier King Charles Spaniel*

CMD – Cardiomiopatia Dilatada

CRI – Taxa de Infusão Contínua

DDCVM – Doença Degenerativa Crónica da Válvula Mitral

DDVM – Doença Degenerativa da Válvula Mitral

DMVM – Doença Mixomatosa da Válvula Mitral
DP – Desvio – padrão
ECA - Enzima Conversora de Angiotensina
ECG – Eletrocardiograma
ECM – Matriz Extracelular
EEG – Exame de Estado Geral
ERK1/2 – Quinase Regulada por Sinal Extracelular
FC – Frequência Cardíaca
FR – Frequência Respiratória
FRR – Frequência Respiratória de Repouso
HP – Hipertensão Pulmonar
HVA – Hospital Veterinário do Atlântico
IC_{95%} - Intervalo de Confiança de 95%
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECAs - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IF_γ - Interferão Gama
IM – Intramuscular
IR – Intervalo de Referência
IV – Intravenosa
IVS – Septo Interventricular
LCR – Líquido Cefalorraquidiano
LDH – Lactato Desidrogenase
LVBA – Lavagem Broncoalveolar
LVd – Dimensão do Ventrículo Esquerdo, durante a diástole
LVIDd - Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole (*Left Ventricular Internal Diameter in Diastole*)
LVIDdN - Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole Normalizado para o Peso Corporal (*Normalized Left Ventricular Internal Diameter in Diastole*)
LVs – Dimensão do Ventrículo Esquerdo, durante a sístole
LVVd – Volume Diastólico do Ventrículo Esquerdo
LVVs – Volume Sistólico do Ventrículo Esquerdo
LVW – Parede Livre do Ventrículo Esquerdo
MIMV – Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
NC – Cúspides não Coronárias
NT-proANP – Porção N-terminal do Péptido Natriurético tipo A (Atrial)

NT-proBNP – Porção N-terminal do Péptido Natriurético tipo B (*Brain / Cerebral*)

O₂ - Oxigénio

PA – Pressão Arterial

PAM – Pressão Arterial Média

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PC – Peso Corporal

PDA – Persistência do Ducto Arterioso

PDE-3 – Inibidores da Fosfodiesterase 3

PDE-5 – Inibidores da Fosfodiesterase 5

PO – *Per Os*

Q1 – 1º Quartil (Percentil 25)

Q3 – 3º Quartil (Percentil 75)

qVIC – Células Intersticiais Valvulares Quiescentes

RM – Regurgitação Mitral

RT – Regurgitação Tricúspide

S2 – Segundo Som Cardíaco

S3 - Terceiro Som Cardíaco

SC – Subcutânea

SID – “*Semel in Die*”, a cada 24 horas

SNS – Sistema Nervoso Simpático

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SRD – Sem Raça Definida

TC – Tomografia Computorizada

TEA – Tromboembolismos Arteriais

Teich – Método de *Teicholz*, para cálculo da %FE

TGF- β - Fator de Transformação de Crescimento β

TGI – Trato Gastrointestinal

TID – “*Ter in Die*”, a cada 8 horas

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TRC – Tempo de Repleção Capilar

Vd - Ventrodorsal

VD – Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

VHS – *Vertebral Heart Score*

VIC – Células Intersticiais Valvulares

V_{max} – Velocidade Máxima

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Percentagem

Δ - Intervalo de tempo (em dias)

< - Inferior

> - Superior

\leq - Igual ou inferior

\geq - Igual ou superior

bpm – Batimentos por minuto

Cm - Centímetros

Kg – Quilograma

m/s – Metro por segundo

mmHg – Milímetro de mercúrio

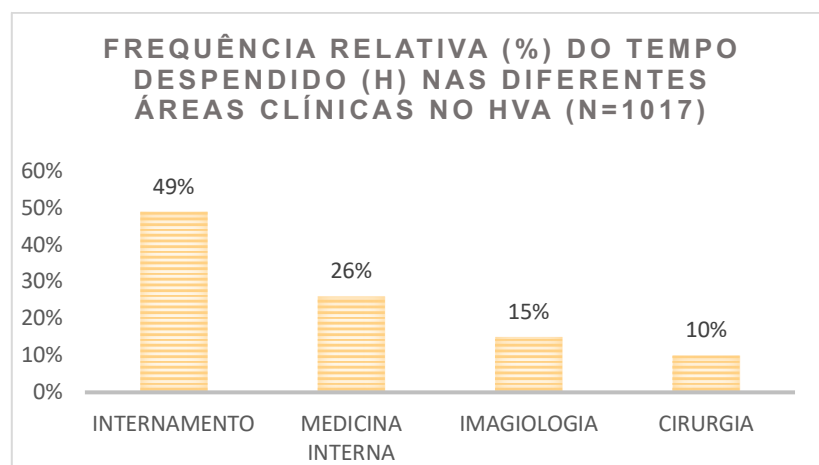
rpm – Respirações por minuto

CAPÍTULO 1 – RELATÓRIO DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Estágio Curricular no Hospital Veterinário do Atlântico

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) foi realizado no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA), em Maфра, sob a tutoria do Dr. Rúben Silva, com a duração de aproximadamente 6 meses (6 de Setembro de 2021 a 27 de Fevereiro de 2022), tendo sido contabilizadas um total de 1017 horas. Durante o período de estágio no HVA foram realizadas rotações entre diversas áreas (Gráfico 1), essencialmente, em internamento, medicina interna (apoio a consultas), imagiologia e cirurgia.

Gráfico 1 - Frequência relativa (%) do tempo despendido, em horas, nas diferentes áreas clínicas no HVA (n=1017)



O hospital concilia serviços de consulta de medicina preventiva, medicina interna, medicina reprodutiva, medicina holística – acupunctura -, cardiologia, oncologia, dermatologia, odontologia, oftalmologia, ortopedia, neurologia, endocrinologia, técnicas de mínima invasão e serviços de imagiologia (onde se inclui ecografia – abdominal, torácica, cardíaca -, radiografia, fluoroscopia e tomografia computadorizada - TC).

O HVA integra 6 consultórios, dois destinados à consulta de gatos, outros dois designados a cães, um consultório pertencente ao Centro de Reprodução e um último, e mais recente, para o Centro de Cardiologia do Hospital Veterinário do Atlântico. Dispõe também de uma área de laboratório onde existem dispositivos para realização de análises hematológicas, bioquímicas, endócrinas, testes rápidos de diagnóstico, urianálise (urina tipo II e urocultura), e microscópio, para observação de citologias – pele, conduto auditivo e vaginal. Possui uma zona de internamento, que está dividida numa área para cães, outra para gatos e um local de internamento especializado para doenças infectocontagiosas. Existem ainda 2 blocos operatórios devidamente equipados para a realização de cirurgias de tecidos moles, ortopédicas, neurológicas e técnicas de mínima invasão.

No internamento geral, existe uma zona destinada a tratamento e preparação dos animais, na qual a estagiária teve a oportunidade de realizar diversos procedimentos como a colocação de cateteres, recolha de amostras biológicas para análise, realização de pensos simples, algaliações, limpeza e assepsia de lesões, entre outras intervenções. Teve também a oportunidade de, durante os turnos, quer diurnos quer noturnos, garantir os cuidados básicos e de bem-estar dos animais internados, como limpeza e desinfecção das boxes e aprovisionamento de água e alimento perante as necessidades individuais, realizar os seus exames físicos e respetivas monitorizações ao longo do dia, preparação e administração de medicações e fluidoterapia e auxílio em exames complementares de diagnóstico. Outras funções ainda desempenhadas pela estagiária foram a realização, de forma autónoma, das altas médicas para subsequente discussão com o Médico Veterinário responsável pelo internamento, e por vezes a sua explicação aos detentores, e a participação na discussão dos casos clínicos dos animais hospitalizados e respetivos planos de diagnóstico e terapêutica estabelecida.

No serviço de medicina interna, e apoio a consultas das restantes especialidades, foi dada a oportunidade à estagiária de realizar a anamnese e o exame clínico do animal, bem como auxiliar na realização de exames complementares, administrar vacinas e/ou medicações, colheita de sangue e restantes procedimentos necessários de forma a fazer o seguimento do caso. No âmbito do centro de reprodução do HVA, foi dada possibilidade à estagiária de assistir e auxiliar em inseminações artificiais e na recolha de sémen. Sendo o HVA um hospital com funcionamento durante 24 horas, foi possível à estagiária observar e participar ativamente no manuseio de algumas urgências, tais como, intoxicações – por exposição a fumo ou a químicos - fraturas expostas, hérnias diafragmáticas por trauma, atropelamentos, torções gástricas, golpes de calor, ataques por outros animais, entre outros.

No serviço de imagiologia, a estagiária realizou radiografias a diferentes zonas quer em ato de consulta, quer para controlo de animais internados, bem como radiografias ortopédicas, tendo adquirido competências como o posicionamento correto dos animais, a escolha das constantes radiográficas e projeções e a interpretação das imagens obtidas. Auxiliou na contenção de animais para ecografia, enquanto observava e discutia os achados visualizados durante o exame, teve ainda a oportunidade de pôr em prática algumas técnicas ecográficas e realizar alguns procedimentos mais simples como cistocenteses. Durante os procedimentos de diagnóstico mais avançados como a TC, a estagiária ajudou na preparação do animal para o exame, no posicionamento correto e posterior visualização e discussão do exame. Aquando da realização de mielografia, recolha de líquido cefalorraquidiano (LCR) ou punção de alguma massa e/ou órgão, a estagiária também observou atentamente o procedimento e quando necessário, preparou as amostras e a devida requisição, para posterior envio para análise em laboratório externo.

Nas rotações em cirurgia, a estagiária assistiu a consultas pré-cirúrgicas, auxiliou na realização das análises necessárias, na preparação dos animais para cirurgia, na colocação de cateter venoso, na administração da pré-medicação, na colocação do tubo endotraqueal, tricotomia da zona cirúrgica, na lavagem, desinfecção e preparação do campo cirúrgico e posicionamento do animal na mesa cirúrgica. Participou em cirurgias de tecidos moles como ovariohisterectomia de gatas e cadelas por laparotomia, cesarianas, cirurgias de resolução de torção gástrica, hérnias inguinais, mastectomias, enterotomias e enterectomias, exérese de neofomações cutâneas, cistotomias e entre outras. Durante as cesarianas, muitas vezes a estagiária ficava responsável pela reanimação dos neonatos. Teve também a oportunidade de assistir, na vertente de odontologia, a destartarizações e extrações dentárias, bem como a realização de raio-X intraorais. A estagiária teve a oportunidade de realizar orquiectomias a gatos de forma autónoma, sob a vigilância do Médico Veterinário cirurgião. Devido à complexidade de alguns procedimentos cirúrgicos, a estagiária assistiu ainda a procedimentos como resolução de persistência de ducto arterioso (PDA) e colocação de cateteres venosos centrais. Após o término da cirurgia, a estagiária garantia a extubação e certificava-se que o recobro do animal era feito em segurança.

CAPÍTULO 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doença Mixomatosa da Válvula Mitral

A doença degenerativa da válvula mitral (DDVM), também denominada como endocardiose, doença mixomatosa da válvula mitral (DMVM), fibrose valvular crônica, entre outras, é caracterizada por apresentar uma progressão lenta da degeneração da válvula mitral com subsequente regurgitação (RM), determinando a remodelação cardíaca. Na DDVM ocorre um aumento gradual do volume crônico no lado esquerdo do coração, podendo resultar num aumento clinicamente detetável do coração deste mesmo lado e, no posterior desenvolvimento de sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), ou seja, congestão venosa e edema pulmonar (Boswood et al. 2016a).

Embora a DMVM afete principalmente a válvula mitral, qualquer uma das quatro válvulas intracardíacas pode ser afetada, contudo as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) raramente desenvolvem alterações significativas. Assim, a válvula mitral é a mais frequentemente afetada quer em frequência, quer no grau de intensidade, mas em muitos cães ocorrem também lesões da válvula tricúspide, sendo a ocorrência de lesões isoladas desta válvula muito pouco comuns (Nelson and Couto 2019). De acordo com o estudo de Munich (1935), as lesões envolviam somente a válvula mitral (27%) ou a combinação desta com a válvula tricúspide (54%). No entanto, Buchanan (1977) reportou o envolvimento da válvula mitral isoladamente (62%), em comparação com a combinação das duas válvulas atrioventriculares (32,5%) ou a lesão da válvula tricúspide exclusivamente (1,3%).

As primeiras descrições da doença datam do final do século XIX, tendo sido realizados ensaios com válvulas cardíacas caninas (Jarcho 1975). Whitney (1967) classificou as lesões típicas da doença em 4 tipos, que variavam desde um pequeno espessamento nodular das cúspides da válvula mitral, sem envolvimento das cordas tendíneas (tipos 1 e 2), até a um espessamento mais severo e abalonamento das cúspides da válvula (tipo 3), com espessamento das cordas tendíneas, e rutura ocasional das mesmas (tipo 4). As lesões eram semelhantes às apresentadas em humanos com degeneração mucóide, outra denominação possível para a DMVM (Borgarelli and Buchanan 2012).

A DMVM geralmente progride ao longo de vários anos, e a morbidade está diretamente relacionada com o grau de insuficiência valvular e conseqüentemente com a sobrecarga de volume para o coração. O grau de insuficiência valvular é influenciado pelo grau de alteração estrutural dos folhetos valvulares, pela integridade das cordas tendíneas, pela contratilidade miocárdica e pela dilatação das câmaras cardíacas. A dilatação das câmaras cardíacas e do *annulus* valvular reduz a coaptação entre os folhetos, agravando assim a regurgitação valvular (Pinkos and Stauthammer 2021).

Quase todos os cães de raça pequena-média acabam por, em algum momento da vida, desenvolver sinais de algum grau de degenerescência valvular (Whitney 1974). Os animais afetados não demonstram qualquer alteração à nascença, pois é uma doença de evolução lenta, durante a vida do animal (Ettinger et al. 2017). Aproximadamente 10% dos cães de raças pequenas entre os 5 e os 8 anos, 20 a 25% dos cães com idades compreendidas entre os 9 e os 12 anos e 30 a 35% dos cães com mais de 13 anos, apresentam sopros cardíacos audíveis procedentes da DMVM (Brownlie et al. c2022). Esta doença é aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos do que em fêmeas (Pinkos and Stauthammer 2021). Os cães machos tendem a ser afetados mais grave e precocemente do que as fêmeas, e com maior incidência de complicações. Nos animais de raça Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), o início da doença é mais precoce do que nos restantes animais (Brownlie et al. c2022).

A DMVM é reconhecida em cães há mais de um século, todavia os estudos de anatomia patológica e clínicos realizados até à data, ainda não deram a conhecer a etiologia concreta da doença ou a justificação para ser cerca de 10 vezes mais prevalente no cão do que no homem. Conta-se que, com o progredir dos estudos realizados e o uso das recentes técnicas disponíveis (biologia molecular, microscopia eletrónica, imunohistoquímica e biomarcadores) haja finalmente uma nova visão da doença, e sejam dadas respostas que possam conduzir a formas de prevenir ou retardar a progressão da doença em cães, bem como no homem (Borgarelli and Buchanan 2012).

Por ser um tema que incita uma grande curiosidade à estudante, e por existirem algumas falhas no conhecimento na área de cardiologia veterinária, foi desenvolvido o presente estudo.

2.1 Etiologia e Fisiopatologia

Embora os aspetos clínicos da doença estejam bem estabelecidos, quer a etiologia, quer a fisiopatologia da DMVM ainda não estão totalmente definidas, mas há muito que se suspeita que a hereditariedade desempenha um papel importante, devido à forte associação da prevalência desta doença, a determinadas raças de pequeno e médio porte. Estudos realizados em cães de raça CKCS (Lewis et al. 2011) e de Dachshunds (Olsen et al. 1999), fornecem evidências de que fatores genéticos desempenham um papel importante na etiologia desta doença. A pesquisa genómica da DMVM ilustra a dificuldade que existe em identificar componentes hereditários de características complexas, e embora a herdabilidade em certas raças seja claramente visível, o culminar do estudo genético evidência que, a doença é definida sob um modo de herança poligénica (O'Brien et al. 2021).

Os CKCS são uma raça que é implicitamente afetada pela DMVM, sendo assim fortes candidatos para a realização de estudos genéticos. Nesta raça foi identificada uma forte associação entre a presença da doença nestes animais e a presença de marcadores nos loci

CFA (cromossoma canino)¹³ e CFA14 (O'Brien et al. 2021), associados a um início precoce da doença (Madsen et al. 2011). O principal papel desempenhado pelos fatores genéticos implica que, outros fatores como o nível de exercício, o grau de obesidade e/ou a dieta, tenham menor influência no desenvolvimento e progressão da doença (Ettinger et al. 2017). Num outro estudo, realizado em Whippets, que avaliou a natureza progressiva e a prevalência da doença relacionada com a idade dos animais, através da utilização de um fenótipo quantitativo, identificou-se a presença de loci associados à DMVM em CFA2 e CFA15 (O'Brien et al. 2021).

A aparência macroscópica da degenerescência mixomatosa das válvulas cardíacas, depende do estadio da doença em que o animal se encontre, e os achados macroscópicos em casos de doença degenerativa ligeira, podem muitas vezes ser negligenciados, se não investigados minuciosamente. As principais alterações começam por aparecer na área de aposição dos folhetos da válvula e geralmente são mais pronunciadas nas zonas onde as cordas tendíneas se inserem. Os bordos livres dos folhetos, que normalmente têm uma aparência fina, de cor translúcida e consistência macia, tornam-se espessados e irregulares, com formações arredondadas na direção do átrio esquerdo (AE) (Han et al. 2013). As próprias cordas tendíneas também podem ser afetadas pelas alterações desencadeadas pela doença (Corcoran et al. 2004).

Com a progressão da DMVM, o abaulamento dos folhetos exacerba-se e as lesões espalham-se para outras porções de tecido valvular. Nos estadios mais avançados da doença, a fibrose pode causar espessamento e contração acentuada dos folhetos e cordas tendíneas, que podem chegar a rutar. Ao nível dos átrios, na direção de saída do fluxo regurgitante da mitral, devido ao fluxo “em jato”, podem ser observadas lesões endocárdicas (fibrose) ou até mesmo rutura total do átrio (Buchanan 1972).

A matriz extracelular (ECM) é uma rede macromolecular de proteínas envolvidas na integridade estrutural e funcional de tecidos e órgãos, incluindo as válvulas e o músculo miocárdico. A ECM valvular é acelular, sendo composta por colagénio, proteoglicanos/glicosaminoglicanos, elastina, fibronectina, lamininas e várias outras glicoproteínas. Além de ter um papel fundamental a nível estrutural, a ECM pode influenciar outros processos fisiológicos, incluindo o crescimento, a diferenciação e a hemostasia (O'Brien et al. 2021). Estudos imunohistoquímicos em casos de DMVM canina ligeira, evidenciaram uma membrana basal irregularmente fragmentada (Aupperle and Disatian 2012). A progressão da DMVM, em termos celulares, é então caracterizada por uma expansão da matriz extracelular com proteoglicanos e glicosaminoglicanos na camada esponjosa, e alterações das células intersticiais valvulares (VIC), fibrose, degradação do endotélio e perda da camada fibrosa, por enfraquecimento e destruição das fibras de colagénio e elastina (Rothrock and Rishniw 2019), fazendo com que as válvulas afetadas percam a sua integridade

estrutural e orientação necessária para que consigam suportar as diferenças de pressão entre as diferentes câmaras cardíacas (Corcoran 2020). O estudo de Hadian et al. (2010) mostrou uma redução de 10% no colagénio total e uma redução de 20% no conteúdo fibrilar de colagénio nas lesões mixomatosas das válvulas cardíacas caninas afetadas pela doença. O dano ao nível do endotélio, que é mais evidente junto aos bordos livres dos folhetos valvulares, pode causar perda local de células endoteliais, expondo as membranas basais subjacentes ou a matriz subendotelial. Tanto a fibrose miocárdica, como a arteriosclerose intramiocárdica, especialmente nos músculos papilares, estão descritos em cães com estádios avançados da DMVM (Falk et al. 2006).

Embora os mecanismos que fundamentam a degeneração valvular sejam pouco compreendidos, existem evidências crescentes de que a ativação das VIC quiescentes e das células endoteliais valvulares, em miofibroblastos ativos (aVIC), desempenha um papel importante na desorganização da matriz extracelular (O'Brien et al. 2021), levando à deformação dos folhetos valvulares, com coaptação ineficaz e posterior regurgitação para o átrio esquerdo (Rothrock and Rishniw 2019). Os miofibroblastos ativados regulam a sua atividade através de uma combinação de apoptose e/ou senescência, evitando assim a cicatrização hipertrófica, contudo existem evidências de persistência de aVIC em válvulas caninas com DMVM (Corcoran 2020). Na DMVM canina, não existe evidência de infiltração de células inflamatórias nos tecidos afetados, mas ocorrem pequenas alterações no número de macrófagos e mastócitos presentes (Corcoran 2020).

No caso da DMVM, que pode impactar de forma negativa a longevidade e bem-estar dos cães, faz sentido alterar o foco da pesquisa genética através do reconhecimento das causas genéticas que provocam a doença, para a identificação dos fatores genéticos que influenciam a velocidade de progressão ou gravidade da doença (O'Brien et al. 2021). O uso de métodos reprodutíveis e padronizados, como a medição do rácio AE (átrio esquerdo):Ao (aorta) e o LVIDdN (diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole *normalizado* para o peso corporal), são fundamentais na fenotipagem da doença. A desregulação da remodelação da matriz extracelular, pela via de sinalização TGF- β (fator de transformação de crescimento beta), e serotonina, acompanhado pela ativação das VIC, continua a ser o principal pressuposto para o desenvolvimento e progressão da DMVM, embora não esteja totalmente definida uma causa genética subjacente para esta característica (O'Brien et al. 2021). Algumas das evidências mais recentes propõem que a remodelação excêntrica da matriz celular ao nível do músculo miocárdico é consequência de alterações na sinalização TGF- β , que predomina sob outras vias, como a TNF (fator de necrose tumoral) e o IF γ (interferão gama), independentemente do estadio da doença (O'Brien et al. 2021). O TGF- β permite a transição das qVIC (células intersticiais valvulares quiescentes) para aVIC, levando à remodelação tecidual da matriz, e estas, se expostas a inibidores de TGF- β RI quinase ou a

anticorpos pan-anti-TGF- β , são convertidos para o fenótipo fisiológico (Corcoran 2020). Por outro lado, são necessários níveis muito altos de 5HT (serotonina) ou de agonistas da 5HT, em circulação, para que a patologia valvular se desenvolva. Apesar disso, vários estudos clínicos identificaram alterações na função serotoninérgica e plaquetária em cães com a doença, sugerindo uma possível contribuição para a patogênese da mesma. No transcriptoma da DMVM do cão, há um aumento da expressão dos genes do receptor 5HT, a qual aumenta à medida que a doença progride. A expressão do gene do receptor 5HT é altamente controlada pelo TGF- β . A 5HT não demonstrou induzir a ativação de VIC, contudo o bloqueio de 5HT tem efeitos limitados na transição de aVICs para um fenótipo quiescente. Embora a 5HT possa afetar as vias de sinalização a jusante que estão implicadas na DMVM, como ERK1/2 (quinase regulada por sinal extracelular), os dados também podem sugerir que as alterações nas vias serotoninérgicas são uma consequência, e não uma causa da doença (Corcoran 2020).

À medida que a DMVM se exacerba, os folhetos valvulares degeneram, resultando num agravamento da regurgitação mitral. Com o agravamento da regurgitação valvular, o débito cardíaco diminui, estimulando assim uma variedade de mecanismos compensatórios. Esses mecanismos compensatórios alteram o volume sanguíneo, de forma a garantir que as necessidades circulatórias do organismo sejam atendidas, principalmente por um aumento na pré-carga (relação de Frank-Starling) (Hägström et al. 2004; Pinkos and Stauthammer 2021). A redução do débito cardíaco desencadeia a ativação de várias vias compensatórias neuro-hormonais, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS). A ativação do sistema nervoso simpático leva ao aumento da frequência cardíaca (FC) e da contratilidade miocárdica, de forma a melhorar o débito cardíaco a curto prazo (Rothrock and Rishniw 2019). Com a diminuição da pressão arterial (PA) sistêmica, e consequentemente a redução na perfusão renal, ocorre a liberação de renina pela mácula densa, o que resulta na produção, a jusante, de angiotensina II, pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), e da aldosterona. A angiotensina II e a aldosterona agem de forma a conservar o sódio e a água, com o objetivo de expandir o volume plasmático. Dessa forma, o débito cardíaco é mantido e há um aumento do volume sistólico cardíaco e, ao longo do tempo, do tamanho das câmaras cardíacas (Oyama 2012). As alterações compensatórias, no tamanho das câmaras cardíacas quer atrial quer ventricular, e no volume sanguíneo, podem permitir que os pacientes permaneçam assintomáticos por vários anos, e alguns pacientes nunca apresentem sinais clínicos de ICC, apesar das válvulas estarem gravemente afetadas. No entanto, quando os mecanismos compensatórios deixam de ser eficazes a longo prazo, sobrevém um aumento da pré-carga com posterior congestão, por aumento das pressões venosas atrial e pulmonar e desenvolvimento de edema pulmonar, aumento do consumo de O₂ (oxigênio) pelo miocárdio, com aumento da frequência cardíaca,

origem de danos no músculo cardíaco e promoção de arritmias (Pinkos and Stauthammer 2021), complicações estas que comprometem ainda mais a função de bombeamento do coração, o que aumenta a pressão venosa pulmonar e precipita a ICC grave (Rothrock and Rishniw 2019).

Em casos de DMVM com RM ligeira, o ventrículo e o átrio esquerdo sofrem processos de remodelação, mais propriamente, de dilatação e hipertrofia excêntrica, com o propósito de acomodar o volume sanguíneo ligeiramente aumentado face à pequena fração regurgitante adicionada ao volume sistólico total, mantendo-se a pressão diastólica inalterada. Com volumes regurgitantes muito pequenos, o aumento do tamanho ventricular e atrial pode ser clinicamente indetetável. Vários estudos mostram que cães com RM clinicamente ligeira, apresentam frações regurgitantes inferiores a 50% (Rothrock and Rishniw 2019), podendo ser considerada fisiológica, e é observada em cerca de 10% dos cães saudáveis (Boon 2011).

Por outro lado, em casos de RM moderada, ocorre um aumento no volume sistólico total devido à maior fração regurgitante e aumentos concomitantes no volume diastólico ventricular e atrial. A hipertrofia excêntrica é o principal mecanismo compensatório da regurgitação mitral crônica, em que a ativação do SRAA, resulta num aumento do retorno sanguíneo ao ventrículo esquerdo (VE), por concomitante constrição das veias pulmonares e aumento da volémia. O aumento do volume regurgitante provoca o estiramento do miocárdio, levando à produção de novos sarcómeros, com hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, o que permite um aumento do volume de ejeção, e compensa o sangue regurgitado através da válvula mitral. A dilatação e hipertrofia excêntrica, do átrio esquerdo ocorrem similarmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo para o átrio, através do fluxo regurgitante (Rothrock and Rishniw 2019). Os cães com RM grave apresentam frações regurgitantes superiores a 75%, e o volume sistólico apresenta-se normal ou ligeiramente diminuído, e se a FC se encontrar aumentada, o débito cardíaco permanece próximo ao fisiológico. Por outro lado, as pressões diastólicas quer do átrio, quer do ventrículo esquerdo, estão aumentadas uma vez que a hipertrofia excêntrica alcança o seu máximo neste estadio da doença (Rothrock and Rishniw 2019).

2.2 Fatores de Risco

A DMVM está relatada como sendo a doença cardiovascular mais comum em cães. Está descrito que 10% dos cães têm a doença cardíaca diagnosticada, e que 75% desses casos, são devidos a DMVM (Keene et al. 2019). Na população canina existem inúmeros fatores que aumentam a incidência/diagnóstico desta doença, quer seja a raça, o sexo, a idade, o peso corporal (PC) ou até mesmo o facto de os animais possuírem um seguro de saúde (Mattin et al. 2015).

A doença afeta principalmente cães de raças pequenas (peso < 20kg) e machos, embora os de maior porte e as fêmeas, não estejam totalmente excluídos. Os cães de raças

grandes que estejam diagnosticados com DMVM, têm tipicamente uma progressão da doença mais acentuada do que os cães de raças pequenas (Rothrock and Rishniw 2019). Existem raças com uma maior incidência, e por isso predisposição, como é o caso dos CKCS, Dachshunds, Poodles, Shih Tzus, Border Collies (Thrusfield et al. 1985; Mattin et al. 2015), Yorkshire Terriers (Ettinger et al. 2017), Whippets e Chihuahuas (Pinkos and Stauthammer 2021). A prevalência de DMVM em cães, em idade geriátrica, e que pertençam a uma das raças anteriormente referidas, aproxima-se dos 100% (Mattin et al. 2015), sendo a mortalidade por etiologia cardíaca, o culminar mais comum (Egenvall et al. 2006). Os cães da raça CKCS têm uma probabilidade 40 vezes superior de desenvolverem DMVM e 20 vezes inferior de serem portadores de um sopro cardíaco audível, em comparação com um cão de raça indeterminada (Mattin et al. 2015). Os animais de raças como Labrador Retriever, Pastor Alemão e West Highland White Terrier têm menor predisposição para o desenvolvimento da doença, em comparação com animais cruzados (Mattin et al. 2015), tal como uma menor incidência de sopros cardíacos, juntamente com outras raças como Rotweillers, Stafordshire Bull Terrier, Golden Retriever e Border Terrier (Mattin et al. 2015).

Num estudo concluído em 2015 (Mattin et al. 2015), em vários CAMVs (centros de atendimento médico veterinário) em Inglaterra, observou-se que a idade média, aquando do diagnóstico da DMVM, ou da presença de um sopro cardíaco, foi de 9,5 anos. e que cerca de 85% dos animais com DMVM irão apresentar sinais clínicos até perfazerem 13 anos (Pinkos and Stauthammer 2021). Assim, houve uma associação positiva entre o incremento da idade dos animais e o diagnóstico da doença (Mattin et al. 2015). Este estudo refere também, que cães com peso igual ou superior a 20 kg, têm aproximadamente, cerca de metade da probabilidade de desenvolverem DMVM (Mattin et al. 2015). Está também descrito que existe uma interação entre a idade, o peso e o diagnóstico de sopros cardíacos, sendo que animais mais jovens (< 4 anos) e com peso superior a 20kg, têm maior probabilidade de possuírem um sopro audível, em comparação com animais jovens e com pesos inferiores. Por outro lado, animais mais velhos (> 7 anos) e com peso inferior a 20 kg, têm também uma probabilidade superior de possuírem um sopro, em comparação com animais mais velhos e mais pesados (Mattin et al. 2015).

Os animais que possuem seguro de saúde apresentaram um acréscimo de cerca de três vezes na prevalência do diagnóstico da DMVM (Mattin et al. 2015). Observaram-se também aumentos significativos no diagnóstico de sopros cardíacos, sendo então sugestivo de que animais que possuam seguros, acabam por realizar *check-ups* mais comumente e assim, executar exames e procedimentos que permitem um diagnóstico mais precoce (Mattin et al. 2015).

A perceção dos fatores de risco é de extrema importância, já que permitem quer ao médico veterinário, quer aos detentores, estarem atentos a possíveis sinais clínicos, e na

escolha de determinados meios de diagnóstico para a deteção mais precoce possível da doença (Mattin et al. 2015) e posterior tratamento.

2.3 Apresentação Clínica: Anamnese e Sinais Clínicos

Os animais que tenham predisposição ou se apresentem nos estadios iniciais de doença degenerativa da válvula mitral, reconhecidos pelo ACVIM, nos estadios A e B, respetivamente, não estão normalmente associados à manifestação de sinais clínicos (Figura 1), podendo apresentar, no entanto, sopros à auscultação cardíaca, e por vezes intolerância ao exercício. Embora a tosse não seja uma alteração específica da presença de doença cardíaca, é muitas vezes evidente na DMVM, sendo importante a sua avaliação e a perceção da etiologia. Os animais que apresentam compressão do brônquio principal esquerdo devido ao aumento do AE, com ou sem a presença de congestão e edema pulmonar, manifestam episódios de tosse em variadas alturas do dia, nomeadamente durante a realização de exercício ou situações de excitação (Ettinger et al. 2017). Os pacientes com DMVM, apresentam muitas vezes, e de forma concomitante, doença traqueal ou brônquica, e como tal, a tosse de etiologia não cardíaca, também pode estar presente (Rothrock and Rishniw 2019).

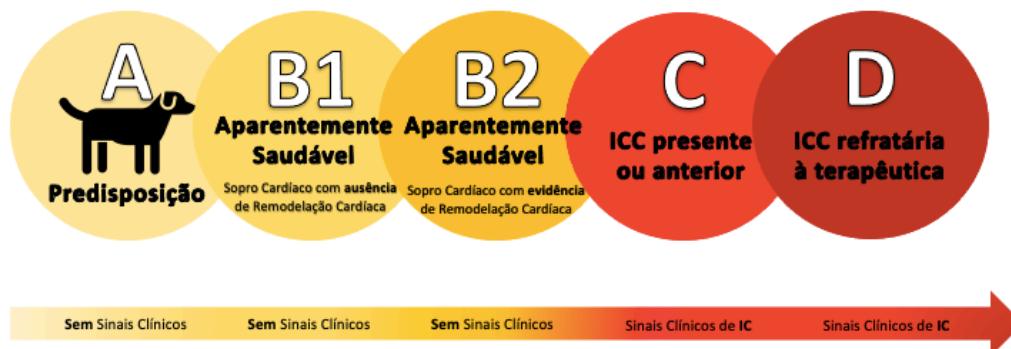


Figura 1 - Estadiamento da DMVM pelas recomendações ACVIM 2019 (Adaptado de Purina Institute – Advancing Science for Pet Health. Cardiac Conditions. Acedido a 20 de Julho de 2022. <https://www.purinainstitute.com/science-of-nutrition/transforming-heart-health/cardiac-conditions>)

Numa fase mais avançada da doença, onde já estamos perante ICC, ou seja, nos estadios ACVIM C e D, a sintomatologia sobrevém e pode agravar-se de forma bastante rápida, no espaço de alguns dias a semanas (Figura 1). Aliado ao facto de os sinais clínicos serem bastante vagos e não específicos para ICC, um dos principais desafios ao nível do diagnóstico, aquando da entrada de um animal a descompensar, acaba por ser a perceção de a DMVM ser a causadora desses sinais ou não. Quando existe congestão e edema pulmonar, ocorrem episódios de taquipneia e dispneia levando muitas vezes os animais a demonstrarem comportamentos de ansiedade, presença de ruídos respiratórios (*wheezes*), e

pela incapacidade de se acomodarem em decúbito lateral, preferindo um decúbito esternal onde não ocorre comprometimento respiratório por compressão.

Muitos detentores referem ainda que ocorrem episódios de síncope, episódios estes que na sua maioria, são de carácter semelhante aos de origem vasovagal, ou associados a taquiarritmia supraventricular (Luis Fuentes et al. 2010; Ettinger et al. 2017). Rasmussen et al. (2014) referiram que, em cães com DMVM avançada, a história de síncope não estava associada a uma maior ocorrência de arritmias, mas sim à diminuição da ocorrência de arritmias sinusais, com diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), diminuição da atividade parassimpática e aumento da modulação simpática da FC. Podem ainda ser uma causa de síncope, episódios paroxísticos de tosse ou exercício, devido ao aumento súbito de pressão intratorácica, e na presença de hipertensão pulmonar (HP) concomitante (Borgarelli et al. 2008). A frequência destes eventos pode variar de um em vários meses, a vários episódios por dia. Outros sinais clínicos que refletem ICC esquerda podem ser letargia, anorexia/hiporexia, intolerância ao exercício, depressão respiratória e adoção de uma postura ortopneica (Rothrock and Rishniw 2019).

2.4 Diagnóstico

2.4.1 Exame de Estado Geral (EEG)

A doença degenerativa das válvulas AV (atrioventriculares) pode permanecer silenciosa durante anos e alguns animais podem nunca chegar a desenvolver sinais de insuficiência cardíaca. Por haver a possibilidade de haver sinais clínicos presentes, que podem ou não, ser observados no momento da consulta, é muito importante obter uma boa anamnese, e assim, percebermos se existe a presença de sinais clínicos que podem não estar a ser demonstrados naquele momento pelos animais, sinais esses referidos no ponto anterior (Nelson and Couto 2019).

Ao exame físico em consulta, muitas vezes não se observam alterações físicas que demonstrem que o animal tem algum tipo de disfunção cardíaca. Contudo a excitação ou stress podem dar origem a sinais como tosse ou taquipneia (Nelson and Couto 2019).

Aquando da auscultação cardiopulmonar, é comum ouvir-se um sopro holossistólico, mais nítido (ponto de intensidade máxima) na região do ápice cardíaco esquerdo (entre o 4º e o 6º espaço intercostal), sopro este que pode irradiar em todas as direções (Ettinger et al. 2017) e pode ser auscultado nos pacientes no estadio ACVIM B1, B2, C e D (Rothrock and Rishniw 2019). Quando a RM está ainda num estadio inicial, pode ser inaudível ou ocasionar, um sopro apenas na fase inicial da sístole (protossistólico), sendo a sua percepção difícil. Frequentemente, após circunstâncias de exercício ou excitação, a audição de um sopro discreto é intensificada, e muitas vezes, sopros mais intensos estão associados a um estadio mais avançado da doença, no entanto, o contrário não se verifica, isto é, animais num estadio

com insuficiência cardíaca grave já presente, onde há regurgitação massiva, o sopro pode ser suave ou mesmo inaudível. Em muitos casos mais avançados ou em falência miocárdica, é possível ouvir-se um som de galope S3 (terceiro som cardíaco) - som protodiastólico - ao nível do ápice cardíaco esquerdo. A palpação precordial de um sopro, acompanha sopros de alto grau de intensidade (grau V – VI/VI) (Ljungvall et al. 2014), característicos dos estadios ACVIM C e D (Rothrock and Rishniw 2019).

Os sons pulmonares podem apresentar-se normais ou com ligeiras alterações, uma vez que à medida que é intensificado o edema pulmonar, há uma acentuação dos ruídos respiratórios e crepitações, no final da inspiração (principalmente nos lobos pulmonares ventrais) (Nelson and Couto 2019). Os estertores pulmonares/roncos, geralmente não estão presentes em animais com ICC ligeira (Rothrock and Rishniw 2019). Já quando estamos perante uma situação de edema pulmonar fulminante, detetamos crepitações e síbilos generalizados, tanto na fase inspiratória como na expiratória. Em situações mais arrastadas de DMVM, aparecem muitas vezes sons pulmonares que não têm necessariamente origem na ICC proveniente da doença cardíaca, mas sim de doenças respiratórias concomitantes (Nelson and Couto 2019). Assim, pacientes com frequências cardíacas < 120 batimentos por minuto (bpm) e/ou que apresentem uma arritmia sinusal respiratória, apresentam uma probabilidade praticamente nula de apresentar um quadro de agudização de ICC. Da mesma forma, cães que, em ato de consulta, apresentam frequências respiratórias < 30 respirações por minuto (rpm) têm também uma probabilidade praticamente nula para apresentarem este quadro da doença (Rothrock and Rishniw 2019).

Outras variações observáveis, ao exame físico, que podem indicar ICC grave, são alterações ao nível da perfusão capilar periférica (TRC – tempo de repleção capilar - aumentado), alterações na força e sincronização do pulso, em cães com taquiarritmias, e exibição de mucosas de aspecto pálido ou cianótico (Rothrock and Rishniw 2019).

2.4.2 Alterações de Ritmo – Eletrocardiograma (ECG)

O eletrocardiograma (ECG) é um indicador pouco sensível que não nos permite fazer um diagnóstico de DMVM ou da existência de regurgitação mitral propriamente dita, tal como não é capaz de identificar situações de ICC, desempenhando o principal papel de documentar e classificar uma possível arritmia (Luis Fuentes et al. 2010) e, indiretamente evidenciar o aumento das câmaras cardíacas (Smith et al. 2016). A maioria das alterações visíveis em casos de DMVM são o resultado de uma exacerbação de um ECG fisiológico, podendo variar desde inalterado, a um traçado anómalo com alterações quer de ritmo, quer do número ou da configuração dos complexos. Com a evolução da doença, a presença de uma arritmia sinusal fisiológica vai-se perdendo, enquanto num estadio inicial, esta é preservada. Quando estamos perante um estadio onde já são visíveis sinais de ICC, é predominantemente visível uma taquicardia sinusal, ao invés da arritmia sinusal fisiológica (Crosara et al. 2010).

Nos casos de DMVM é comum surgirem, no ECG, complexos supraventriculares prematuros, embora seja um achado com pouca importância ao nível da hemodinâmica, na maioria dos cães com a doença. Podem também verificar-se alterações como fibrilhação atrial (indicativa de uma dilatação atrial muito marcada (Smith et al. 2016), sendo mais comum em cães de grande porte com DMVM do que em raças de pequeno-médio porte (Rothrock and Rishniw 2019)), taquicardia paroxística supraventricular (também um achado bastante comum na DMVM, (Smith et al. 2016)), dissociação atrioventricular, complexos ventriculares prematuros, que se desenvolvem normalmente em associação com dilatação ventricular esquerda e fibrose miocárdica, (Smith et al. 2016), ou taquicardia ventricular, são achados também presentes, e embora menos comuns, são indicativos de um pior prognóstico, tal como numa situação de rutura das cordas tendíneas ou enfarte do miocárdio (Luis Fuentes et al. 2010). Em animais com um aumento considerável do átrio esquerdo, observamos um prolongamento da onda P. Por outro lado, quando estamos perante o aumento significativo do ventrículo esquerdo (VE), temos um prolongamento do complexo QRS, um aumento da amplitude da onda R, um segmento S-T deprimido e a morfologia da onda T alterada, como resultado do aumento da massa muscular presente nesta câmara cardíaca (Fox et al. 1999).

Quando na DMVM, não temos apenas regurgitação da válvula mitral, mas estamos também perante regurgitação tricúspide (RT), associada à hipertensão pulmonar, o ECG pode apresentar alterações coincidentes com o aumento do AD, com uma onda P alta e mais duradoura (Fox et al. 1999), e aumento do ventrículo direito (VD), levando a um desvio à direita do eixo elétrico. No entanto, em casos severos de RT concomitante a HP secundária a DMVM, estes sinais podem não ser óbvios devido às principais alterações que ocorrem no lado esquerdo do coração (Ettinger et al. 2017).

2.4.3 Exames Complementares de Diagnóstico (ECD)

2.4.3.1 Análises Clínicas

As análises usualmente realizadas de forma rotineira, quer hematológicas quer bioquímicas, são úteis para detetar doenças concomitantes ou até mesmo observar consequências secundárias à DMVM, como seja, azotémia pré-renal, alterações no ionograma (balanços eletrolíticos) e/ou a presença de anemia, e posteriormente, atuar de forma a auxiliar nas decisões terapêuticas (Luis Fuentes et al. 2010).

De acordo com Patowary et al. (2022), a avaliação hematológica não revelou alterações significativas entre animais saudáveis e animais com DMVM, no entanto, em casos de insuficiência cardíaca grave está descrito um aumento significativo na presença de poiquilócitos (Kumiega et al. 2020). Durante o decorrer do estudo realizado por Patowary et al. (2022), foram apontadas alterações significativas em alguns dos parâmetros bioquímicos séricos, como é o caso do LDH (lactato desidrogenase), da BUN (ureia azotada), da

creatinina, da AST (aspartato aminotransferase), da ALT (alanina aminotransferase), da proteína sérica total, da albumina e do rácio albumina:globulina, entre animais com a doença versus animais saudáveis. Os níveis de proteína total e albumina manifestaram-se com valores abaixo do IR (intervalo de referência) em cães com ICC, e situações de hipoproteinémia e hipoalbuminémia em cães com DMVM, podem ser atribuídas à presença de disfunção hepática e aumento da perda de proteína através do TGI (trato gastrointestinal), devido à presença de edema intestinal e consequente má absorção, associada à perfusão sistémica diminuída, que ocorre em cães com insuficiência cardíaca (Patowary et al. 2022). Os valores correspondentes aos eletrólitos séricos (Na⁺, K⁺ e Cl⁻) nos animais com DMVM, permaneceram dentro do IR. O aumento considerável nos parâmetros de AST, creatinina e LDH, pode ser atribuído à hiperestimulação dos músculos cardíacos em casos de arritmias (Patowary et al. 2022).

Os biomarcadores cardíacos apresentam cada vez mais um valor expressivo no diagnóstico, na avaliação da progressão da doença e na resposta à terapêutica (Smith et al. 2016), dando informações sobre alterações ao nível do miocárdio, como necrose, danos celulares e stress hemodinâmico (Smith 2021). Os biomarcadores cardíacos mais utilizados, e consequentemente estudados, em medicina veterinária, são o NT-proBNP (fragmento N-terminal do péptido natriurético do tipo B) e a troponina I (Smith 2021).

As concentrações plasmáticas dos péptidos natriuréticos (NT-proANP - atrial e NT-proBNP - cerebral), muito importantes no diagnóstico e estadiamento da doença, permitem diferenciar animais que apresentem stress respiratório devido a ICC ou proveniente de outras etiologias (Luis Fuentes et al. 2010), como seja a presença de doenças do trato respiratório, apresentando uma sensibilidade e especificidade superiores a 80% (Smith et al. 2016). O BNP (péptido natriurético do tipo B), é libertado ao nível dos cardiomiócitos, em resposta ao estiramento excessivo das fibras musculares (Smith 2021), por aumento de pressão no interior do ventrículo, durante situações de sobrecarga de volume sanguíneo. O BNP ajuda na regulação da homeostase do volume intravascular e da pressão arterial sistémica, e neutraliza os efeitos do SRAA, que quando na presença de uma doença cardíaca se encontra hiperestimulado (Smith 2021). A prohormona (BNP) é fragmentada em 2 porções, o fragmento biologicamente ativo – C-terminal (C-BNP) – e o fragmento inativo (NT- proBNP). A fração C-BNP tem um tempo de semivida curto, cerca de 90 segundos, o que limita a sua utilização para o diagnóstico. Por outro lado, o fragmento NT-proBNP tem um tempo de semivida mais longo, aproximadamente 120 minutos, mantendo a sua elevada estabilidade durante o manuseamento da amostra, tornando-o o biomarcador ideal (Smith 2021). A concentração aumentada de BNP está associada à presença de doença cardíaca grave em cães, existindo uma diferença estatisticamente significativa em cães saudáveis versus em cães com DMVM (Smith et al. 2016).

Os cães que, em ato de consulta se apresentem com sintomatologia respiratória, pode constituir casos de diagnóstico bastante desafiador. A medição do biomarcador NT-proBNP pode auxiliar nesse mesmo diagnóstico, já que valores normais a baixos, na concentração de NT-proBNP, são indicativos de doença respiratória, mas pelo contrário valores elevados (>2,500 pmol/L) na concentração plasmática, estão associados à presença de doença cardíaca (Smith 2021). Está descrito que, a concentração de BNP pode ser utilizada como preditor de prognóstico, não estando apenas relacionada com a gravidade da doença, mas apontando também uma relação entre a mortalidade e a concentração elevada de NT-proBNP em cães com DMVM (Smith et al. 2016). Um estudo recente refere que, realizando a medição do biomarcador, em concomitante adoção de outros meios complementares de diagnóstico, pode ser utilizado um modelo preditivo que, identifica cães com elevada probabilidade de serem diagnosticados num estágio ACVIM B2 da DMVM (Smith 2021). Além disso, é de notar ainda que, uma diminuição da concentração plasmática dos valores de BNP, em associação com a correta terapêutica médica para DMVM, é preditiva de melhor prognóstico (Smith et al. 2016).

Embora seja particularmente útil no diagnóstico de doenças cardíacas em cães, a concentração plasmática de NT-proBNP deve ser usada concomitantemente com outros métodos de diagnóstico, como a ecocardiografia, a radiografia, o eletrocardiograma e a avaliação dos sinais clínicos (BattLab Team 2019), e nunca isoladamente, uma vez que aumentos da sua concentração plasmática não são específicos da doença, podendo observar-se falsos positivos, como acontece em determinadas raças, como Labradores Retrievers, Terra Nova e Greyhounds, ou em pacientes com doença renal, que apresentam valores fisiologicamente aumentados, não podendo estabelecer-se um diagnóstico, nem tomar decisões terapêuticas (Smith 2021).

A troponina I, proteína reguladora do miocárdio, libertada aquando de um dano ao nível dos cardiomiócitos, quando presente em concentrações plasmáticas aumentadas, reflete geralmente necrose do tecido cardíaco, e em conjunto com os valores de NT-proBNP aumentados, fornece informações adicionais acerca do prognóstico (Smith et al. 2016). Em casos de doença ligeira, os valores encontram-se dentro dos intervalos de referência (Oyama and Sisson 2004; Prošek et al. 2007). Já em casos de doença moderada a grave, os valores encontram-se acima do IR. No entanto, aumentos muito significativos dos valores plasmáticos são raros, e quando presentes, normalmente indicam situações de isquémia do miocárdio, miocardite ou enfarte (Oyama and Sisson 2004; Prošek et al. 2007).

2.4.3.2 Imagiologia

2.4.3.2.1 Raio – X

A importância do exame radiográfico passa pela avaliação das consequências ao nível da hemodinâmica, provocadas pela presença da DMVM e da regurgitação mitral, através da

observação de modificações estruturais a nível cardíaco – cardiomegália – e a presença ou não, de congestão e edema pulmonar (Luis Fuentes et al. 2010). Permite também excluir alguns diagnósticos que possam ter apresentação clínica semelhante à da doença cardíaca e os quais não são possíveis de distinguir sem o acesso a este exame.

Nos cães com DMVM as principais estruturas a serem examinadas são o átrio e o ventrículo esquerdo, o brônquio principal, e os vasos e parênquima pulmonar. É ainda importante notar que, em animais com doença ligeira (estadio ACVIM B1), não existem alterações visíveis ao raio-X, apresentando-se o coração normodimensionado, e sem variações ao nível dos vasos e parênquima pulmonar (Lord et al. 2010). À medida que aumenta a gravidade da regurgitação mitral (Figura 2), ocorre um alargamento progressivo do AE e posteriormente do VE (estadio ACVIM B2), geralmente ao longo de um período de vários anos (Nelson and Couto 2019).

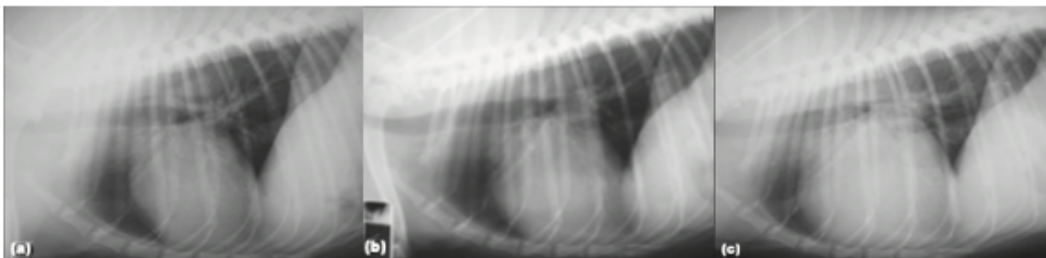


Figura 2 - Evolução temporal de uma radiografia torácica de um cão com DMVM (Adaptado de BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2010)

O aumento do átrio esquerdo é uma das remodelações cardíacas mais precoce e consistente a nível radiográfico em casos de DMVM (Lord et al. 2010). Com a progressão da doença, nota-se o aumento continuado quer do átrio, quer do ventrículo esquerdo, precedendo muitas vezes o desenvolvimento de edema pulmonar (Smith et al. 2016). Através do método VHS (*Vertebral Heart Score*), em que valores $> 11,5$ v (vértebras) são sugestivos de cardiomegália, embora este valor não seja totalmente absoluto, pelas grandes variações de tamanho que existem entre as diferentes raças de cães (Keene et al. 2019), observamos um aumento lento e generalizado das câmaras cardíacas, característico da fase inicial da progressão da DMVM, que com o passar do tempo, pode encaminhar ao estabelecimento de um estadio mais avançado, onde já existem sinais de ICC, transpondo uma progressão mais rápida da doença e subsequente morte do animal (Lord et al. 2010). É ainda importante referir que, a capacidade de uma radiografia torácica delimitar as câmaras cardíacas é reduzida, no entanto, o diagnóstico de edema pulmonar cardiogénico secundário à presença de doença, raramente pode ser suportado na ausência de sinais de aumento do átrio esquerdo, através deste meio de diagnóstico (Smith et al. 2016).

O átrio esquerdo ocupa fisiologicamente uma posição à esquerda e caudal em relação ao átrio direito (AD) e, numa projeção latero-lateral, ocupa radiograficamente a área dorsocaudal da silhueta cardíaca (Smith et al. 2016). Os sinais de remodelação cardíaca, isto é, o aumento das câmaras cardíacas do lado esquerdo, incluem uma elevação dorsal da porção caudal da traqueia e da carina, levando a que a primeira adote uma posição paralela à das vertebrae torácicas (Smith et al. 2016). Contudo, mais recentemente, têm sido desenvolvidos estudos que afirmam não haver uma relação linear entre o aumento do tamanho do AE e a elevação do terço posterior da traqueia, questionando a utilização deste método de diagnóstico de aumento do átrio esquerdo em cães com DMVM, existindo apenas diferenças estatisticamente significativas entre os estadios B1 e B2 e os estadios B1 e D (Cardoso 2022). Sobrevém um desvio dorsal e estreitamento do brônquio principal esquerdo e uma protuberância ao nível do AE, levando a que o bordo cardíaco correspondente a essa câmara apareça reto ou abaulado no sentido dorsocaudal (Ettinger et al. 2017). Numa projeção ventrodorsal (Vd), a dilatação do AE é assinalada na zona central e dorsal da silhueta cardíaca (Figura 3A) (Smith et al. 2016), apresentando-se como uma zona de radiopacidade de tecido mole (Ettinger et al. 2017). Por outro lado, a compressão do brônquio principal esquerdo observada pela ampliação do ângulo entre o corpo do átrio esquerdo e o brônquio (Luis Fuentes et al. 2010), que ao ser muito penetrado pela radiação, por sobreposição de tecidos, origina a afiguração de um sinal conhecido como “pernas de cowboy” (Figura 3B) (Thrall 2018). O bordo do ventrículo esquerdo, quando aumentado, aparece como uma estrutura abaulada e com um desvio do ápex cardíaco que tanto pode ocorrer para a direita como para a esquerda (Ettinger et al. 2017).

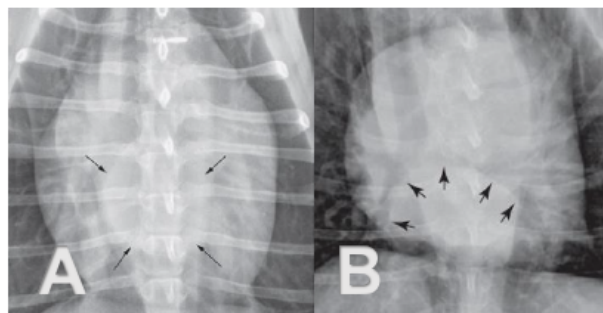


Figura 3 - (A) A dilatação do AE, numa projeção Vd, aparece como uma opacidade caudal à bifurcação traqueal, causando a separação do brônquio principal. (B) Separação do brônquio principal, evidenciando o sinal de “pernas de cowboy”, por aumento do AE, numa projeção Vd (Adaptado de Thrall DE. 2018. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. SEVENTH EDITION. St. Louis, Missouri: Elsevier

Ao longo da progressão da DMVM, devido à insuficiência cardíaca primeiramente esquerda, podem começar a surgir sinais de congestão e edema pulmonar (Smith et al. 2016). Estes sinais são tão mais perceptíveis, quanto maior for o grau de remodelação cardíaca,

indicando assim a presença de um estadió mais avançado da doença. No entanto, a dimensão aumentada do coração, está pouco interrelacionada com a presença e/ou gravidade da congestão e edema pulmonar (Smith et al. 2016).

As alterações ao nível vascular, como seja a dilatação dos vasos pulmonares, quando presente, é um indicador precoce de congestão pulmonar que, pode preceder a presença de edema pulmonar (Smith et al. 2016). Assim, o diâmetro das veias aumenta significativamente em comparação com o diâmetro das artérias correspondentes, e podem chegar a tornar-se tortuosas (Ettinger et al. 2017). A dilatação venosa, não é um achado consistente em cães com edema pulmonar, e em alguns animais, devido à presença de sinais de edema intersticial, os contornos venosos ficam desvanecidos, ficando menos evidente este aumento vascular (Ettinger et al. 2017).

O edema pulmonar cardiogénico é comumente detetado numa primeira instância ao nível da região peri-hilar e nas porções dorsais dos lobos pulmonares caudais, apresentando um padrão que varia entre intersticial a alveolar (Luis Fuentes et al. 2010), normalmente mais proeminente no lado direito (Smith et al. 2016). Embora o edema pulmonar cardiogénico em cães, tenha tipicamente um padrão hilar, dorsocaudal, e bilateralmente simétrico, é observada uma distribuição assimétrica em muitos dos cães com DMVM, podendo estar relacionado com a angulação do jato de regurgitação (Nelson and Couto 2019). No entanto, em situações agudas, tal como acontece com a rutura das cordas tendíneas, os lobos craniais também podem ser afetados (Ettinger et al. 2017), e as alterações ao nível da ampliação do AE são mínimas (Nelson and Couto 2019). Pelo contrário, em situações arrastadas, com um aumento gradual da RM, ocorre um aumento muito mais pronunciado da câmara cardíaca, sem a presença de sinais de ICC (Nelson and Couto 2019). Quando o fluido originário da presença de edema, penetra nos alvéolos, proporciona contraste com as estruturas cheias de ar, como os brônquios, resultando em broncogramas de ar. Assim, a presença de opacidades ao nível dos alvéolos, com evidências radiográficas de aumento do AE, são indicativas/diagnósticas de ICC esquerda, o que é associado invariavelmente, à insuficiência cardíaca e consequentemente a stress respiratório (Smith et al. 2016).

É necessário ter em atenção que, os achados pulmonares são, muitas vezes, inconclusivos, uma vez que alterações radiográficas precoces de edema intersticial pulmonar, associado a padrão brônquico, se assemelham à aparência radiográfica de doença crónica das vias aéreas, e a tendência é sobrediagnosticar edema pulmonar cardiogénico, em animais com cardiomegália (Ettinger et al. 2017).

2.4.3.2.2 Ecocardiografia

A ecocardiografia é o método de eleição para o diagnóstico da DMVM, permitindo estimar a gravidade da regurgitação mitral (Luis Fuentes et al. 2010) e posteriormente monitorizar a evolução da doença (Ettinger et al. 2017). É utilizada como exame

complementar de diagnóstico, por permitir um diagnóstico definitivo da DMVM em cerca de 62,5% dos casos, embora a presença de um sopro sistólico, na zona apical esquerda, seja um sinal altamente sugestivo de DMVM (Mattin et al. 2015). Este exame complementar de diagnóstico, fornece informação sobre alterações estruturais ao nível das válvulas cardíacas e aumento das dimensões das câmaras cardíacas, secundário à insuficiência valvular, o que permite também uma estimativa da função ventricular (Nelson and Couto 2019).

À ecocardiografia, geralmente, visualiza-se um aumento das câmaras cardíacas de ambos os lados da válvula afetada, - dilatação e hipertrofia excêntrica do átrio e ventrículo esquerdo (Luis Fuentes et al. 2010) -, e alterações como, aumento da ecogenicidade (Penninck and Anjou 2015), prolapso, instabilidade e espessamento irregular dos folhetos da válvula afetada (Pinkos and Stauthammer 2021). Ao contrário do que acontece com cães de raças pequenas, está descrito que, em cães de grande porte, onde a doença é menos prevalente, são observadas menos alterações ao nível da válvula atrioventricular esquerda, isto é, apresentam comumente uma válvula menos espessada e prolapsada, no entanto, a intensidade da regurgitação costuma ser superior (Luis Fuentes et al. 2010).

Num estadio inicial da doença, ocorre geralmente um ligeiro espessamento dos folhetos da válvula mitral, com a presença ou não de fluxo de regurgitação, e com as câmaras cardíacas sem qualquer tipo de alteração estrutural. Com a progressão da doença, a válvula afetada começa a aumentar a sua espessura. O prolapso da válvula envolve principalmente o folheto anterior, por este ser mais comprimido e ter uma melhor mobilidade, embora possa afetar ambos os folhetos (Nelson and Couto 2019). A protusão valvular ocorre na direção atrial do *annulus* mitral, durante a sístole, e pode estar presente, quer exista RM ou não (Ettinger et al. 2017). A presença e a gravidade da protusão dos folhetos valvulares, podem ser estabelecidas no plano paraesternal direito do eixo longo, e o grau de movimento está correlacionado com a gravidade da RM (Ettinger et al. 2017).

A avaliação da gravidade da regurgitação mitral, em cães com DMVM, é baseada na remodelação cardíaca, pela quantificação do fluxo regurgitante e pela estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (Vezzosi et al. 2021). Contudo, a extensão do jato regurgitante, está altamente dependente das definições do exame Doppler, e consequentemente do operador, da geometria do jato e da câmara cardíaca, e da conjuntura hemodinâmica do indivíduo (Penninck and Anjou 2015). A presença de jatos de fluxo excêntricos, podem limitar a capacidade de avaliação da gravidade da RM. Estes, ao deslizarem ao longo de uma parede lateral da câmara recetora, devido ao efeito Coanda, tornam-se achatados, reduzindo a propagação ao longo da câmara cardíaca. Estes jatos excêntricos parecerão muito menores em relação a jatos de gravidade comparável, mas que são direcionados para o centro da câmara cardíaca (Boon 2011).

A avaliação da insuficiência valvular, emprega todas as modalidades ecocardiográficas, para avaliar a significância e a gravidade da regurgitação. A ecocardiografia bidimensional (2D) e o modo M, são utilizados para definir a morfologia e a estrutura valvular, incluindo o tipo de lesão e a presença de prolapso valvular ou cordas tendíneas roturadas. A medição do tamanho e da função da câmara cardíaca, auxilia na definição tanto da cronicidade quanto da extensão da remodelação cardíaca (Boon 2011). Na maioria dos cães com DMVM, a ecocardiografia no modo M, revela um movimento hiperdinâmico do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, já o exame ecocardiográfico, no modo Doppler (fluxo colorido e/ou espectral), ao nível das válvulas AV, revela um fluxo retrógrado de alta velocidade do ventrículo para o átrio, durante a sístole (Pinkos and Stauthammer 2021).

O aumento do AE é um importante fator de diagnóstico em cães com a doença mixomatosa da válvula mitral, sendo um importante indicador e preditor de cronicidade e gravidade da doença. É útil no diagnóstico da doença para detectar a sua progressão, e avaliar a necessidade de intervenção terapêutica. O átrio esquerdo é uma estrutura tridimensional, que se dilata assimetricamente, com tamanhos e formas variáveis. Assim, o rácio AE:Ao reflete o aumento desta câmara cardíaca com baixa precisão, e a medição baseada no volume, em múltiplos planos, acaba por ser mais rigorosa (Kim et al. 2020), no entanto, as imagens tridimensionais ainda não estão disponíveis na maioria dos CAMVs.

Existe uma grande diversidade de métodos para avaliar o AE. O estudo EPIC apreciou o AE a partir de uma imagem 2D (Figura 4), adquirida na janela paraesternal direita (eixo curto) ao nível da válvula aórtica, uma imagem que é adquirida de forma rotineira em exames ecocardiográficos. O AE é mensurado no seu tamanho máximo (no fim da sístole ou logo após a onda T terminar, quando em simultânea observação do ECG). A medição incorreta do AE, em diástole (próximo ao complexo QRS seguinte), pode levar a uma subestimação do tamanho da câmara cardíaca. A aorta é medida, com acesso à raiz da artéria, ao longo da junção das cúspides não coronária (NC) e coronária esquerda (CE), de acordo com o método sueco publicado por Hansson et al. (2002). O intervalo de referência normal para este parâmetro, quando medido pelo método sueco, é de 0,9 a 1,3, para um cão de pequeno porte, independentemente da raça. No entanto, segundo Boswood et al. (2016b), um dos critérios de inclusão para o estudo EPIC, complementando a definição do estadio ACVIM B2, relativamente ao aumento da câmara atrial, é a observação de um rácio AE:Ao $\geq 1,6$, num corte paraesternal direito a 2D.

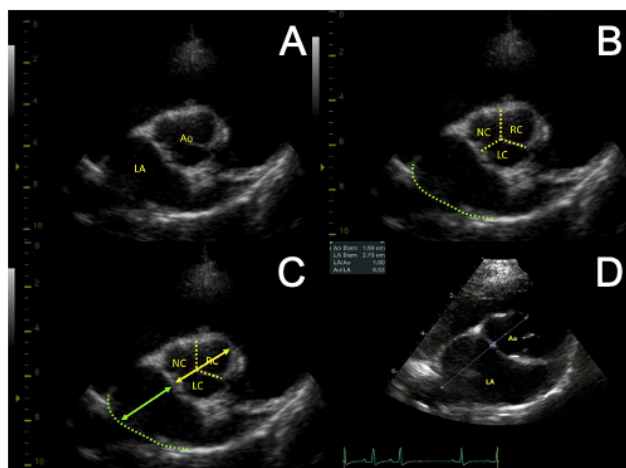


Figura 4 - (A) Observação do AE e Ao, num corte paraesternal direito, imagem a 2D; (B) Os bordos de identificação das cúspides da válvula aórtica, representadas com linhas amarelas tracejadas. Todas as cúspides não são tipicamente visualizadas, mas pode ser assumida a sua presença desde que, uma delas seja claramente observada; (B e C) É importante ao medir o AE, não sobrestimar o seu tamanho, não medindo para além da parede interior da câmara cardíaca (linha verde tracejada) até uma veia pulmonar. A extensão do átrio é mensurada na mesma orientação que a Ao, como se a linha (seta de dupla ponta amarela – Ao e seta de dupla ponta verde – AE) utilizada, tomasse medida a aorta e fosse estendida através do AE; (A-C) Apresenta os pontos de referência necessários para medir o rácio AE:Ao; (D) Identifica as medidas, num cão com DMVM, e alargamento atrial esquerdo (AE:Ao = 1,6). Adaptado de (Gordon et al. 2017).

LA – Átrio Esquerdo; Ao – Aorta; NC – Cúspide Não Coronária; RC – Cúspide Direita; LC – Cúspide Esquerda

As transformações anatómicas, o volume e a função do VE, são parâmetros que podem ser avaliados subjectivamente ou através de várias técnicas quantitativas ecocardiográficas. A apresentação do tamanho fisiológico do VE, ou apenas um ligeiro aumento da câmara cardíaca, é visto em cães com DMVM ligeira (estadio ACVIM B1). Com a progressão da doença, a extensão do eixo curto e o volume diastólico final do VE aumentam, enquanto os mesmos parâmetros, na fase final da sístole, não sofrem alterações ao mesmo ritmo. O ritmo a que ocorrem as alterações, aumenta e é cada vez mais elevado, quanto mais próximos os animais estiverem de desenvolverem um quadro de ICC. A espessura da parede do ventrículo, está geralmente dentro dos limites de referência, e assim, o aumento do tamanho do ventrículo, combinado com uma espessura normal da parede, justifica a presença de sobrecarga de volume e hipertrofia excêntrica da câmara cardíaca (Ettinger et al. 2017).

Os processos de remodelação do ventrículo esquerdo em cães com a doença, começam nos estadios pré-clínicos e atingem o máximo de transformações no estabelecimento da insuficiência cardíaca grave. A remodelação cardíaca, ocorre por uma combinação de alterações moleculares, celulares e intersticiais que se manifestam clinicamente, como alterações no tamanho, forma e função do miocárdio, com a atividade cardíaca prejudicada (Vatnikov et al. 2020). E como tal, a presença de variações na pressão, mais especificamente, o aumento ao nível do AE e veias pulmonares, suporta consequentemente, uma maior pressão de enchimento no VE, aumentando os estímulos que, conduzem à remodelação cardíaca e à progressão da doença (Borgarelli et al. 2015). O

aumento dos valores de LVIDd culmina numa força de estiramento, cada vez maior, que atinge quer o *annulus* mitral, quer os músculos papilares, tendo um impacto negativo na gravidade da RM e sendo considerado, conseqüentemente, um fator de agravamento da doença (Mihara et al. 2021).

Para avaliar o ventrículo esquerdo existem uma variedade de métodos e, como tal, diversas formas de avaliar o seu aumento. O estudo EPIC estimou o tamanho do VE, a partir de uma imagem do modo M, adquirida a partir da janela paraesternal direita (eixo curto), ao nível da válvula mitral (seta branca – Figura 5B). Esta é uma imagem comum, conseguida rotineiramente em exames ecocardiográficos. Uma medida padrão adquirida através desta imagem, inclui a dimensão interna do VE em diástole, que é o tamanho máximo que a câmara do VE atinge. Em alternativa, o LVIDd pode ser medido a partir de uma imagem 2D (seta amarela - Figura 5A), tirada do mesmo corte que seria utilizado para se realizar o modo M. Para este método de medição do LVIDd, um “loop” da imagem ecocardiográfica é guardado e o momento em que câmara cardíaca atingir a sua dimensão máxima, é selecionado para a medição final.

O método 2D (Figura 5A) pode ser mais fácil e mais preciso quando a imagem é difícil de alinhar corretamente para o modo M (Figura 5B). O intervalo de referência para o LVIDdN é de 1,27 a 1,85 cm. No entanto, um LVIDdN $\geq 1,7$ foi utilizado para selecionar cães para o estudo EPIC (Boswood, Häggström, S.G. Gordon, et al. 2016). A razão da seleção de um LVIDdN que não estava acima do cut-off superior do IR, esteve relacionada com um estudo anteriormente realizado por Cornell et al. (2004) que, demonstrou que cães com DMVM e um LVIDdN $\geq 1,7$, tinham um prognóstico clínico pior do que cães com um LVIDdN inferior a 1,7 (Gordon et al. 2017). Isayama et al. (2022) propôs que, houvesse uma alteração no limiar atual no parâmetro LVIDdN, para raças de pequeno porte com peso inferior a 5 Kg, de forma a serem incluídos no estadio ACVIM B2, e com critérios para iniciar a terapêutica, animais com o LVIDdN $\geq 1,6$.

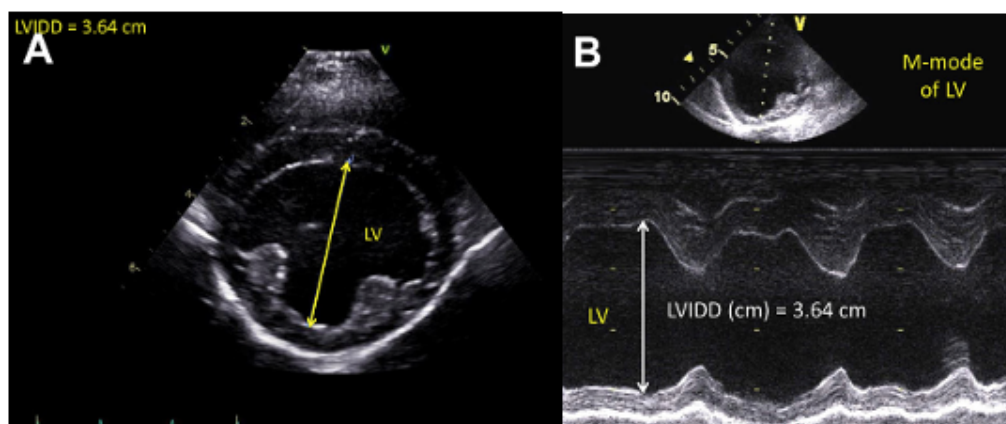


Figura 5 - (A) Medição da dimensão interna do VE, no modo bidimensional, num corte paraesternal direito (eixo curto); (B) Utilização do modo M para estimar o valor do LVIDd (corte paraesternal direito, eixo curto). Adaptado de (Gordon et al. 2017).

LV– Ventrículo Esquerdo; LVIDd – Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo na Diástole

A fisiopatologia da DMVM, envolve a deterioração estrutural da válvula mitral, motivando a regurgitação do fluxo sanguíneo, tendo como resultado a sobrecarga de volume do átrio e ventrículo esquerdos. Assim, a dimensão cardíaca é ampliada e promove a ativação das vias de sinalização, originando a remodelação cardíaca. Eventualmente, estas alterações estruturais adulteram as funções sistólica e/ou diastólica. A redução da função cardíaca e do débito cardíaco, desencadeia então mecanismos compensatórios, incluindo a atividade simpática, que aumentam a função sistólica do coração. Normalmente, a função sistólica dos animais com DMVM, encontra-se bem preservada, até a uma fase terminal da insuficiência cardíaca (Lord et al. 2010).

Ambos os parâmetros ecocardiográficos (%FE e %FS) avaliados neste estudo que auxiliam na apreciação da função sistólica, não estão apenas relacionados com a capacidade de contração miocárdica, uma vez que ambos variam com alterações hemodinâmicas (pré- e pós-carga) (Cornell et al. 2004; Gouni et al. 2007; Bonagura and Schober 2009), e com o tônus simpático, mascarando assim, potencialmente, a disfunção miocárdica significativa, em cães com DMVM (Ettinger et al. 2017).

A percentagem de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo, para a circulação sistêmica, através da aorta, durante a sístole, é representado pela %FE. Aquando de RM, mais de metade do volume sistólico total pode ser ejetado no sentido retrógrado (para o AE), de modo que, as variações no volume do VE, ao longo do ciclo cardíaco, não sejam equivalentes ao débito cardíaco. Este parâmetro, é calculado através da diferença entre o volume diastólico e o volume sistólico. Existem diversos métodos para o cálculo da fração de ejeção, contudo, por o coração ser uma estrutura tridimensional, e quando o seu volume é mensurado através de um método uni ou bidimensional (Figura 6), o resultado será aproximado e não 100% veredicto. O método mais comumente utilizado é o método de *Teicholz* (Figura 7), conhecido como método geométrico, conseguido através do modo M, no corte paraesternal direito (eixo curto), ao nível dos músculos papilares (Gicana et al. 2021). Contudo, este método possui algumas limitações, conforme a câmara do VE progride de tamanho, uma vez que o coração perde a sua forma elipsoide, tornando-se mais esférico, e perde a sua capacidade contráctil. É utilizado um intervalo de referência que pode variar de acordo com cada autor, imperando valores entre 55 e 70% para cães saudáveis (Bulwer et al. 2007; Bonagura and Schober 2009; Boon 2011). Ocorre alteração na %FE, quando o volume do ventrículo esquerdo é alterado entre a sístole e a diástole. Quando a %FE excede os 70%, é observado um movimento hiperdinâmico do VE. A %FE compreendida entre 40 e 55% é considerada ligeiramente reduzida, já valores entre 30 e 40% é considerada moderadamente reduzida e para valores inferiores a 30% é considerada gravemente reduzida, despoletando insuficiência cardíaca sistólica grave (Bulwer et al. 2007).

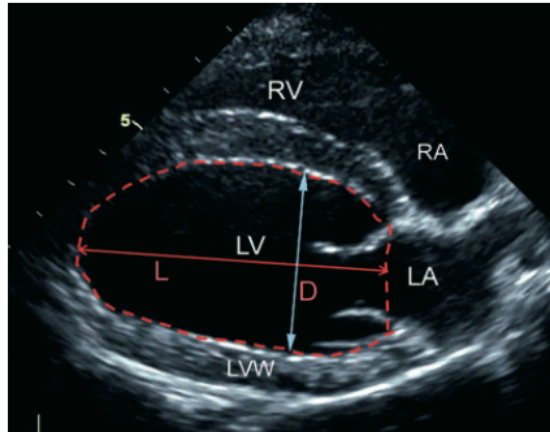


Figura 6 - Imagem do coração, na vista do eixo longo – corte paraesternal direito de quatro câmaras - obtida no final da diástole, com regurgitação mitral ligeira e câmaras cardíacas normodimensionadas. É útil para traçar a área interna do VE e o seu comprimento (L). A partir destas duas medidas, o volume do VE pode ser calculado. Os volumes diastólico e sistólico são necessários para estimar a %FE. O diâmetro D é a menor dimensão, que é tipicamente acedida pela ecocardiografia no modo M (Adaptado de Bonagura and Schober (2009)).

%FE – Fração de Ejeção; LA - Átrio Esquerdo; VE - Ventriculo Esquerdo; LVW - Parede Livre do Ventriculo Esquerdo; AD - Átrio Direito; VD – Ventriculo Direito.

A fração de encurtamento, é um índice obtido a partir do modo M do VE (Figura 7), através do corte paraesternal direito, calculado empregando as variações das dimensões internas do VE, em sístole e diástole. A %FS é definida como a diferença do diâmetro do VE, em diástole e em sístole, sobre o diâmetro do VE, em diástole (Bonagura and Schober 2009). O aumento da pré-carga, a diminuição do pós-carga ou o aumento da contratilidade intrínseca do miocárdio, aumentam o valor da %FS. Já a diminuição na pré-carga ou o aumento no pós-carga, diminuem o valor da %FS. Um valor baixo de %FS, sugere uma diminuição da contratilidade miocárdica. Em cães, este índice varia conforme o porte e a raça do animal, mas é utilizado um intervalo de referência que pode variar de acordo com cada autor. Este intervalo varia entre 30 e 40% para cães de pequeno e médio porte, e entre 22 e 25% para cães de grande porte (Bulwer et al. 2007; Bonagura and Schober 2009). Quando a regurgitação mitral é ligeira, a %FS apresenta-se dentro do intervalo de referência. Quando a regurgitação é moderada a grave, a %FS pode aumentar até aos 75% e em estadios mais avançados de DMVM, a remodelação cardíaca resulta no aumento do diâmetro sistólico final, e a %FS regressa aos valores fisiológicos, ou atinge valores diminuídos. Assim, é comum observar-se estes parâmetros ecocardiográficos dentro do IR, na presença de RM grave, sugerindo insuficiência miocárdica grave, com um pior prognóstico. Valores de %FS superiores, indicam que estamos perante uma fase compensatória da doença, caracterizada por um ventrículo hiperdinâmico, com aumento da pré-carga e diminuição da pós-carga (Bonagura and Schober 2009; Chetboul et al. 2016).

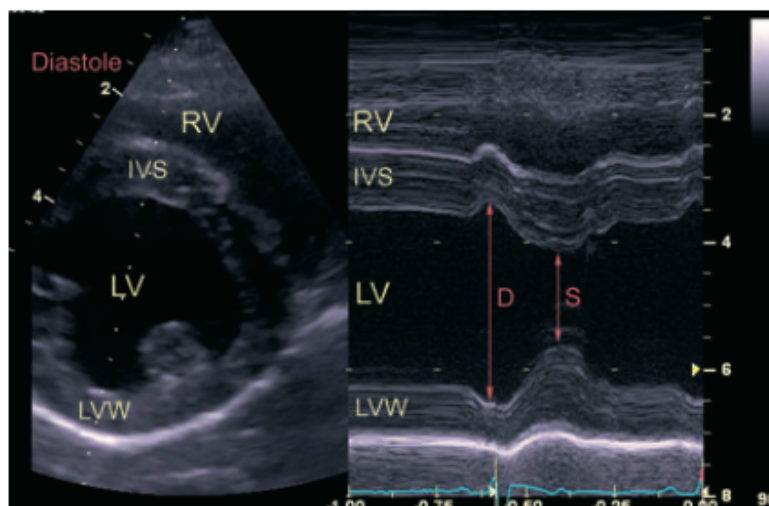


Figura 7 - Imagem da vista do eixo curto do ventrículo esquerdo – corte paraesternal direito ao nível dos músculos papilares - (à esquerda) e imagem retirada através do modo M (à direita) obtido de um cão com RM leve a moderada. A imagem resultante do modo M demonstra o método de medição das dimensões do VE em diástole (D) e sístole (S). A %FE (Teich) e a %FS são calculadas através dos valores retirados destas medições (Adaptado de Bonagura and Schober (2009)).

%FE – Fração de Ejeção; %FS – Fração de Encurtamento; IVS – Septo Interventricular; LVW - Parede Livre do Ventrículo Esquerdo; RV - Ventrículo Direito; LV – Ventrículo Esquerdo.

A presença de hemopericárdio, com ou sem sinais de tamponamento cardíaco, pode ser evidente se tiver ocorrido uma rutura total do AE. Por outro lado, a presença de efusão pericárdica ligeira (transudado), pode desenvolver-se a par de um quadro de ICC direita, a qual não causa, geralmente, tamponamento (Nelson and Couto 2019).

O aspecto ecocardiográfico da válvula tricúspide, afetada pela degeneração mixomatosa, é semelhante, em modo 2D, às lesões degenerativas da válvula mitral já descritas. Com o uso do Doppler de fluxo colorido, a regurgitação tricúspide pode ser detetada e semiquantificada. O AD, no entanto, não é tão facilmente acessível quanto o AE, devido à sua posição anatómica, e associado ao facto da orientação dos jatos de fluxo de regurgitação, não serem consistentes (Ettinger et al. 2017).

2.5 Terapêutica

A terapêutica ideal para a DMVM, cessaria a progressão da degeneração e/ou melhoraria a função valvular. No entanto, não está estabelecida nenhuma terapêutica conhecida que, iniba ou previna a degeneração valvular (Luis Fuentes et al. 2010). Assim, o principal objetivo do tratamento é proporcionar um alívio sintomático, controlando a congestão e edema pulmonar e retardando a progressão da doença. Muitos cães com DMVM, podem ser mantidos num quadro estável, durante vários meses a anos, se com terapêutica apropriada (Pinkos and Stauthammer 2021). Como tal, a terapêutica deve ser adaptada a cada paciente de forma individual, ao detentor e até ao próprio médico veterinário assistente, uma vez que é necessária a adesão (*compliance*) à terapêutica de todos os intervenientes,

pois, muitas vezes, torna-se um tratamento complexo, principalmente quando os sinais de insuficiência cardíaca são evidentes (Luis Fuentes et al. 2010).

As diretrizes de diagnóstico e tratamento da DMVM, empregues atualmente, derivam do consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) de 2019.

Uma vez que este estudo se prende primariamente na comparação dos dois estadios pré-clínicos, isto é, ACVIM B1 e B2, as definições e especificações terapêuticas para os estadios ACVIM A, C (agudo e crónico) e D (agudo e crónico) da DMVM, estão descritos no Anexo 1 (Tabela 8).

O estadio B ACVIM, identifica cães com doença cardíaca, com alterações a nível estrutural (por exemplo, o típico sopro de insuficiência valvular mitral, acompanhado de alguma patologia valvular), mas que nunca desenvolveram sinais clínicos atribuíveis à ICC. O estadio ACVIM B1, descreve cães assintomáticos que não apresentam evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelação cardíaca em resposta à DMVM, bem como aqueles em que, alterações de remodelação estão presentes, mas não são graves o suficiente para atender aos critérios que determinam que o início do tratamento é justificado. O estadio ACVIM B2 refere-se a cães assintomáticos, com insuficiência valvular mitral avançada, alterações hemodinâmicas graves e de longa duração, que despoletam achados radiográficos e ecocardiográficos de aumento atrial e ventricular esquerdo, e que atendem aos critérios de benefício do início do tratamento farmacológico, de forma a retardar o aparecimento do quadro de insuficiência cardíaca (Keene et al. 2019).

No estadio ACVIM B1, não está predeterminada a utilização de tratamento quer farmacológico, quer em alterações na dieta, uma vez que a progressão da doença é incerta, e não existem evidências de que o tratamento seja efetivo neste estadio da doença (Keene et al. 2019). Contudo, Naik (2022) demonstrou existirem disparidades relativamente à progressão da doença, consoante o tipo de alimentação oferecida aos animais com DMVM, numa fase inicial, podendo atuar como forma de prevenção da progressão da doença. Após um período de 6 meses, o grupo de cães com DMVM, no estadio ACVIM B1, alimentados com dietas *CardioCare*, demonstrou uma diminuição média de 3% no tamanho atrial esquerdo, ao contrário do aumento médio de 10% do grupo controlo. Do grupo de animais alimentados com a formulação veterinária, 30% destes animais demonstrou uma melhoria na RM. Nenhum animal do grupo alimentado com a dieta cardíaca, mostrou progressão entre os dois estadios pré-clínicos da DMVM, enquanto mais de um terço dos cães do grupo controlo, progrediu entre o estadio ACVIM B1 para B2.

Por outro lado, quando estamos perante um animal diagnosticado num estadio ACVIM B2 da DMVM, já existem evidências científicas que favorecem a utilização de medicação e alterações na dieta (Keene et al. 2019). Assim, está indicada a utilização de Pimobendan (0,25-0,30 mg/kg PO (*Per Os*) BID (a cada 12 horas)), com ação inotrópica positiva e

vasodilatadora, que promove a diminuição do tamanho cardíaco, permitindo a conservação da perfusão sistêmica (Boswood, Häggström, S.G. Gordon, et al. 2016) . Indicada também está uma dieta restrita em sódio, altamente palatável e com concentrações adequadas em proteínas e calorias, de forma a manter a condição corporal ótima (Keene et al. 2019), com uma pontuação de 5/9 (Pinkos and Stauthammer 2021). Embora a administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) tenha inúmeros benefícios a nível teórico em casos de DMVM, como a redução do pós-carga, a diminuição do volume do VE, a diminuição do tamanho do orifício regurgitante e o efeito antifibrótico, em fases mais avançadas da doença cardíaca (Donati et al. 2022), a sua utilização não está preconizada neste estadio, uma vez que a sua eficácia tem demonstrado resultados dúbios (Keene et al. 2019). A meta-análise realizada por Donati et al. (2022), mostra que a administração de IECAs, resulta em pouca ou nenhuma, diferença no risco de desenvolvimento de ICC e pode resultar, em pouca ou nenhuma, diferença na taxa de mortalidade por doença cardiovascular, em cães com DMVM, no estadio ACVIM B2. A utilização de Espironolactona e de Beta-Bloqueadores não está recomendada de forma rotineira, para atrasar o estabelecimento da insuficiência cardíaca (Keene et al. 2019). Alguns autores indicam que pacientes em fases mais avançadas do estadio ACVIM B2, em determinadas circunstâncias, podem beneficiar da utilização de Beta-Bloqueadores e de Amlodipina, embora sejam necessários mais estudos para evidenciar a sua eficácia e demonstrar possíveis efeitos secundários, em cães neste estadio da doença (Keene et al. 2019). Um estudo realizado por Park et al. (2022), conclui que a Amlodipina, um bloqueador dos canais de cálcio, utilizado como antihipertensor de primeira-linha, se administrado a baixas doses (0,1 mg/kg PO q12h) durante 7 dias, a animais com DMVM no estadio ACVIM B2 ou C, acompanhava uma diminuição do LVIDd, do rácio AE:Ao e da velocidade da onda E, enquanto não revelou decréscimos anómalos da PAS (pressão arterial sistólica) ou incremento nos parâmetros de função renal (BUN, creatinina e fósforo), não exibindo a presença de quaisquer efeitos adversos. A administração de supressores da tosse, pode ser útil em casos de pacientes num estadio ACVIM B2, em que existe tosse derivada da compressão brônquica, devido à cardiomegália (Brownlie et al. c2022), e quando não existe edema pulmonar concomitante (Keene et al. 2019).

A terapêutica definitiva da DMVM, envolve a substituição cirúrgica ou a reparação, da válvula cardíaca afetada. A cirurgia de coração aberto, está a tornar-se cada vez mais comum em medicina veterinária, com um número crescente de CAMVs que oferecem tais procedimentos. No entanto, os custos e a necessidade de equipamentos especializados, limitam drasticamente o número de pacientes encaminhados para este tipo de cirurgia (Pinkos and Stauthammer 2021).

2.6 Monitorização

A DMVM é uma doença que necessita de bastantes cuidados, ao longo do tempo, e de forma muito rigorosa, para que os animais não entrem em fase de descompensação (Brownlie et al. c2022).

A educação dos detentores dos animais com DMVM é um ponto indispensável na monitorização eficaz do paciente em casa. Os tutores de animais num estadio inicial da doença, devem ser instruídos a reconhecer quais os sinais clínicos que se podem desenvolver num quadro de ICC e como devem proceder conseqüentemente (Luis Fuentes et al. 2010). Em casos moderados a graves, os tutores devem deslocar-se o mais rapidamente possível, para o CAMV mais próximo. Os detentores de cães já diagnosticados previamente com ICC, devem ser ensinados a fazer mensurações, ao longo do dia, da FRR do animal, isto é, a contagem do número de inspirações/expirações por minuto, quando o animal se encontra em repouso, sendo atualmente uma tarefa cada vez mais fácil de ser executada com o auxílio de aplicações, através de smartphones. Provavelmente, um dos cuidados básicos a ter, por parte do tutor, que acaba por ser um ponto fundamental na avaliação do paciente, em ambiente não hospitalar, é a medição e o registo das FRR. A maioria dos detentores é capaz de detectar alterações nas frequências respiratórias de repouso, muito antes de o paciente entrar num grave comprometimento respiratório (Brownlie et al. c2022).

O detentor deve também saber a importância da administração regular e pontual das medicações, de forma a evitar alterações repentinas no estado de saúde do animal (Luis Fuentes et al. 2010).

A frequência das realizações de follow-ups depende da severidade da DMVM, do grau da regurgitação mitral, dos sinais clínicos apresentados e da própria adesão/*compliance* dos tutores perante a medicação atribuída e a monitorização do animal (Luis Fuentes et al. 2010). A recorrência das monitorizações, para os animais com DMVM, varia bastante dependendo do estadio da doença em que o animal se apresenta (Rothrock and Rishniw 2019), contudo, quaisquer alterações na frequência respiratória, apetite ou comportamento normal do paciente, podem apontar para a necessidade de acompanhamento médico veterinário mais iminente (Brownlie et al. c2022).

Os animais predispostos para o desenvolvimento de DMVM, relativos ao estadio ACVIM A, carecem da realização de check-ups anuais, sublinhando a importância de uma boa auscultação cardiopulmonar, que englobam por vezes, a execução de uma radiografia e/ou ecocardiografia (Brownlie et al. c2022). Animais que estejam diagnosticados num estadio ACVIM B1, devem realizar radiografias torácicas e ecocardiografias a cada 6 a 12 meses (Luis Fuentes et al. 2010), tal como fazer mensurações da PA, a cada visita ao médico veterinário assistente (Brownlie et al. c2022), e excepcionalmente, com maior periodicidade em cães de raças grandes, de forma a avaliar a progressão rápida da doença para um estadio mais

avançado, típica destes animais (Rothrock and Rishniw 2019). Por outro lado, animais numa categoria mais grave da doença, como o estadio ACVIM B2, adequa-se fazer um controlo mais apertado, realizando periodicamente radiografias torácicas, medição da PA e ecocardiografia, a cada 6 meses (Brownlie et al. 2022), associada à terapêutica médica estabelecida (Rothrock and Rishniw 2019). Em estadios mais avançados da doença, isto é, ACVIM C e D da DMVM, surge a necessidade de uma monitorização mais exaustiva (Rothrock and Rishniw 2019), em que o estadio ACVIM D obriga a uma reavaliação a cada 1 a 2 meses (Pinkos and Stauthammer 2021).

Meios complementares de diagnóstico, como os meios imagiológicos, são indispensáveis para observar variações ao nível do raio-X, que evidenciem sinais de ICC e/ou a presença de complicações (Luis Fuentes et al. 2010), tal como, a medição de pressão arterial e a avaliação dos sinais clínicos.

A realização de análises clínicas (hemograma, painel de bioquímicas e urianálise), que devem ser realizadas previamente ao início de medicação para controlo da doença, e ser periodicamente reavaliadas, para aferir a presença de possíveis efeitos adversos dos fármacos utilizados (Rothrock and Rishniw 2019), são igualmente relevantes. A avaliação do estado de desidratação, a medição de eletrólitos e da função renal (BUN e creatinina), são parâmetros indispensáveis de avaliação para controlo da doença, e devem ser avaliados 3 a 14 dias após o início da terapêutica com diuréticos e/ou IECAS (Rothrock and Rishniw 2019). A preocupação com o desenvolvimento de lesão renal aguda é justificada se, as concentrações de creatinina sérica se encontrarem em valores $\geq 30\%$, em relação à concentração basal (Keene et al. 2019). Se após estas avaliações, considerarmos o animal estável, a reavaliações devem ser em intervalos de 3 a 6 meses, e se visíveis algumas alterações nestes parâmetros, devem ser realizadas de forma mais frequente (Luis Fuentes et al. 2010). Em animais que apresentem arritmias à apreciação do ECG, estes devem ser monitorizados de forma contínua, durante um certo período de tempo, com o auxílio de um Holter (Rothrock and Rishniw 2019).

2.7 Complicações

2.7.1 Arritmias

Em cães com DMVM com eventos de síncope, em presença de episódios de base cardíaca, o aumento do AE predispõe à existência de complexos supraventriculares prematuros, de fibrilhação atrial e de taquicardia supraventricular. Embora situações de taquiarritmia ventricular ocorram em cães com DMVM, em fases mais avançadas da mesma, a taquiarritmia supraventricular intermitente é muito mais comum (Crosara et al. 2010; Rasmussen et al. 2014).

Na realização do ECG, quando perante alterações intermitentes no ritmo cardíaco, há a necessidade de monitorizar o ECG de forma contínua, através de um Holter, permitindo-nos obter um diagnóstico definitivo e auxiliar na terapêutica antiarrítmica preferencial (Nelson and Couto 2019). O ECG de 24 horas (Holter) mostra episódios de um ritmo supraventricular rápido, imediatamente seguido de bradicardia, durante a qual, o cão tem um episódio de síncope (Crosara et al. 2010; Rasmussen et al. 2014).

A manutenção ou o agravamento de uma taquiarritmia paroxística ou sustentada, pode precipitar sinais como fraqueza, síncope ou sinais congestivos, num paciente previamente estável (Nelson and Couto 2019), e como tal agravar, a ICC (Luis Fuentes et al. 2010). Nestes casos, o objetivo terapêutico é atenuar o edema pulmonar e reduzir o ritmo cardíaco para um ritmo fisiológico, com o intuito de melhorar o débito cardíaco.

2.7.2 Doença Respiratória Crónica

A presença de doenças ou alterações como, bronquite crónica e colapso da traqueia, são especialmente comuns em animais idosos e de raças pequenas (Nelson and Couto 2019), animais frequentemente afetados pela DMVM. Os sinais clínicos apresentados nestas situações são, por vezes, difíceis de distinguir dos sinais de ICC. As monitorizações das FRR, tal como as alterações na tolerância ao exercício e o nível de atividade, são parâmetros importantes de serem avaliados pelos tutores, e que tal como a utilização do raio-X, são indispensáveis para ajudar a alcançar um diagnóstico (Nelson and Couto 2019).

O aumento acentuado do tamanho do AE pode originar tosse, mesmo na ausência de congestão e edema pulmonar, pela compressão provocada ao nível do brônquio principal esquerdo (Ettinger et al. 2017). A presença de tosse, pode variar desde alguns episódios por dia até tosse constante. A tosse ligeira ocasional, geralmente, não necessita de medicação diária para controlo, devido principalmente, à presença de potenciais efeitos secundários adversos (Ettinger et al. 2017).

Cães que se apresentem à consulta com tosse recente e evolutiva, especialmente do tipo “buzina”, típica de instabilidade traqueal ou de doença crónica das vias aéreas (Ettinger et al. 2017), e que mantém a FRR dentro dos intervalos de referência, o emprego de outros meios de diagnóstico, como fluoroscopia, lavagens traqueais ou LVBA (lavagem broncoalveolar), através de broncoscopia, cultura de secreções das vias aéreas inferiores, ou a utilização de uma terapêutica empírica (*trial* de antibioterapia, uso de broncodilatadores e de corticoterapia na dose anti-inflamatória), podem ser meios de exclusão (Nelson and Couto 2019).

Nos casos de DMVM, a presença de tosse considerável, presumivelmente causada pela compressão brônquica, a terapia visa suprimir o reflexo da tosse ou reduzir a influência da causa subjacente à compressão, ou seja, o aumento da AE (Ettinger et al. 2017).

Teoricamente, a tosse como sinal clínico da DMVM, poderia melhorar com a redução do tamanho do átrio e do ventrículo esquerdo, quer pela redução do grau de regurgitação, quer pela redução da pressão venosa pulmonar, ou uma combinação de ambas (Ettinger et al. 2017).

2.7.3 Hipertensão Pulmonar

A presença de hipertensão pulmonar, geralmente, complica a apresentação clínica da DMVM (Smith et al. 2016). Muitos pacientes com DMVM avançada, acabam por desenvolver ICC direita, como consequência de regurgitação tricúspide crônica concorrente, atribuível à degeneração mixomatosa, desenvolvimento de hipertensão pulmonar, ou até uma combinação de ambos os processos (Borgarelli et al. 2015). O uso de meios complementares de diagnóstico, como a ecocardiografia, acoplada ao uso do Doppler, permitem-nos, de forma não invasiva, estimar a pressão no interior da artéria pulmonar, tal como a presença de RT que, por vezes, pode estar presente em cães com a doença (Smith et al. 2016). O progresso e a gravidade da HP, associada à alta pressão venosa pulmonar, denominada HP pós-capilar, aumenta com a evolução da DMVM (Nelson and Couto 2019). É mais comum em cães com a doença no estadio ACVIM C e normalmente, a HP associada à DMVM é de gravidade ligeira a moderada, embora uma minoria dos animais com a doença, desenvolva um grau de hipertensão pulmonar grave (Nelson and Couto 2019).

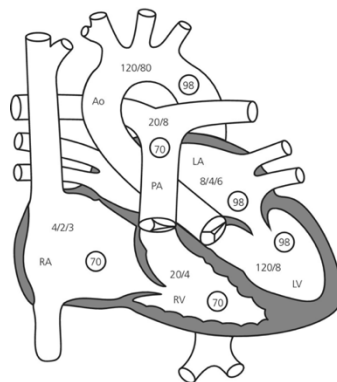


Figura 8 - Anatomia normal, pressões sistólica/diastólica/média, e saturações de oxigênio (círculos) nas câmaras cardíacas, circulação sistêmica, e circulação pulmonar (Adaptado de Kittleson MD, Kienle RD, eds. Normal clinical cardiovascular physiology. In: Small Animal Cardiovascular Medicine. St Louis: Mosby. 1998.)

A causa da hipertensão pulmonar, como consequência da DMVM, é multifatorial (Smith et al. 2016). Pensa-se que a HP se desenvolve, secundariamente, à elevação persistente do AE e das pressões venosas pulmonares, contudo, a presença de doença pulmonar crônica ou das vias aéreas concomitante, também pode contribuir (Borgarelli et al. 2015). A tendência para a hipertensão atrial esquerda, causar hipertensão pulmonar é provavelmente, a principal explicação para as elevadas pressões da artéria pulmonar na

maioria dos casos, contudo, em alguns pacientes, o aumento da pressão estimada da artéria pulmonar é desproporcional, a qualquer estimativa verosímil da pressão atrial esquerda.

O diagnóstico de HP, é geralmente realizado por ecocardiografia, embora as radiografias possam ser sugestivas (Nelson and Couto 2019). A velocidade do jato proveniente da RT está relacionada com a diferença de pressões entre o átrio e o ventrículo direito, durante a sístole, e é definida pela equação de Bernoulli modificada (Smith et al. 2016). A pressão sistólica da artéria pulmonar é obtida adicionando uma estimativa da pressão do AD, ao gradiente de pressão calculado sobre a válvula atrioventricular. Assim, a pressão sistólica (Figura 8) do AD é arbitrariamente considerada como sendo 5 mmHg, na ausência de dilatação do AD, 10 mmHg na presença de dilatação do AD, mas sem sinais de ICC direita e 15 mmHg em cães com ICC direita (Serres et al. 2007). A presença de estenose da pulmonar é excluída através do doppler durante a ecocardiografia, em que não há quaisquer sinais de obstrução no fluxo proveniente do ventrículo direito em direção à artéria, e em que a pressão medida, durante a sístole, quer no ventrículo quer na artéria pulmonar é igual (Smith et al. 2016). Assim, a medição da velocidade do jato, que simboliza o fluxo regurgitado, providencia uma estimativa não invasiva da pressão ao nível da artéria (Smith et al. 2016). A HP pode ser diagnosticada se a V_{max} do fluxo da RT for > 3 m/s, correspondendo a um gradiente de pressão de regurgitação < 36 mmHg (Borgarelli et al. 2015). A ausência de RT, à ecocardiografia, não impossibilita o diagnóstico de hipertensão pulmonar em cães com DMVM. Achados ecocardiográficos complementares, que indicam HP incluem, sinais de hipertrofia e dilatação do VD, dilatação da artéria pulmonar e achatamento ou movimento paradoxal do septo interventricular (Boon 2011).

Embora a HP observada em casos de DMVM, esteja geralmente relacionada com hipertensão venosa pulmonar crônica, o aumento da resistência vascular pré-capilar devido à vasoconstrição arteriolar pulmonar induzida por hipoxia, pode ocorrer na presença de edema ou doença pulmonar concomitante. Em casos de HP moderada a grave, ocorre um aumento da pressão cardíaca direita, promovendo a dilatação e hipertrofia do ventrículo direito, contribuindo para a dilatação do anel tricúspide e, conseqüente, o agravamento da regurgitação da válvula atrioventricular direita. Os cães com DMVM e HP moderada a grave, são suscetíveis de ter prognósticos mais reservados (Nelson and Couto 2019).

Os cães com HP ligeira a moderada podem apresentar-se assintomáticos ou ter algum grau de intolerância ao exercício, com sinais de fraqueza ou colapso, mesmo com exercício ligeiro (Ettinger et al. 2017) ou outros sinais clínicos consistentes com a DMVM de base. Especialmente com HP grave, os sinais clínicos podem incluir tosse, dificuldade respiratória, sinais de ICC direita, como ascite ou derrame pleural, congestão hepática e esplênica, distensão das veias jugulares com pulsações anormais (Ettinger et al. 2017), letargia, fraqueza, síncope, azotemia pré-renal e cianose (Nelson and Couto 2019). A presença de

arritmias concomitantes, podem exacerbar estes mesmos sinais. À auscultação, o murmúrio sistólico pode ser mais alto sobre a região da tricúspide, com ou sem um som S2 (segundo som cardíaco) alto ou dividido (Nelson and Couto 2019). As crepitações pulmonares podem ser indicativas de edema pulmonar ou da presença de doença pulmonar crónica concomitante.

A gestão da DMVM com HP concomitante centra-se primeiramente na terapêutica padrão de insuficiência cardíaca, de forma a reduzir a pressão venosa pulmonar, controlando a presença de congestão e edema pulmonar e melhorar o output cardíaco (Nelson and Couto 2019).

2.7.4 Pressão Arterial Alterada

Quando estamos perante um paciente com hipertensão sistémica, embora não causada pela presença da DMVM, esta condição pode dificultar o tratamento primordial da doença cardíaca. Isto ocorre, pois, a hipertensão exacerba a regurgitação presente pela falha da válvula mitral, e consequentemente o trabalho cardíaco, sendo indispensável a avaliação da PA, a cada visita ao médico veterinário assistente (Nelson and Couto 2019).

Por outro lado, casos de hipotensão também podem ser observados em animais com DMVM, principalmente quando ocorre sobredosagem de vasodilatadores (vasodilatadores arteriolares), desidratação, arritmias persistentes e/ou casos de baixa contractilidade cardíaca. Casos de tamponamento cardíaco, como aqueles procedentes por rutura do AE, levam a períodos agudos e prolongados de hipotensão (Nelson and Couto 2019).

2.7.5 Rutura das Cordas Tendíneas

A rutura das cordas tendíneas é uma complicação relativamente comum da DMVM (Smith et al. 2016). Os animais comumente afetados são idosos, machos e de raças pequenas, no entanto, é um desfecho que também pode ocorrer em fêmeas (Nelson and Couto 2019).

São suspeitos de rutura das cordas tendíneas, os animais diagnosticados com DMVM, que sofreram um desenvolvimento abrupto de congestão e edema pulmonar (Roberts et al. 1966). Ao exame físico destes pacientes, ausculta-se um sopro cardíaco de menor intensidade do que o da DMVM crónica, sendo mais provável que esteja presente um som de galope S3, correspondendo à fase de enchimento rápido do ventrículo, em casos de sobrecarga de volume. A presença de distensão venosa jugular é também mais provável de ser observada, em comparação à DMVM crónica (Roberts et al. 1966).

Os achados radio e ecocardiográficos do tamanho cardíaco variam, dependendo da evolução da DMVM existente de base, anterior ao aparecimento desta complicação. A utilização do Doppler ecocardiográfico mostra RM grave, e um segmento livre do folheto da válvula mitral, pode ser detetado utilizando as imagens 2D (Serres et al. 2007). As radiografias

torácicas mostram um padrão intersticial e alveolar, acentuadamente aumentado, com distensão das veias pulmonares (Ettinger et al. 2017).

Se a rutura ocorrer ao nível das cordas tendíneas primárias, que ligam diretamente o músculo papilar à cúspide, o folheto da válvula mitral encontra-se livre num dos seus bordos, potencializando um aumento exacerbado da RM, com sobrecarga de volume acentuada (Kihara et al. 1988; Serres et al. 2007), um aumento demarcado das pressões de enchimento intraventriculares e conseqüentemente, a instituição de edema pulmonar agudo (Smith et al. 2016), proporcionando assim, um prognóstico mais reservado (Nelson and Couto 2019). Pode ocorrer em pacientes com uma RM substancial preexistente, e cardiomegália, que culmina numa descompensação clínica, que varia entre vários graus de gravidade, podendo mesmo ser subitamente fatal (Smith et al. 2016). Por outro lado, o desenvolvimento de edema pulmonar agudo, em animais com dimensões cardíacas inalteradas, é incomum (Smith et al. 2016). Quando se trata de rutura das cordas tendíneas menores, isto é, secundárias ou terciárias, resultam em sinais clínicos menos expressivos e muitas vezes até subclínicos, sendo facilmente achados acidentais durante uma ecocardiografia de rotina ou até mesmo de necropsia (Nelson and Couto 2019).

Os sinais de ICC causados por esta complicação da doença são tratados de forma similar à forma descompensada de insuficiência cardíaca aguda (Smith et al. 2016).

Os fatores que influenciam o resultado clínico desta complicação, incluem o tamanho e a localização da corda tendínea raturada, o grau de regurgitação da válvula atrioventricular afetada, o grau de estiramento do AE e a função de ejeção do VE (Nelson and Couto 2019). O prognóstico é então multifatorial, sendo particularmente importante a resposta do paciente à terapêutica administrada (Smith et al. 2016).

2.7.6 Rutura do Átrio Esquerdo

Uma complicação pouco comum da DMVM é a rutura do átrio esquerdo. Esta ocorre em estadios mais avançados da doença, em que existe uma dilatação muito pronunciada desta câmara cardíaca. Ocorre em casos em que a doença já está muito avançada, com aumento do AE presente, e que devido a um fluxo sanguíneo turbulento, ocorrem lesões na parede, tornando-a mais frágil, e potenciando a rutura do átrio (Nelson and Couto 2019). Com o tempo, a zona da lesão pode cicatrizar e o sangue evidente no pericárdio acaba por ser reabsorvido (Nelson and Couto 2019). A presença de lesões, ao nível do endocárdio, são achados *post-mortem* frequentes, em cães com historial de DMVM, de longa data (Sisson et al. 1999). Atinge principalmente animais geriátricos, machos e ocorre em maior prevalência em determinadas raças, como os Poodles miniatura, Cocker Spaniels, CKCS, Dachshunds e Shetland Sheepdogs, contudo, também pode advir em animais SRD (Nelson and Couto 2019).

Embora seja uma complicação pouco comum, quando ocorre, dispõe de conseqüências devastadoras. A presença de uma hemorragia aguda intrapericárdica

(hemopericárdio) causa, geralmente, um início rápido de tamponamento cardíaco, que frequentemente, culmina em morte súbita (Nelson and Couto 2019). Há usualmente, uma história de trauma, excitação ou exercício físico antes do aparecimento da sintomatologia e posterior morte (Sisson et al. 1999). Embora existam animais que, não apresentem quaisquer sinais clínicos, sinais como fraqueza extrema, desenvolvimento de ascite agudo ou até mesmo colapso, são comuns, passando outros sinais por tosse, dispneia ou até mesmo paragem cardiorrespiratória (Nelson and Couto 2019).

À ecocardiografia, meio necessário para alcançar um diagnóstico definitivo, é possível observar, na maioria dos animais, efusão pericárdica, normalmente originando tamponamento cardíaco, em combinação com os sinais típicos de DMVM (Boon 2011). Nesta efusão, é possível observar muitas das vezes, coágulos ou trombos aderentes à parede, quer haja uma rutura total, quer parcial da parede do átrio (Nelson and Couto 2019). Em cães com ecos evidentes à ecocardiografia, na região intraluminal do AE, ocorre um maior risco de desenvolverem tromboembolismos arteriais (TEA). No entanto, não está descrito que, o benefício do uso de uma terapêutica antiplaquetária, seja superior ao risco de um agravamento da hemorragia pericárdica (Nelson and Couto 2019). A rutura propriamente dita da parede do átrio é difícil de detectar (Sisson et al. 1999). Animais que sobrevivem após um primeiro episódio, têm uma maior probabilidade de sofrerem desta complicação de forma recorrente (Nelson and Couto 2019). Em casos raros, o enfraquecimento e posterior rutura do átrio, ocorre na zona do septo interatrial, resultando num defeito ao nível do septo, também reportado como uma complicação da doença (Smith et al. 2016).

O prognóstico desta complicação é geralmente reservado, mesmo que sejam realizados cuidados de suporte de vida e uma tentativa rápida de reparação da rutura cirurgicamente (Nelson and Couto 2019). Quando a efusão é ligeira e o animal aparenta estar relativamente estável, apenas o manejo médico pode ser eficaz, através da utilização de uma box para restrição de movimentos (*cage rest*) e da terapêutica adequada quer para manutenção da PA, quer para estabilização da ICC (Nelson and Couto 2019).

2.7.7 Síndrome Cardiorenal

Alterações na função renal são expectáveis em animais mais velhos e com DMVM. A diminuição no volume sistólico, numa fase inicial, está relacionada com a redução da performance cardíaca, o que contribui fortemente, para o desenvolvimento de uma azotémia pré-renal (Smith et al. 2016).

A monitorização dos parâmetros renais é particularmente importante em animais nos estadios ACVIM C e D, animais estes que já têm instituída uma terapêutica com diuréticos e IECAs (Smith et al. 2016). Muitas vezes, quando estamos perante um animal com DMVM e existem sinais de ICC, que podem ser de difícil resolução, são utilizadas doses elevadas, de forma a serem efetivas, de Furosemida (Nelson and Couto 2019) ou um outro diurético. Esta

atua como diurético, inibindo a reabsorção de sódio e água pelos rins, ao nível do ramo ascendente da Ansa de Henle, podendo provocar lesões ao nível destes órgãos, pois os diuréticos quando manuseados em dosagens elevadas, predispõe para uma maior incidência de azotemia, por diminuição das pressões de enchimento e potencialmente, diminuir a performance cardíaca (Smith et al. 2016).

A otimização da função cardíaca, isto é, do output cardíaco, ajuda a preservar a função renal e como tal, determinados parâmetros devem ser monitorizados periodicamente, como é o caso da PA, e em casos de hipertensão sistêmica, o seu manejo deve ser efetuado o mais prontamente possível (Nelson and Couto 2019).

2.8 Prognóstico

Em cães com DMVM, o prognóstico e o desfecho da doença podem ser bastante imprevisível. A maioria dos animais, permanece num estadio pré-clínico durante vários anos, e alguns nunca chegam a desenvolver um quadro de ICC (Nelson and Couto 2019).

Os fatores que têm sido associados à progressão da doença ou a um pior prognóstico, incluem a idade avançada dos animais, o sexo masculino, predisposição racial, a presença de lesões valvulares graves (Olsen et al. 1999), o grau de prolapso do folheto valvular lesado, a presença de cordas tendíneas raturadas, um aumento acentuado das câmaras cardíacas esquerdas, a redução da função sistólica do VE (Sargent et al. 2015), a gravidade da ICC (indicada pelo grau de edema pulmonar e sinais clínicos), a presença de HP moderada a grave concomitante (Nelson and Couto 2019) e o aumento dos valores dos biomarcadores cardíacos a nível sérico (Nelson and Couto 2019). O aumento do AE pode ser o mais forte preditor ecocardiográfico, de redução do tempo médio de sobrevivência, dos animais com DMVM. Constatou-se que a velocidade, a que se dá o aumento do tamanho cardíaco, acelera nos 6 a 12 meses prévios ao estabelecimento clínico da ICC (Nelson and Couto 2019). Ainda, o aumento da pré-carga e a subsequente hipertrofia cardíaca excêntrica, foram considerados marcadores de gravidade da RM, e conseqüentemente da DMVM por Oyama (2012).

A presença de sinais clínicos, como maior intolerância ao exercício (Borgarelli et al. 2008) ou tosse (Rothrock and Rishniw 2019), valores aumentados de FC, graus de intensidade dos sopros cardíacos elevados (Häggström et al. 2000), a presença de caquexia cardíaca (diminuição dos valores da creatinina (Häggström et al. 2008)) e a presença de doenças concomitantes, tal como insuficiência renal (Borgarelli et al. 2008; Häggström et al. 2008), são também indicativos de um prognóstico mais reservado.

Os indicadores de prognóstico de redução da sobrevida dos animais, após o início de um quadro de ICC, estão também relacionados com as altas concentrações circulantes de NT-proBNP e troponina I. A redução das concentrações séricas destes biomarcadores cardíacos, após a instituição da terapêutica correta, é considerada um sinal favorável (Nelson and Couto 2019). Um estudo reconheceu, as concentrações de NT-proBNP $\geq 1,500$ pmol/L e

o VHS > 12 v, como fatores de risco independentes, para o desenvolvimento de um quadro de ICC em cães num estadio ACVIM B2, com instituição de um quadro de insuficiência cardíaca nos 3 a 6 meses subsequentes (Nelson and Couto 2019). Valores de NT-proBNP inferiores a 965 pmol/L, são reveladores de maiores tempos de sobrevivência (Rothrock and Rishniw 2019).

O desenvolvimento de complicações da DMVM, tal como fibrilhação atrial, rutura das cordas tendíneas, tromboembolismo ou enfarte do miocárdio, estão associadas a um pior prognóstico (Luis Fuentes et al. 2010). Embora a ICC seja a causa mais comum de morte, com uma evolução progressiva, por vezes, ocorrem episódios de morte súbita, como é o caso de animais que morrem durante um episódio fulminante de edema pulmonar (Nelson and Couto 2019). A presença de fibrilhação atrial está associada ao risco aumentado de morte em cães com DMVM, exibindo um tempo de sobrevivência médio de aproximadamente 142 dias, em contraste com os 234 dias, nos animais sem fibrilhação atrial (Jung et al. 2016).

O tempo médio estimado de sobrevivência de um animal diagnosticado com DMVM no estadio ACVIM B2, mantendo-se geralmente assintomático, até ao desenvolvimento de um quadro de ICC é de aproximadamente 1228 dias (Brownlie et al. 2022), podendo variar de 1 a 4 anos (Pinkos and Stauthammer 2021). Segundo Boswood et al. (2016b), os animais no estadio ACVIM B2, que receberam tratamento crónico PO de Pimobendan, na ausência de medicação cardiovascular concomitante, levou a um prolongamento de cerca de 60% do período pré-clínico, levando em média, a mais 462 dias de sobrevida, isto é, aproximadamente 15 meses, até ao desenvolvimento de um quadro de ICC ou culminar em morte. O tempo médio de sobrevivência para cães no estadio ACVIM C pode variar, entre cerca de 1 a 3 anos, sendo que está descrito que períodos entre 9 e 15 meses são mais presumíveis, e que aproximadamente 25% destes cães sobrevivem mais de 1,5 anos (Pinkos and Stauthammer 2021). O tempo de sobrevida, para pacientes no estadio ACVIM D, varia caracteristicamente entre os 3 e os 6 meses (Pinkos and Stauthammer 2021). O tempo de sobrevivência dos animais com DMVM, está relacionado com a terapêutica utilizada para resolução e controlo da ICC, isto é, estão relatados tempos de sobrevivência superiores quando os animais estão medicados com Pimobendan e IECAS, como o Enalapril ou o Benazepril (Hägström et al. 2008). Por outro lado, estão descritos tempos de sobrevida diminuídos, em animais com altas dosagens de Furosemida (Hägström et al. 2008; Ettinger et al. 2017). Estima-se que cerca de 40% a 70% dos casos de morte em animais com DMVM, seja realmente devido a uma agudização da doença cardíaca. No entanto, as estratégias para controlo da ICC estão a tornar-se cada vez mais eficazes na amenização dos sinais clínicos, na preservação da qualidade de vida e no aumento da esperança média de vida (Nelson and Couto 2019).

Na Europa e na América do Norte foram promovidos programas de melhoramento genético, destinados a reduzir a prevalência da DMVM, principalmente para raças como os

CKCS e Dachshunds. Na ausência de testes genéticos confiáveis, estes programas de melhoramento usam auscultar os animais, das raças predispostas, de forma a identificar a presença de um sopro cardíaco e/ou através de ecocardiografia, detectar e quantificar o grau de degenerescência da válvula e/ou regurgitação mitral. Animais que se enquadrem no estadio ACVIM A e exibam, um certo grau de sopro cardíaco e/ou achados ecocardiográficos consistentes com DMVM, não é permitida a sua utilização para meios reprodutivos. O “cut-off” da idade, para potenciais cães reprodutores é um parâmetro muito importante a ser avaliado. Deve ser estabelecida a idade, na qual os cães com início precoce de DMVM sejam excluídos, idade esta que não convém ser muito avançada de forma a não debilitar a população reprodutora, com perda de qualidade dos critérios reprodutivos (Birkegård et al. 2016). Na Suécia, estes estudos têm permitido uma diminuição da prevalência da DMVM na descendência, através da eleição dos reprodutores com mais de 5 anos de idade e sem sinais clínicos precoces, como é o caso da presença de sopro cardíaco (Brownlie et al. c2022).

CAPÍTULO 3 – AVALIAÇÃO DA DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) ENTRE OS ESTÁDIOS ACVIM B1 E B2, PRINCIPAIS SINAIS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS: UM ESTUDO RETROSPETIVO COM 71 CASOS CLÍNICOS

3.1. Objetivos

O principal objetivo deste estudo foi averiguar a evolução da doença entre os estádios B1 e B2, através da avaliação dos sinais clínicos e das alterações ecocardiográficas, numa amostra populacional de cães com DMVM, no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA).

Para tal, foram delineados os seguintes objetivos específicos: (i) analisar o comportamento evolutivo da DMVM nos estádios pré-clínicos (ACVIM B1 e B2); (ii) analisar através de estatística descritiva e inferencial as variáveis em estudo, características epidemiológicas, sinais clínicos e parâmetros ecocardiográficos, nos casos clínicos observados; (iii) discussão dos resultados obtidos à luz da bibliografia atualmente disponível. Os dados obtidos nesta dissertação, poderão contribuir para uma melhor perceção da DMVM canina, e expressar a relevância da prevenção da doença, no contexto dos vários estudos desenvolvidos em Medicina Veterinária.

A análise do comportamento evolutivo da doença prendeu-se na perceção do espaço temporal em que a doença demorou a progredir entre os dois estádios pré-clínicos da DMVM, ou a estagnação no primeiro estadio assintomático. Foram também considerados e diferenciados os sinais clínicos apresentados pelos animais, nos diferentes momentos de avaliação e as respetivas alterações ao nível dos parâmetros ecocardiográficos.

3.2. Materiais e métodos

3.2.1. Seleção da Amostra

O presente estudo compreendeu uma amostra de cães, examinados no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA), em Mafra, durante um período de aproximadamente 7 anos (2015 - 2022). A amostra em estudo foi composta por cães com diagnóstico de doença mixomatosa da válvula mitral, confirmada e categorizada através de exame ecocardiográfico. O grupo de pacientes incluiu casos seguidos no hospital e casos referenciados.

3.2.2 Critérios de Inclusão da Amostra

No presente estudo foram incluídos cães com diagnóstico de DMVM no estadio ACVIM B1, que ao longo do tempo evoluíram para o estadio ACVIM B2, tal como, animais que entre duas monitorizações, se mantiveram no estadio ACVIM B1, e também animais que foram diagnosticados com a doença no primeiro estadio pré-clínico e não realizaram qualquer tipo de seguimento. Como critérios de inclusão foram ainda considerados cães com presença de determinadas alterações associadas, nomeadamente hipertensão pulmonar, insuficiência da válvula tricúspide e insuficiência da válvula aórtica.

3.2.3 Critérios de Exclusão da Amostra

Como critérios de exclusão consideraram-se todos os cães analisados no período em estudo que, não obtiveram qualquer diagnóstico de DMVM no estadió ACVIM B1, com corroboração do exame ecocardiográfico, e ausência de alterações compatíveis com a DMVM, ou que apresentavam qualquer outra doença cardíaca. O diagnóstico de alterações como Cardiomiopatia Dilatada (CMD), neoplasia cardíaca ou extra-cardíaca, derrame pericárdico e doença respiratória primária, foram também estabelecidos como critérios de exclusão.

3.2.4 Revisão dos Registos Clínicos

Os registos médicos foram obtidos através do Software OranGestVET® da MagniSoft e através da cooperação de profissionais do HVA. A informação recolhida compreendeu dados epidemiológicos, anamnese, sinais clínicos e exame ecocardiográfico de cada animal incluído na amostra.

3.2.5 Epidemiologia e História Clínica

A amostra populacional do presente estudo foi caracterizada, quanto à idade, sexo (machos e fêmeas), raça, peso corporal, sinais clínicos (sopro cardíaco – em diferentes graus (Tabela 9 – Anexo 2) –, síncope, tosse, taquipneia, intolerância ao exercício e cianose), data de diagnóstico e estadiamento da DMVM (inicialmente no estadió ACVIM B1 e com posterior evolução para o estadió ACVIM B2, manutenção em B1, ou evolução desconhecida). Para além disso, foi avaliada a história clínica do doente, assim como, o motivo subjacente à execução do segundo estudo ecocardiográfico, quando aplicável.

3.2.6 Dados Imagiológicos e Medições Ecocardiográficas Avaliadas

Os relatórios de ecocardiografia da amostra incluída no estudo, cedidos pelo HVA e executados por diferentes médicos da equipa de Cardiologia do Centro de Cardiologia Veterinária (CCVA) do Hospital Veterinário do Atlântico, foram empregues para a discriminação e estudo das variáveis ecocardiográficas e consequentes conclusões.

Os parâmetros ecocardiográficos permitiram o diagnóstico definitivo de DMVM e categorizar o seu estadió segundo o consenso ACVIM de 2019. Os parâmetros incluídos na avaliação estatística foram os seguintes: Relação entre o diâmetro do AE e diâmetro da Aorta (Rácio AE:Ao), Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole Normalizado para o peso corporal (LVIDdN), Fração de Ejeção (%FE) e Fração de Encurtamento (%FS).

Tal como observado anteriormente na revisão bibliográfica de apoio a este estudo, alguns dos parâmetros ecocardiográficos não são retirados de forma direta dos ecógrafos, e necessitam de algumas fórmulas matemáticas, expressas em baixo, para a determinação das variáveis a avaliar.

Com a aplicação do modo M ecocardiográfico, e para avaliação dimensional do VE, foram empregues duas variáveis, o LVIDd e o LVIDdN, a primeira retirada diretamente das medições durante o exame, e a última calculada, através do método de Cornell et al. (2004) (Figura 9) e utilizada posteriormente, para a comparação entre grupos, uma vez que se relaciona com o peso corporal de cada indivíduo. É importante que a medição do LVIDd seja em centímetros (e não em milímetros, como por vezes é indicado) e que o peso seja em Kg, para o cálculo do LVIDdN (Gordon et al. 2017).

$$LVIDdN = \frac{LVIDd \text{ (em cm)}}{\text{Peso Corporal (em Kg)}^{0,294}}$$

Figura 9 - Fórmula para cálculo do LVIDdN através do método de Cornell et al. (2004).

Para cálculo da %FE, pelo método de Teicholz, foram utilizados os parâmetros ecocardiográficos LVd e LVs, através das equações abaixo (Figura 10).

$$LVVd = \frac{7 \times LVd^3}{2,4 + LVd}$$

$$LVVs = \frac{7 \times LVs^3}{2,4 + LVs}$$

$$\text{Volume Sistólico} = LVVd - LVVs$$

$$\%FE = \frac{LVVd \times LVVs}{LVVd} \times 100$$

Figura 10 - Fórmulas para cálculo da %FE, através do método de Teicholz (Boon 2011).

LVVd – Volume Diastólico do VE ; LVVs - Volume Sistólico do VE ; LVd – Dimensão do VE durante a diástole; LVs - Dimensão do VE durante a sístole; %FE – Fração de Ejeção

Para o cálculo da %FS, é possível recorrer à fórmula abaixo (Figura 11), através de critérios ecocardiográficos facilmente identificáveis.

$$\%FS = \frac{LVd - LVs}{LVd} \times 100$$

Figura 11 - Fórmulas para cálculo da %FS (Boon 2011).

LVd – Dimensão do VE durante a diástole ; LVs - Dimensão do VE durante a sístole; %FS – Fração de Encurtamento

3.2.7 Avaliação Estatística

Após recolha e apreciação da informação disponível para cada animal, procedeu-se à criação e organização de uma base de dados, através do programa informático Microsoft Office Excel® 2022. Com recurso a este programa, foi efetuada a análise estatística descritiva (mínimo, máximo, média ± desvio-padrão, mediana (Q1(25%);Q3(75%)) das diferentes variáveis alusivas aos animais incluídos no estudo, tais como a idade, o sexo, o peso e o

estadio da doença aquando do diagnóstico e monitorização e, ainda, a análise estatística dos sinais clínicos presentes (através da frequência absoluta e relativa de ocorrência), descrita nas fichas clínicas dos animais, e do motivo para a execução do segundo estudo ecocardiográfico, quando aplicável.

Seguidamente, para a análise estatística inferencial utilizou-se o software *IBM® SPSS® Statistics* versão 28.0.1.0 (142). O teste de normalidade *Shapiro-Wilk*, em consequência da amostra n_{B1-B2} ser inferior a 30, foi empregue de forma a apreciar a distribuição das variáveis quantitativas, relativas aos parâmetros ecocardiográficos (rácio AE:Ao, LVIDdN, %FE e %FS). Para as variáveis com uma distribuição normal, uma vez tratando-se de um estudo retrospectivo, e com avaliação do mesmo animal em dois momentos díspares, selecionou-se o teste t de *Student* (teste paramétrico) para amostras emparelhadas, de forma a verificar a existência ou não, de diferenças estatisticamente significativas entre a média dos diferentes parâmetros ecocardiográficos avaliados, nos dois estadios pré-clínicos da doença. Foi definido como nível de significância estatística quando $p < 0,05$ (Intervalo de Confiança de 95%).

Recorreu-se também ao critério de *Cohen* (*d* de *Cohen*), e mais especificamente à *Correção de Hedges*, por n_{B1-B2} ser inferior a 20, para concluir quais as diferenças realmente importantes, através do tamanho do efeito/magnitude do efeito, isto é, a força da relação entre as diferenças estatisticamente significativas observadas, entre os dois grupos (estadios ACVIM B1 e B2), e os critérios ecocardiográficos apreciados que apresentaram diferenças significativas. Os valores de *d* e *g*, referentes respetivamente a, *Cohen* e *Hedges* são interpretados de forma semelhante. Uma interpretação comumente utilizada, refere-se a tamanhos do efeito como pequenos ($d < 0,2$), médios ($0,2 < d < 0,8$) e grandes ($d > 0,8$), com base em padrões de referência sugeridos por *Cohen* (1988). Contudo, estes valores são arbitrários e não devem ser interpretados de forma inflexível (*Lakens* 2013).

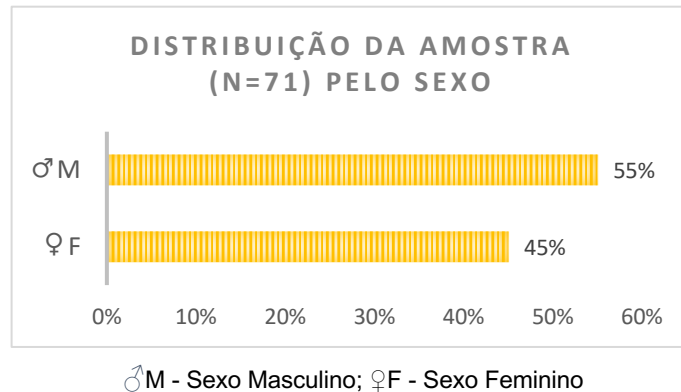
3.3. Resultados

3.3.1 Caracterização Epidemiológica da Amostra

A amostra abrangida neste estudo integrou um grupo heterogéneo, representado por diferentes raças e sexos, com idades compreendidas entre 1 e os 16 anos ($9,93 \pm 2,70$ anos) e peso corporal entre 2,5 e 48 Kg ($13,86 \pm 10,91$ Kg), no primeiro momento de avaliação, isto é, ao diagnóstico da doença no estadio ACVIM B1. No referente ao sexo (Gráfico 2), foi observado que, dos 71 casos, os machos constituíram a maioria da amostra ($n=39$; 55%), quando comparado com as fêmeas ($n=32$; 45%). A média de idades dos machos foi de $10,26 \pm 2,53$ anos e das fêmeas $9,53 \pm 2,88$ anos de idade. A média do peso dos machos foi de $13,76 \pm 11,53$ Kg e das fêmeas $13,98 \pm 10,28$ Kg. Para os 10 animais pertencentes ao grupo

B1-B2 ($n_{B1-B2}=10$), a média das idades ao diagnóstico da doença no estadió ACVIM B2 foi de $12,70 \pm 2,98$ anos, e relativamente ao peso obteve-se uma média de $8,14 \pm 2,55$ Kg.

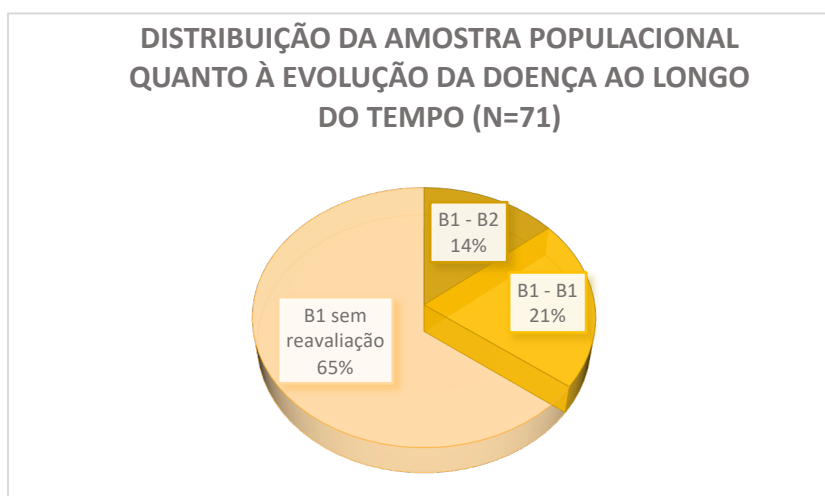
Gráfico 2 - Distribuição da amostra (n=71) pelo sexo.



No presente estudo, estiveram representadas 17 raças, das quais Caniche ($n=6$), Yorkshire Terrier ($n=8$), Labrador Retriever ($n=5$), Dachshund/Teckel ($n=3$), Pequinois ($n=3$), Buldogue Francês ($n=2$), Perdigueiro Português ($n=1$), Weimereiner ($n=1$), Borzoi ($n=1$), Whippet ($n=1$), Border Collie ($n=1$), CKCS ($n=1$), Pastor Alemão ($n=1$), Bichon Maltês ($n=1$), Shih-Tzu ($n=1$), Basset Hound ($n=1$), Beagle ($n=1$), e por fim, animais SRD - sem raça definida ($n=33$).

Considerando a evolução da doença, ao longo do tempo, foram analisados 10 animais (14%) dos quais a doença evoluiu do estadió ACVIM B1 para o estadió ACVIM B2, da doença em estudo (B1-B2), 15 animais (21%) que se mantiveram no estadió B1 entre monitorizações (B1-B1), e 46 animais (65%) que foram diagnosticados no estadió ACVIM B1 e para os quais é desconhecida a sua evolução posterior (B1_{SR}) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição da amostra populacional quanto à evolução da doença ao longo do tempo (N=71).



3.3.2 Evolução da DMVM entre o Estadio ACVIM B1 e B2

O grupo B1-B2 da amostra do presente estudo, constituído por 10 indivíduos, inclui os animais que ao longo de dois momentos distintos, separados no tempo, foram diagnosticados, primeiramente, com DMVM no estadio ACVIM B1, e que, posteriormente, houve progressão e assim, o diagnóstico da doença no estadio ACVIM B2. Na Tabela 1, estão representados os 10 pacientes, com as respetivas datas de diagnóstico dos dois estadios pré-clínicos da DMVM.

Tabela 1 - Lista de pacientes do grupo B1-B2 e, respetivas datas de diagnóstico dos dois estadios pré-clínicos da DMVM.

	Data diagnóstico B1	Data diagnóstico B2	Δ (em dias)
Paciente 1	24/04/15	18/03/17	694
Paciente 2	26/10/16	07/09/20	1412
Paciente 3	13/06/17	02/09/19	811
Paciente 4	31/01/18	03/06/19	488
Paciente 5	21/01/19	04/01/22	1079
Paciente 6	29/07/19	08/07/20	345
Paciente 7	14/11/19	02/06/22	931
Paciente 8	19/10/20	02/06/22	591
Paciente 9	15/03/21	09/08/21	147
Paciente 10	01/06/21	04/04/22	307

Δ - Intervalo de tempo (em dias)

Após análise descritiva da variável tempo para a progressão da doença, verificou-se que, no grupo B1-B2, o tempo médio foi de $680,5 \pm 388,1$ dias, tendo sido o máximo observado de 1412 dias e o mínimo de 147 dias, tal como descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise descritiva da variável tempo de progressão da doença (em dias) no grupo de animais B1-B2.

Avaliação Temporal - B1 to B2

Máximo (em dias)	1412
Mínimo (em dias)	147
Média (em dias)	680,5
DP (em dias)	388,1

DP - Desvio padrão

3.3.3 Diagnóstico e Evolução dos Animais com DMVM no Estadio ACVIM B1

O grupo B1-B1 da amostra do presente estudo, composto por 15 indivíduos, inclui os animais que, ao longo de dois momentos distintos, separados no tempo, foram diagnosticados primeiramente com DMVM no estadio ACVIM B1, e que posteriormente, por não haver desenvolvimento da doença, sobreveio a reavaliação no mesmo estadio da doença. Na

Tabela 3, estão apresentados os 15 pacientes, com as datas relativas ao diagnóstico e à reavaliação do estadió inicial da DMVM.

Tabela 3 - Lista de pacientes do grupo B1-B1 e, respetivas datas de diagnóstico e reavaliação do estadió ACVIM B1.

	Data diagnóstico B1	Data reavaliação B1	Δ (em dias)
Paciente 11	14/11/14	13/02/20	1917
Paciente 12	17/11/17	14/04/20	879
Paciente 13	08/01/18	06/03/19	422
Paciente 14	16/05/18	24/06/19	404
Paciente 15	20/09/18	14/06/21	998
Paciente 16	12/11/18	29/11/21	1113
Paciente 17	27/11/18	22/02/21	818
Paciente 18	24/12/18	20/05/19	147
Paciente 19	18/05/19	26/05/21	739
Paciente 20	12/10/19	25/07/22	1017
Paciente 21	17/08/20	18/08/22	731
Paciente 22	05/01/21	09/09/22	612
Paciente 23	01/02/21	02/05/22	455
Paciente 24	22/02/21	13/05/22	445
Paciente 25	05/07/21	18/01/22	197

Δ - Intervalo de tempo (em dias)

Após análise descritiva da variável tempo de estagnação da doença no estadió ACVIM B1, verificou-se que no grupo B1-B1, esse tempo médio foi de $726,3 \pm 442$ dias, tendo sido o máximo observado de 1917 dias e o mínimo de 147 dias, tal como descrito na Tabela 4.

Tabela 4 - Análise descritiva da variável tempo de progressão da doença (em dias) no grupo de animais B1-B1.

Avaliação Temporal - B1 to B1

Máximo (em dias)	1917
Mínimo (em dias)	147
Média (em dias)	726,3
DP (em dias)	442

DP - Desvio padrão

No grupo B1_{SR}, composto por 46 indivíduos, incluíram-se os animais que, após o diagnóstico da DMVM, no estadió ACVIM B1, não regressaram ao CAMV para a realização de um novo estudo ecocardiográfico. Na Tabela 6 (Anexo 2), estão apresentados os 46 pacientes, com a data da realização do primeiro estudo ecocardiográfico e consequente diagnóstico da doença no estadió pré-clínico B1, e o intervalo recomendado para a realização de nova ecocardiografia segundo as linhas de orientação (*Guidelines*) propostas pelo ACVIM.

3.3.4 Sinais Clínicos

Todos os animais incluídos no estudo foram sujeitos a um EEG prévio à realização do estudo ecocardiográfico quer no primeiro, quer no segundo momento de apreciação, que incluiu também um exame clínico. A presença, ou ausência, dos sinais clínicos, no momento da realização do exame ecocardiográfico, no grupo de animais B1-B2, estão sumarizados na Tabela 5.

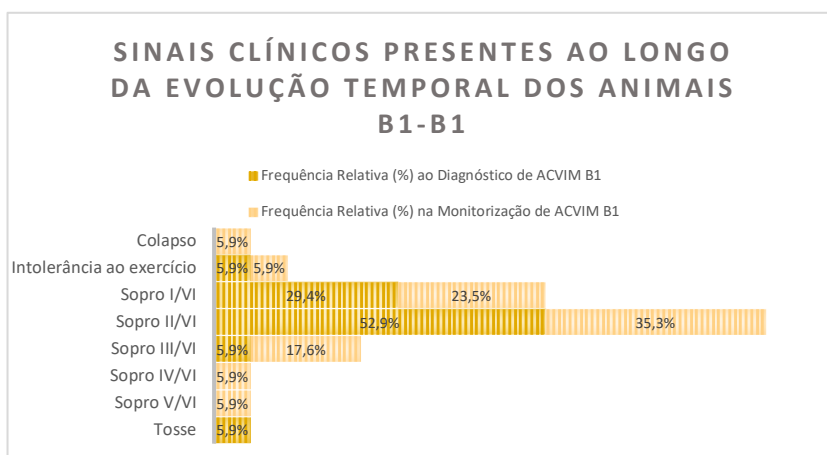
Tabela 5 - Sinais Clínicos observados no momento do diagnóstico da DMVM no grupo B1-B2.

Sinais Clínicos	nB1	nB2
Assintomático (excepto sopro)	10	6
Cianose	0	1
Intolerância ao Exercício	0	4
Síncope	0	1
Sopro cardíaco	10	10
Taquipneia	0	3
Tosse	0	4

Neste grupo de animais, constituído por 10 cães, aquando do diagnóstico do estadió ACVIM B1, 10% ($n_{B1-B2}=1$) apresentavam um sopro audível de grau I/VI, 60% ($n_{B1-B2}=6$) apresentavam um sopro de grau II/VI, 10% ($n_{B1-B2}=1$) apresentavam um sopro de grau III/VI e 20% ($n_{B1-B2}=2$) apresentavam um sopro audível de grau IV/VI. Já no diagnóstico do estadió ACVIM B2, 10% ($n_{B1-B2}=1$) apresentavam um sopro audível de grau I/VI, 50% ($n_{B1-B2}=5$) apresentavam um sopro de grau II/VI, 20% ($n_{B1-B2}=2$) apresentavam um sopro de grau III/VI e 20% ($n_{B1-B2}=2$) apresentavam um sopro audível de grau IV/VI. Quanto ao ponto de intensidade máxima e tempo no ciclo cardíaco, todos ($n_{B1-B2}=10$) os indivíduos, do grupo B1-B2, apresentavam um sopro audível sistólico apical esquerdo.

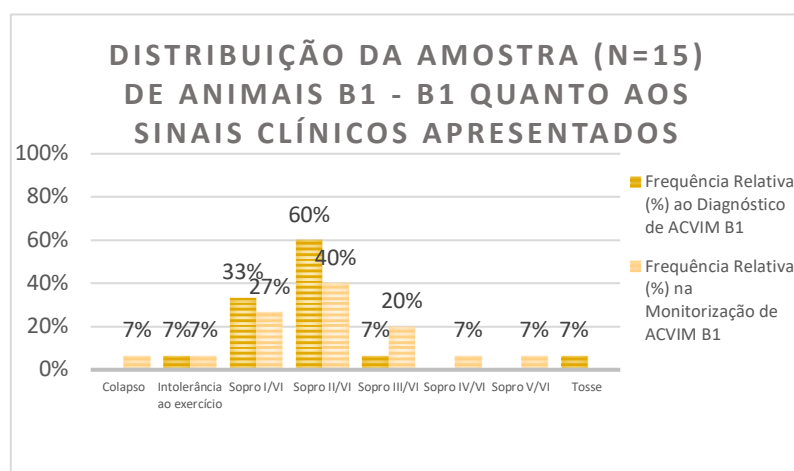
Do grupo de animais B1-B1, o principal sinal clínico presente no ato de consulta, aquando do diagnóstico de DMVM no estadió ACVIM B1 (Gráfico 4), foi o sopro cardíaco audível de grau II/VI (52,9%), seguido do sopro de grau I/VI (29,4%), sopro de grau III/VI (5,9%), intolerância ao exercício (5,9%) e tosse (5,9%). Já no momento da monitorização e preservação de um estadió ACVIM B1, o sinal clínico mais prevalente passou por sopro cardíaco audível de grau II/VI (35,3%), seguido por sopro de grau I/VI (23,5%), sopro de grau III/VI (17,7%), sopro de grau IV/VI (5,9%), sopro de grau V/VI (5,9%), intolerância ao exercício (5,9%) e colapso (5,9%).

Gráfico 4 - Sinais Clínicos presentes ao longo da evolução dos animais B1-B1.



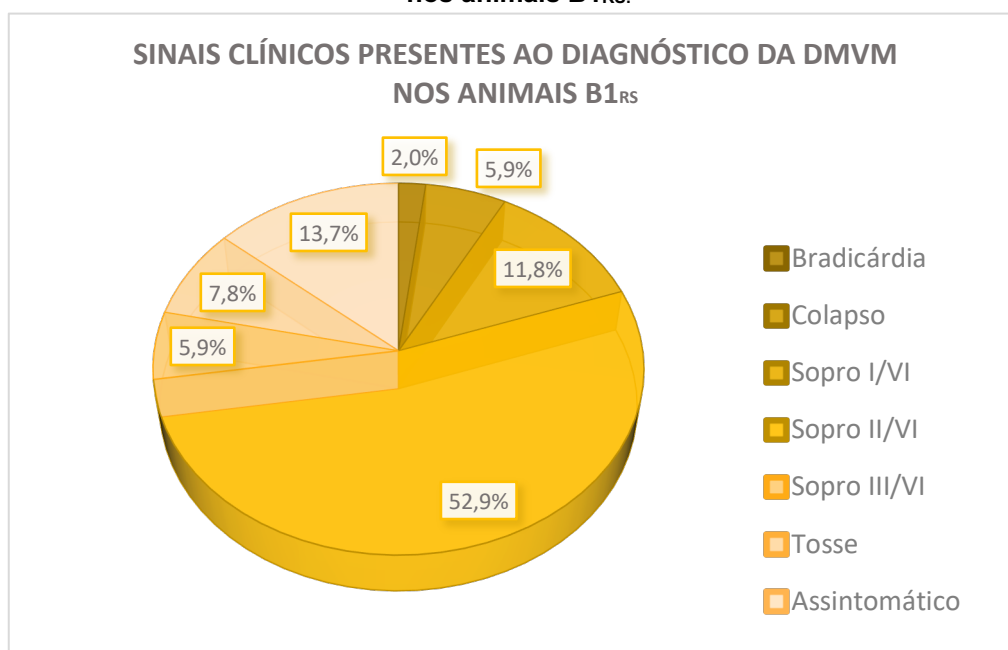
Ainda dentro do mesmo grupo da amostra, composto por 15 animais, no diagnóstico da DMVM no estadio ACVIM B1 (Gráfico 5), 60% ($n_{B1-B1}=9$) apresentava um sopro cardíaco audível de grau II/VI, seguido de 33% ($n_{B1-B1}=5$) com sopro de grau I/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) sopro de grau III/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) intolerância ao exercício e 7% ($n_{B1-B1}=1$) tosse. Já no momento da monitorização e conservação do estadio ACVIM B1, 40% ($n_{B1-B1}=6$) apresentavam um sopro cardíaco audível de grau II/VI, seguido por 27% ($n_{B1-B1}=4$) com um sopro de grau I/VI, 30% ($n_{B1-B1}=3$) com um sopro de grau III/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) sopro de grau IV/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) com sopro de grau V/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) com intolerância ao exercício e 7% ($n_{B1-B1}=1$) com colapso.

Gráfico 5 - Distribuição da amostra (n=15) de animais B1 - B1 quanto aos sinais clínicos apresentados.



No grupo B1_{SR} (Gráfico 6), o sinal clínico preponderante foi o sopro cardíaco audível de grau II/VI (52,9%, $n_{B1SR}=27$), seguido de animais assintomáticos – sem sopro cardíaco audível (13,7%, $n_{B1SR}=7$), sopro de grau I/VI (11,8%, $n_{B1SR}=6$), tosse (7,8%, $n_{B1SR}=4$), sopro de grau III/VI (5,9%, $n_{B1SR}=3$), colapso (5,9%, $n_{B1SR}=3$) e bradicardia (2,0%, $n_{B1SR}=1$). Os animais assintomáticos ($n_{B1SR}=7$), realizaram o estudo ecocardiográfico como parte do protocolo de avaliação pré-cirúrgica.

Gráfico 6 - Sinais clínicos presentes ao diagnóstico da DMVM nos animais B1_{RS}.

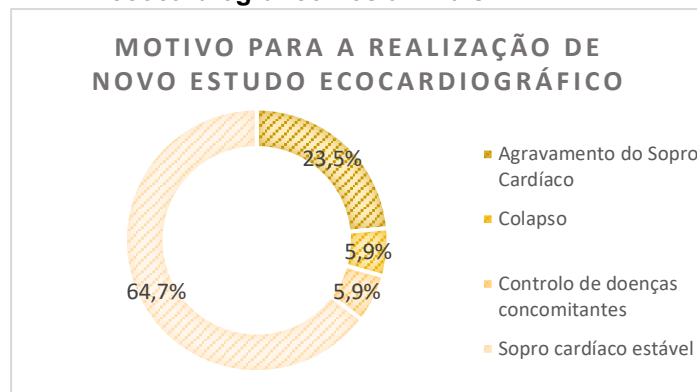


3.3.5 Motivo da Reavaliação

Do grupo B1-B2, 70% ($n_{B1-B2}=7$) dos animais regressaram ao CAMV para um novo estudo ecocardiográfico após o período estipulado para a reavaliação, isto é, após 12 meses do último estudo ecocardiográfico, com ou sem alterações ao nível dos sinais clínicos. No entanto, 30% ($n_{B1-B2}=3$) necessitaram de um novo exame, por agudização dos sinais clínicos, anterior aos 12 meses estipulados como o tempo (limite superior), para a realização de novo follow-up, quer seja por taquipneia, tosse, cianose e/ou intolerância ao exercício.

Por outro lado, no grupo B1-B1, a razão que mais motivou a reavaliação dos animais através de um novo estudo ecocardiográfico (Gráfico 7) foi o agravamento da intensidade do sopro cardíaco audível pré-existente (23,5%, $n_{B1-B1}=4$), seguido de episódios de colapso (5,9%, $n_{B1-B1}=1$) e por fim, para controlo de doenças concomitantes, como é o caso do Síndrome de Cushing (5,9%, $n_{B1-B1}=1$). A maioria dos animais deste grupo, realizaram o segundo momento de apreciação, sem qualquer agravamento da doença e dos sinais clínicos, mas sim, pela existência de um sopro cardíaco audível que se manteve estável durante os dois momentos distintos de avaliação (64,7%, $n_{B1-B1}=11$).

Gráfico 7 - Motivo para a realização de um novo estudo ecocardiográfico nos animais B1-B1.



3.3.6 Valor Diagnóstico da Ecocardiografia e Principais Alterações

O exame ecocardiográfico permite identificar lesões ao nível das válvulas cardíacas, confirmar a presença de regurgitação valvular, documentar a presença de remodelação cardíaca, estimar as pressões intracardíacas e quantificar a função ventricular sistólica (Bonagura and Schober 2009). Neste estudo, foram seleccionadas quatro variáveis, parametrizadas durante o estudo ecocardiográfico, de cada animal do grupo B1-B2 (Gráfico 8), duas que identificam, ou não, a presença de remodelação cardíaca (rácio AE:Ao e LVIDdN), e outras duas que, permitem quantificar possíveis alterações ao nível da função sistólica do VE (%FE e %FS).

Relativamente às mensurações ecocardiográficas para a avaliação da dimensão do AE, uma das alterações mais precoces com a progressão da doença, o critério utilizado foi a relação entre o diâmetro do AE e o diâmetro da Ao - rácio AE:Ao, obtido na vista paraesternal direita do eixo curto (2D). Este rácio apresentou valores mínimo de 1,179 e máximo de 1,577, com uma média (\pm DP) de $1,316 \pm 0,137$, e mediana de 1,258 (1,208;1,424), no estadio ACVIM B1. Já no estadio ACVIM B2, obtiveram-se resultados de valores mínimo de 1,374 e máximo de 2,541, com uma média (\pm DP) de $1,853 \pm 0,294$ e mediana de 1,827 (1,707;1,934). Atentando ao facto de valores de rácio AE:Ao $\geq 1,6$ serem compatíveis com dilatação atrial esquerda (Boon 2011), obteve-se uma percentagem nula de animais no estadio ACVIM B1 ($n_{B1-B2} = 0$) com valores aumentados e, pelo contrário, no grupo B1 – B2, quando diagnosticados no estadio ACVIM B2, 90% ($n_{B1-B2} = 9$) dos animais, apresentavam este parâmetro aumentado, indicando remodelação cardíaca. A relação AE:Ao é empregue, como indicador de prognóstico (Boon 2011), sendo que, valores superiores a 1,7, mostraram ser um indicador de mau prognóstico. Assim, neste grupo de animais, com diagnóstico da doença no estadio ACVIM B2, 80% ($n_{B1-B2} = 8$) tinham um rácio AE:Ao $> 1,7$. Com a realização dos testes de amostras emparelhada, para a comparação das médias deste índice, entre os dois estadios pré-clínicos da doença, o teste t – *Student* revelou existir uma diferença

estatisticamente significativa entre os diferentes estadios [$t(9) = 9,12$ (IC_{95%} - 0,671 ; - 0,404), com $p < 0,001$, sendo 9 os graus de liberdade ($n_{B1-B2}-1$)].

No primeiro momento de avaliação, aquando do diagnóstico da DMVM no estadio ACVIM B1, o diâmetro interno mínimo do VE, no fim da diástole, dos 10 cães pertencentes ao grupo B1-B2 em estudo, foi de 2,430 cm e o valor máximo de 3,590 cm, tendo sido a média (\pm DP) deste valor $2,894 \pm 0,364$ cm. Por outro lado, com a progressão da doença e o diagnóstico da doença no estadio ACVIM B2, os valores mínimo e máximo foram, respetivamente, de 2,657 e 4,180 cm, tendo sido a média e respetivo desvio padrão de $3,206 \pm 0,503$ cm.

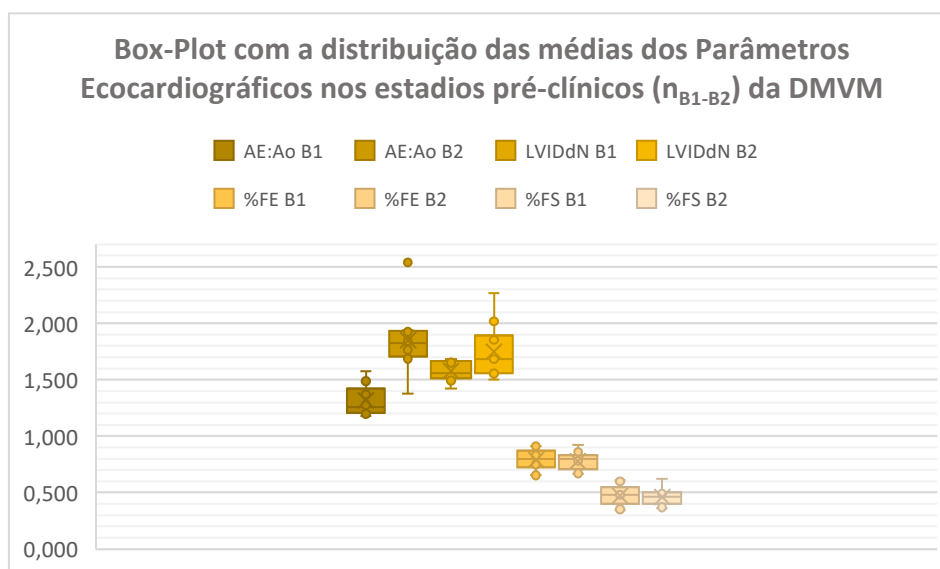
O valor mínimo para o parâmetro LVIDdN, no estadio ACVIM B1, para a amostra em estudo $n_{B1-B2}=10$, foi de 1,422 cm e o máximo de 1,686 cm, tendo sido a média $1,577 \pm 0,089$ cm, e a mediana de 1,561 (1,515;1,669) cm. Já para o estadio ACVIM B2, os valores mínimo e máximo foram de, respetivamente, 1,499 e 2,268 cm, com uma média de $1,747 \pm 0,239$ cm. A mediana do LVIDdN deste grupo, ao diagnóstico do estadio ACVIM B2, foi de 1,684 (1,556;1,894) cm. Relativamente a este valor mensurado, nenhum animal diagnosticado no estadio ACVIM B1 da DMVM, apresentou valores iguais ou superiores a 1,7, no entanto, quando evoluíram para o estadio ACVIM B2, 40% dos animais ($n_{B1-B2}=4$) obtiveram este parâmetro aumentado, ao contrário dos outros 60% ($n_{B1-B2}=6$), que mantiveram este critério abaixo do limite inferior do IR. Após realização do teste $t - Student$, este revelou existir diferença estatisticamente significativa entre os diferentes estadios pré-clínicos da DMVM [$t(9) = 2,64$ (IC_{95%} - 0,314 ; - 0,024), com $p = 0,027$, sendo 9 os graus de liberdade ($n_{B1-B2}-1$)].

No grupo B1-B2, no momento do diagnóstico do estadio ACVIM B1, os valores mínimo e máximo da %FE foram de, respetivamente, 65,4% e 91%. Tendo sido a média dentro deste grupo de $79,2 \pm 9,2\%$. Relativamente ao mesmo grupo, mas ao diagnóstico do estadio ACVIM B2, o valor mínimo apresentado foi de 67%, enquanto o valor máximo foi de 92%. A média e respetivo desvio padrão deste grupo foram de $78,1 \pm 8,3\%$.

A fração de encurtamento (%FS) variou entre 34,6% e 61%, e a média calculada deste parâmetro ecocardiográfico, foi de $47,4 \pm 9,2\%$, no estadio ACVIM B1. Com a progressão da doença, e no segundo estudo ecocardiográfico, realizado para diagnóstico de DMVM no estadio ACVIM B2, os valores mínimo e máximo foram, na devida ordem, de 36,0% e 62,0%, suportando uma média de $46,3 \pm 8,0\%$. Dos 10 animais pertencentes ao grupo B1-B2, no estadio ACVIM B1, 40% dos animais ($n_{B1-B2}=4$) obtiveram valores de %FS superiores ou iguais a 50%, contudo, ao diagnóstico do estadio ACVIM B2, apenas 20% ($n_{B1-B2}=2$) dos animais tinham valores superiores a 50%. Na amostra estudada ($n_{B1-B2}=10$), não foi registado qualquer valor de %FS inferior a 25%, tanto ao diagnóstico do estadio ACVIM B1, como ao diagnóstico do estadio ACVIM B2.

Na comparação destes dois últimos parâmetros ecocardiográficos, o teste t – *Student* para amostras emparelhadas, não revelou quaisquer diferenças significativas entre os dois estadios pré-clínicos da DMVM, originando $t_{\%FE}(9) = 0,65$ (IC_{95%} - 2,83 % ; 5,09 %), com $p = 0,534$, sendo 9 os graus de liberdade ($n_{B1-B2}-1$), e $t_{\%FS}(9) = 0,69$ (IC_{95%} - 2,48 % ; 4,64 %), com $p = 0,510$, sendo 9 os graus de liberdade ($n_{B1-B2}-1$).

Gráfico 8 - Box-Plot com a distribuição das médias dos Parâmetros Ecocardiográficos nos estadios pré-clínicos (n_{B1-B2}) da DMVM.



A Tabela 6 descreve sucintamente, os parâmetros ecocardiográficos avaliados nos pacientes do grupo B1-B2. As medições detalhadas de cada animal do grupo B1-B2 estão disponibilizadas no anexo 2 (Tabela 11).

Tabela 6 - Análise descritiva dos parâmetros ecocardiográficos, registados na totalidade dos pacientes caninos do grupo B1-B2, submetidos a exame.

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
AE:Ao B1	1,179	1,577	1,316	0,137
AE:Ao B2	1,374	2,541	1,853	0,294
LVIDdN B1	1,423	1,686	1,577	0,089
LVIDdN B2	1,499	2,268	1,747	0,239
%FE B1	65,4%	91,0%	79,2%	9,2%
%FE B2	67,0%	92,0%	78,1%	8,3%
%FS B1	34,6%	61,0%	47,4%	9,2%
%FS B2	36,0%	62,0%	46,3%	8,0%

Pretendendo relacionar-se a gravidade da DMVM, com os valores dos parâmetros avaliados ecocardiograficamente, procedeu-se à realização do teste estatístico t – *Student* de amostras emparelhadas (Figura 12), como forma de comparar as médias entre os parâmetros ecocardiográficos, nos dois estadios iniciais da DMVM. Comprovou-se que existe uma diferença estatisticamente significativa nas médias dos critérios ecocardiográficos (rácio

AE:Ao e LVIDdN), avaliados entre os dois estadios da doença. Pelo contrário, nos parâmetros da %FE (Teich) e da %FS, não se comprovou a existência de qualquer variação estatística significativa, nas médias entre os dois estadios da doença para os critérios ecocardiográficos avaliados.

Teste de amostras emparelhadas										
Diferenças emparelhadas										
	Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Significância		
				Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p	
AE:Ao B1 - AE:Ao B2	-,537	,186	,059	-,671	-,404	-9,121	9	<,001	<,001	
LVIDdN B1 - LVIDdN B2	-,169	,202	,064	-,314	-,024	-2,643	9	,013	,027	
%FE (Teich) B1 - %FE (Teich) B2	1,13%	5,53%	1,75%	-2,83%	5,09%	,646	9	,267	,534	
%FS B1 - %FS B2	1,08%	4,98%	1,58%	-2,48%	4,64%	,686	9	,255	,510	

Figura 12 - Teste estatístico t – Student de amostras emparelhadas, como forma de comparar as médias, entre os Parâmetros Ecocardiográficos, nos dois estadios iniciais da DMVM.

Após a realização do teste *d de Cohen*, e respetiva *Correção de Hedges* (Figura 13), demonstrou-se existir um tamanho do efeito grande, com um resultado de 2,64 ($d > 0,8$), entre os dois grupos, em relação ao parâmetro rácio AE:Ao, o que possibilita afirmar que existe uma diferença relevante entre as médias dos dois grupos para a mesma variável, e um tamanho do efeito médio de 0,76 ($0,5 < d < 0,8$) para a variável LVIDdN, o que afirma haver uma variação não tão acentuada, entre os dois estadios e o parâmetro ecocardiográfico, como acontece para a variável AE:Ao.

Tamanhos de efeitos de amostras em pares					
	Padronizador ^a	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95%		
			Inferior	Superior	
AE:Ao B1 - AE:Ao B2	d de Cohen	,186	-2,884	-1,424	
	Correção de Hedges	,204	-2,636	-1,301	
LVIDdN B1 - LVIDdN B2	d de Cohen	,202	-,836	-,092	
	Correção de Hedges	,222	-,764	-,084	
%FE (Teich) B1 - %FE (Teich) B2	d de Cohen	5,53%	,204	,826	
	Correção de Hedges	6,05%	,187	,754	
%FS B1 - %FS B2	d de Cohen	4,98%	,217	,839	
	Correção de Hedges	5,45%	,198	,766	

Figura 13 - Teste d de Cohen, e respetiva Correção de Hedges, para apurar a magnitude do efeito para as variáveis com existência de diferenças estatisticamente significativas comprovadas através do teste t – Student anteriormente apresentado.

3.4. Discussão

A DMVM é a doença cardíaca mais comum na população canina, e tem uma maior prevalência em raças de pequeno-médio porte comparativamente com raças grandes, sendo mais comum em animais de idade mais avançada (Bonnett et al. 2005). Caracteriza-se por uma degeneração progressiva da válvula mitral e regurgitação. Muitos cães com DMVM experienciam um longo período pré-clínico, durante o qual, podem desenvolver dilatação e hipertrofia miocárdica excêntrica, com alteração da matriz intracelular, das câmaras cardíacas do lado esquerdo, de forma a compensar a sobrecarga de volume, que ocorre cronicamente

(Pedersen and Haggstrom 2000; Häggström et al. 2004; Bonnett et al. 2005). Estas mudanças estruturais são utilizadas para identificar cães com a doença, em estádios pré-clínicos mais avançados, através de um esquema de pressupostos concebido pelo ACVIM (Tabela 7 – Anexo 1).

O propósito do presente estudo foi analisar o comportamento da DMVM nos estádios pré-clínicos (ACVIM B1 e B2), num conjunto de casos identificados, ao nível da evolução, bem como fazer a sua caracterização clínica e correlacionar algumas variáveis ecocardiográficas, entre os dois estádios assintomáticos da doença. Embora seja uma doença com elevada incidência na população canina, e que sofra constantes atualizações científicas, é importante haver um aumento dos conhecimentos nos estádios iniciais, de modo a prevenir, o mais cedo e de forma mais eficaz possível, o desenvolvimento da doença. Desta forma, no presente estudo com uma amostra total de 71 indivíduos, criaram-se três grupos diferenciados, que são caracterizados pela evolução da DMVM, ao longo do tempo, obtendo-se então, o grupo B1 – B2 ($n_{B1-B2}=10$), o grupo B1 - B1 ($n_{B1-B1}=15$) e o grupo B1_{SR} ($n_{B1SR}= 46$).

Os cães no estádio ACVIM B apresentam uma anomalia estrutural a nível cardíaco, mas sem nunca terem evidenciado sinais clínicos de insuficiência cardíaca associada à doença. A DMVM é tipicamente reconhecida durante um rastreio ou exame de rotina por auscultação de um sopro cardíaco típico de regurgitação da válvula mitral (Keene et al. 2019).

Os cães assintomáticos com regurgitação mitral motivada pela DMVM, que não sendo suficientemente grave, para cumprir os critérios utilizados para desencadear o uso de tratamento médico, com o intuito de atrasar o início do quadro de ICC, caracterizam-se como alusivos ao estádio ACVIM B1. São qualificados por um espectro de resultados de imagem, que variam desde dimensões atriais e ventriculares radiograficamente e ecocardiograficamente normais, com função sistólica normal do VE, até aos com evidência ecocardiográfica ou radiográfica de aumento atrial e ventricular esquerdo que não preenchem critérios específicos, descritos posteriormente (Keene et al. 2019).

Os critérios identificados no estádio ACVIM B2 da DMVM, que corroboram com a remodelação cardíaca, identificam os cães que provavelmente beneficiarão substancialmente do tratamento, antes do início dos sinais clínicos de insuficiência cardíaca. Os animais desta categoria, devem satisfazer os seguintes critérios, apresentar um sopro cardíaco audível de grau igual ou superior a III de VI, um rácio AE:Ao $\geq 1,6$, observado na vista do eixo curto do lado direito, e um LVIDdN $\geq 1,7$, com insuficiência da válvula mitral grave o suficiente para resultar em remodelação cardíaca (aumento do AE e VE) (Keene et al. 2019). Idealmente, todos estes critérios deveriam ser observados antes do início do tratamento, porque este representa um compromisso para toda a vida do animal. As manifestações ecocardiográficas, de alargamento atrial e ventricular esquerdo, que satisfaçam ou excedam estes critérios, são consideradas como a forma mais fidedigna de identificar cães que se espera que beneficiem

da implementação terapêutica, no entanto, quando este meio não se encontra disponível subsistem outras recomendações (Keene et al. 2019).

Face às características epidemiológicas da amostra em estudo ($n=71$), o sexo masculino encontra-se em maioria, representando 55%, enquanto as fêmeas englobam 45% da amostra, coincidindo com a bibliografia existente (Rothrock and Rishniw 2019). Relativamente à idade, a amostra n , referente ao momento de diagnóstico da doença, no estadio ACVIM B1, apresentou uma média de idades de $9,93 \pm 2,70$ anos, em comparação com o descrito na bibliografia, como $13,07 \pm 0,68$ anos (Gicana et al. 2021). Já no momento do diagnóstico da doença no estadio subclínico procedente ($n_{B1-B2}=10$), a média de idades foi de $12,7 \pm 2,98$ anos, similar aos $11,43 \pm 0,93$ anos, descrito pela bibliografia (Gicana et al. 2021). Em referência ao peso dos animais pertencentes à amostra em estudo, aquando do diagnóstico da doença no primeiro estadio pré-clínico, e no momento do segundo estudo ecocardiográfico, com diagnóstico do estadio seguinte, a média dos pesos foi de, respetivamente, $13,86 \pm 10,91$ Kg (em comparação com $6,52 \pm 0,82$ Kg, (Gicana et al. 2021)) e $8,14 \pm 2,55$ Kg (em comparação com $4,94 \pm 0,53$ Kg, (Gicana et al. 2021)). Dentro das 17 raças de canídeos presentes no estudo, acrescentando os animais sem raça definida, temos presente uma grande proporção de raças de porte pequeno (peso inferior a 9 Kg, (Isayama et al. 2022)) e com predisposição rácica (Isayama et al. 2022) para a doença, como as raças Toy (tal como, Yorkshire Terrier, Bichon Maltês, Shih-Tzu, Pequinois, entre outros). No entanto, uma das raças mais faladas a nível científico, em conciliação com a DMVM, os CKCS, está presente na nossa amostra, mas com muito reduzida expressão, apenas com a representação de um caso clínico. Isto, poderá dever-se ao facto de não ser uma raça muito comum em Portugal (154 novos registos da raça em 2021, (Clube Português de Canicultura 2022)), ao contrário do que acontece no Reino Unido (3,772 novos registos da raça no ano de 2021, (The Kennel Club 2022)).

Em estadios iniciais da DMVM, geralmente os animais afetados não manifestam quaisquer sinais clínicos, podendo passar por um longo período pré-clínico, de duração variável entre meses a anos (Borgarelli Michele and Haggstrom 2010; Borgarelli and Buchanan 2012). Na amostra do presente estudo, mais especificamente, os indivíduos pertencentes ao grupo B1-B2, demoraram, em média, $680,5 \pm 388,1$ dias para evoluir entre os dois estadios subclínicos da DMVM, isto é, entre 9,6 e 35,1 meses (aproximadamente 3 anos). No grupo B1 – B1, o tempo no qual a doença não se desenvolveu e manteve-se estanque, entre duas monitorizações foi de, $726,3 \pm 442$ dias, o que corresponde a apreciações entre os 9 meses e os 3,2 anos. Em média, a maioria dos cães com DMVM assintomática quer esteja no estadio ACVIM B1, quer no B2, vive durante muitos anos sem nunca desenvolver quaisquer sinais clínicos de insuficiência cardíaca, estando descrito um tempo de sobrevivência dos animais no estadio ACVIM B1, de $1,854 \pm 145$ dias, em

comparação com os $1,508 \pm 209$ dias de sobrevivência, referente aos animais no estadio ACVIM B2 (Pascon et al. 2021).

Os sinais clínicos apresentados pelos animais com diagnóstico de DMVM são, na sua maioria, inespecíficos. Em muitos casos, os pacientes podem passar anos sem qualquer alteração clínica perceptível pelo detentor, sendo geralmente estes os indivíduos, cujo estadiamento é de grau leve a moderado, tal como, os estadios iniciais da doença retratados nesta pesquisa (Pedersen and Haggstrom 2000; Häggström et al. 2004).

Relativamente ao grupo B1-B2, o sinal clínico predominante nos animais avaliados no momento do diagnóstico da doença no estadio ACVIM B1, foi o sopro cardíaco ($n_{B1-B2}=10$), sendo que nenhum animal possuía qualquer outro tipo de alteração aparente. Aquando do diagnóstico do estadio pré-clínico subsequente, 60% dos animais ($n_{B1-B2}=6$) mantiveram-se assintomáticos, à exceção do sopro cardíaco audível, que como esperado, estava presente em todos os animais ($n_{B1-B2}=10$), enquanto 40% ($n_{B1-B2}=4$) apresentavam tosse, 40% ($n_{B1-B2}=4$) exibia intolerância ao exercício, 30% dos animais ($n_{B1-B2}=3$) demonstrava episódios de taquipneia, 10% ($n_{B1-B2}=1$) tinha história de colapso e 10% ($n_{B1-B2}=1$) apresentava cianose, em ato de consulta. Ao exame físico, o sopro integrou o achado clínico mais precoce, sendo facilmente auscultado no ápice cardíaco esquerdo, estando em concordância com a bibliografia atual (Muzzi et al. 2009). Fora os animais que se apresentaram assintomáticos, o segundo sinal clínico mais prevalente nos cães com a doença, no estadio ACVIM B2, foi a tosse, sendo comumente o principal estímulo iatrotrópico, tal como descrito na bibliografia (Muzzi et al. 2009). No estudo de Wilshaw et al. (2021), 20,15% dos animais, no estadio B1, apresentavam tosse, em comparação com os 34,40% referentes aos animais no estadio B2. Geralmente os episódios de tosse são frequentemente seguidos de episódios de dispneia e taquipneia (Sisson et al. 1999; Muzzi et al. 2009), alterações essas também exibidas na amostra n_{B1-B2} . Relativamente à presença de intolerância ao exercício, no estudo de Wilshaw et al. (2021), no estadio B1, este sinal clínico estava presente em 9,58% dos animais, e no estadio B2, em 15,43% dos cães. No presente estudo, não observamos concordância relativamente ao estadio ACVIM B1, embora no estadio seguinte já sejam observados alguns casos em consonância. Outros achados possivelmente presentes, embora mais comumente nos quadros mais graves da doença, são a fadiga, o aumento do TRC e a presença de mucosas pálidas ou cianóticas (Sisson et al. 1999), estando esta última alteração evidente na amostra do grupo B1-B2, embora sem grande significância ($n_{B1-B2}=1$). Contudo, sinais clínicos como tosse, intolerância ao exercício, inapetência e perda de peso podem ocorrer com a progressão da doença nos estadios pré-clínicos, mas podem ser também atribuídos a doenças de outros sistemas devido à sua natureza não específica.

Tal como referido por Wilshaw et al. (2021), a intensidade do murmúrio, uma variável preditiva importante, está associada à gravidade da doença nos estadios pré-clínicos. Durante

o seu estudo, concluiu que, a probabilidade de um animal estar no estadio ACVIM B2, aumentou com a ampliação do grau de intensidade do sopro cardíaco. No entanto, a classificação da intensidade do murmúrio é classificada como uma medida subjetiva, uma vez que a auscultação cardíaca está sujeita à variabilidade inter e intra-observador, o que é potencialmente limitativo, tendo em conta a aparente importância desta variável (Wilshaw et al. 2021).

No grupo B1-B2, aquando do diagnóstico do estadio ACVIM B1, 10% ($n_{B1-B2}=1$) apresentavam um sopro audível de grau I/VI, 60% ($n_{B1-B2}=6$) apresentava um sopro de grau II/VI, 10% ($n_{B1-B2}=1$) apresentava um sopro de grau III/VI e 20% ($n_{B1-B2}=2$) apresentava um sopro audível de grau IV/VI. Wilshaw et al. (2021) relatou que, relativamente ao estadio ACVIM B1, 2,75% dos animais apresentava um sopro de grau I/VI e 22,80% exibia um sopro com grau de intensidade de II/VI. A maioria dos animais que participaram no estudo anteriormente referido, fazia-se auscultar com um sopro de grau III/VI, com 44,16% da amostra. Seguidamente, 24,48% dos animais apresentava um sopro com grau de intensidade de IV/VI. Por último, apenas 5,07% dos animais exibia um sopro com a presença de frémito, correspondendo aos graus de intensidade de V/VI (3,96%) e VI/VI (1,10%). Ao contrário do que descrito na bibliografia, a maioria dos animais da amostra n_{B1-B2} , possuía um sopro cardíaco audível de grau II/VI, sendo considerado um sopro ligeiro.

No momento de diagnóstico do estadio ACVIM B2, 10% dos animais ($n_{B1-B2}=1$) apresentava um sopro audível de grau I/VI, 50% ($n_{B1-B2}=5$) apresentava um sopro de grau II/VI, 20% ($n_{B1-B2}=2$) apresentava um sopro de grau III/VI e 20% ($n_{B1-B2}=2$) apresentava um sopro audível de grau IV/VI. Em comparação, os animais no estadio ACVIM B2 englobados na pesquisa de Wilshaw et al. (2021), mostravam com a representividade de 48,66%, a presença de sopros cardíacos com graus de intensidade de IV/VI. A presença de sopros ligeiros, que englobam os graus de intensidade de I/VI e II/VI, representou 4,45%, sendo 0,30% referentes aos sopros de grau I e 4,15% relativos aos sopros de grau II. A presença de sopros cardíacos com frémito concomitante, retrata 21,07% da amostra, sendo 19,29% e 1,78% para os sopros de grau V/VI e VI/VI, respetivamente. Ao contrário da bibliografia, mesmo no estadio ACVIM B2 da amostra n_{B1-B2} , a maioria dos animais possuía um sopro cardíaco audível de grau II.

Para o grupo B1-B1, composto por 15 animais, ao diagnóstico da DMVM no estadio ACVIM B1, 60% ($n_{B1-B1}=9$) dos animais apresentavam um sopro cardíaco audível de grau II/VI, seguido de 33% ($n_{B1-B1}=5$) com sopro de grau I/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) com sopro de grau III/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) com intolerância ao exercício e 7% ($n_{B1-B1}=1$) tosse. Já no momento da monitorização e conservação do estadio ACVIM B1, 40% ($n_{B1-B1}=6$) dos cães com a doença, apresentavam um sopro cardíaco audível de grau II/VI, seguido por 27% ($n_{B1-B1}=4$) com um sopro de grau I/VI, 20% ($n_{B1-B1}=3$) com um sopro de grau III/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) sopro de grau

IV/VI, 7% ($n_{B1-B1}=1$) com sopro de grau V/VI. Dos animais deste grupo, 7% ($n_{B1-B1}=1$) exibia intolerância ao exercício e 7% ($n_{B1-B1}=1$) história de colapso. Quer no momento do diagnóstico da doença, quer na monitorização da mesma e manutenção de um estadio ACVIM B1, e relativamente aos sopros cardíacos, tal como sucede no grupo B1-B2, o sopro de grau de intensidade II/VI, apresentava-se em maioria, sendo discrepante do mencionado na bibliografia. Face aos sinais clínicos apresentados pelos animais à consulta, a tosse não consistiu num sinal clínico com grande prevalência, tal como seria de esperar, uma vez que estes animais não apresentavam critérios de cardiomegália à ecocardiografia (estadio ACVIM B1).

No grupo B1_{SR}, o sinal clínico preponderante foi o sopro cardíaco audível de grau II/VI (52,9%, $n_{B1SR}=27$), tal como nos restantes grupos avaliados. O sopro de grau I/VI representou 11,8% ($n_{B1SR}=6$) da semiologia presente nos animais n_{B1SR} , enquanto o sopro de grau de intensidade III/VI representou 5,9% ($n_{B1SR}=3$) dos sinais clínicos observados. Por outro lado, a tosse representou 7,8% ($n_{B1SR}=4$) dos sinais clínicos, enquanto o colapso e bradicardia representaram 5,9% ($n_{B1SR}=3$) e 2,0% ($n_{B1SR}=1$), respetivamente. Por último, quadros assintomáticos e sem sopro cardíaco audível, representaram 13,7% ($n_{B1SR}=7$) dos sinais clínicos apresentados.

Relativamente à monitorização dos animais do grupo B1-B2, tal como referido anteriormente, a maioria dos indivíduos (70%) regressou ao CAMV após o período estipulado para a realização do novo estudo ecocardiográfico e reavaliação da doença, sendo que apenas 3 pacientes regressaram antes do tempo estimado, por agudização dos sinais clínicos, para o follow-up habitualmente recomendado pelas normas de orientação (*guidelines*) ACVIM de 2019, entre os 6 e 12 meses, direcionado para pacientes no estadio B1 da doença. No entanto, um dos indivíduos que regressou antecipadamente por agudização dos sinais clínicos, regressou antes do limite temporal inferior, os seis meses, para nova avaliação, por historial de taquipneia com um padrão intersticial/alveolar no lobo caudal e cranial direito ao raio-X, o que poderá indicar uma progressão mais acentuada da doença ou o desenvolvimento de doença respiratória concomitante.

Em relação aos fundamentos por detrás dos controlos, embora não exista evidência científica que corrobore com os resultados do presente estudo, verificámos na amostra que, embora seja uma doença de progressão lenta, existiram casos com progressão rápida e que necessitaram de nova avaliação e estudo ecocardiográfico, prévio ao momento de follow-up estimado para o estadio ACVIM B1.

No grupo B1-B1, 86,6% ($n_{B1-B1}=13$) dos animais realizaram o novo momento de avaliação após o período estipulado dos 12 meses, e embora a maioria ($n_{B1-B1}=11$) não tenha experienciado qualquer tipo de agravamento da doença, nem dos sinais clínicos (sopro cardíaco audível estável), o fundamento que mais motivou a reavaliação dos animais através

de um novo estudo ecocardiográfico, foi o agravamento da intensidade do sopro cardíaco audível pré-existente ($n_{B1-B1}=4$), seguido de episódios de colapso ($n_{B1-B1}=1$) e por fim, para controlo de doenças concomitantes ($n_{B1-B1}=1$). O único paciente deste grupo que realizou novo exame ecocardiográfico, num intervalo de tempo inferior ao convencionado, cerca de 4,5 meses após a primeira avaliação, foi devido a um agravamento súbito do murmúrio cardíaco, tendo passado de um sopro de intensidade I/VI para V/VI, o qual foi possivelmente justificado por suspeita de rutura das cordas tendíneas secundárias. Tal como referido anteriormente, o intervalo de tempo médio entre as monitorizações dos pacientes deste grupo foi de $726,3 \pm 442$ dias, o que corresponde a períodos entre os 9 meses e os 3,2 anos, este último diferindo expressivamente do descrito na bibliografia.

O grupo B1_{SR} identifica os animais que após o diagnóstico da DMVM no estadio ACVIM B1, e que por motivos desconhecidos e alheios a este estudo, não regressaram ao CAMV para a realização de um novo estudo ecocardiográfico, de forma a classificar a evolução da doença. Fatores relacionados com o próprio animal, o tutor, ou até a prática de cuidados primários, podem influenciar a decisão de prosseguir com a realização de um novo exame ecocardiográfico. Assim, é expectável que os animais que sejam diagnosticados com DMVM no estadio ACVIM B1 e, posteriormente, não efetuem qualquer monitorização para a reclassificação da doença, não tenham acesso à terapêutica normalmente instituída como “apaziguadora” da doença, o Pimobendan, ao diagnóstico da doença no estadio ACVIM B2, e conseqüentemente, evoluam mais rapidamente para quadros de ICC.

Embora a utilização da ecocardiografia seja o meio de diagnóstico ideal para o reconhecimento da DMVM, esta possui algumas limitações. A necessidade de exigir um ecografista e cardiologista experientes, quer para a realização do exame, quer para a interpretação das imagens e concretização das medições dos parâmetros, são desvantagens para o uso deste meio de diagnóstico, tal como os elevados custos dos aparelhos utilizados e conseqüentemente os dispendiosos custos para os detentores. A falta de acessibilidade em zonas remotas também poderá ser uma limitação (Gicana et al. 2021). Contudo, outro ponto substancial que pode justificar a ausência das monitorizações dos animais no grupo B1_{SR}, num local como o HVA, que possui um Centro de Referência de Cardiologia, é a ausência de *compliance* por parte dos tutores.

A falha na adesão/*compliance*, por parte dos detentores quer aquando dos planos de diagnóstico, quer dos tratamentos estipulados, deve-se a vários fatores, incluindo muitas vezes a dificuldade ou ausência de perceção do estado de saúde do animal e, conseqüentemente, da necessidade e/ou importância do tratamento a aplicar, principalmente quando os animais nestes estadios pré-clínicos da DMVM, não têm qualquer tipo de sinais clínicos associados e isso não conduz a repercussões na qualidade de vida do animal, a curto-médio prazo. No entanto, outras causas para a omissão de adesão/*compliance*, como seja a

falta de tempo ou uma menor cooperação por parte do próprio animal, também estão descritas (Gicana et al. 2021). Uma vez que os dados facultados neste estudo englobam exames datados dos anos de pandemia mundial acarretada pela COVID-19, os confinamentos exigidos e possivelmente algumas variações económicas que possam ter existido, podem justificar uma diminuição na *compliance* para a repetição dos estudos ecocardiográficos (Owczarczak-Garstecka et al. 2022).

Nos dias de hoje, os detentores dos nossos pacientes estão cada vez mais sensibilizados e instruídos para as doenças que podem afetar os seus animais de companhia e como os animais são cada vez mais vistos como membros das famílias, há uma consciencialização crescente por parte dos tutores para certas patologias, principalmente quando associadas a raças predispostas.

É de salientar ainda que, a disponibilidade e as técnicas de diagnóstico em constante evolução, possibilitam à classe veterinária diagnosticar mais precocemente e melhorar o prognóstico, a esperança média e a qualidade de vida dos pacientes e a isto, é importante associar a adesão/*compliance*, por parte dos detentores, para a efetivação dos meios complementares de diagnóstico, de forma a precaver o estabelecimento de um quadro mais avançado e irreversível da DMVM.

A ecocardiografia é a ferramenta *gold standard* para avaliar e caracterizar a doença de forma não invasiva, principalmente ao nível de lesões na válvula mitral e consequente regurgitação, remodelação cardíaca e alterações hemodinâmicas associadas à progressão da DMVM (Gicana et al. 2021). A ecocardiografia, realizada por um operador experiente, é recomendada para reconhecer a origem do sopro cardíaco, determinar a gravidade do aumento da câmara cardíaca, e identificar possíveis comorbilidades, como seja, anomalias hemodinâmicas, incluindo HP ou aumento da PA. A identificação ecocardiográfica do ligeiro aumento atrial ou ventricular esquerdo, pode ser um desafio, e podem ser necessárias comparações com valores normais específicos da raça, que se encontram tabelados (Keene et al. 2019). Como tal, foram mensuradas e analisadas quatro variáveis na amostra n_{B1-B2} , com o objetivo de comparar os resultados alcançados com a bibliografia vigente, e avaliar a classificação das mesmas quanto aos dois estadios pré-clínicos da DMVM.

Relativamente aos parâmetros ecocardiográficos avaliados, ao longo do presente estudo, foram apreciadas duas variáveis que se comportam como indicadores de gravidade da DMVM e expressam a existência de processos de remodelação cardíaca. O rácio AE:Ao, referente à amostra n_{B1-B2} , no momento do diagnóstico da doença no estadio ACVIM B1, obteve-se uma média de $1,316 \pm 0,137$, e mediana de 1,258 (1,208;1,424). Wilshaw et al. (2021), após realizar um estudo que englobou 1887 cães com DMVM num estadio pré-clínico, identificaram como mediana, o valor de 1,38 (1,26;1,52). Já no estudo realizado por Kim et al. (2020), com 36 animais neste mesmo estadio da doença, foram identificados valores de

mediana, e respetivos percentis 25 e 75%, de 1,59 (1,29;1,70). Gicana et al. (2021), reconheceram em 14 cães no estadio ACVIM B1, uma média de $1,33 \pm 0,04$. Os resultados obtidos neste estudo não diferem expressivamente da bibliografia atual, contudo apresentam uma maior disparidade em relação ao estudo realizado por Kim et al. (2020).

Já ao diagnóstico da doença no estadio ACVIM B2, para a amostra n_{B1-B2} , obtiveram-se resultados médios de $1,853 \pm 0,294$ e uma mediana de 1,827 (1,707;1,934). Gicana et al. (2021), na presença de 14 cães no estadio ACVIM B2, obtiveram um valor médio do rácio AE:Ao de $1,69 \pm 0,08$, valores abaixo dos observados, diferindo dos resultados apresentados no presente estudo. Por outro lado, Wilshaw et al. (2021) obtiveram resultados bastante semelhantes aos analisados na amostra n_{B1-B2} em estudo, descrevendo valores de mediana de 1,85 (1,72;2,02). Kim et al. (2020), pelo contrário, obtiveram valores consideravelmente superiores aos observados no presente estudo (mediana, e respetivos percentis, de 2,15 (2,00;2,50)). Dado que no estadio ACVIM B1, se obteve um total de zero indivíduos a ter valores de AE:Ao $\geq 1,6$, tal informação corrobora o expectável, isto é, a ausência de remodelação cardíaca. No entanto, no estadio ACVIM B2, 90% dos animais ($n_{B1-B2}=9$) apresentou valores deste parâmetro iguais ou superiores a 1,6, demonstrando remodelação cardíaca, e 80% ($n_{B1-B2}=8$) tinha um rácio AE:Ao $\geq 1,7$, comprovando a progressão da doença, e assim, um pior prognóstico (Boon 2011).

Com a realização dos testes de amostras emparelhada, o teste t – *Student* revelou existir uma diferença estatisticamente significativa entre os diferentes estadios [$t(9)= 9,12$ (IC_{95%} - 0,671 ; - 0,404), com $p < 0,001$], afirmando haver uma variação, com relevância clínica, entre os valores obtidos deste critério ecocardiográfico, no dois estadios pré-clínicos da DMVM, derivada da presença de remodelação cardíaca, verificando-se que quanto maior o grau de gravidade e progressão da doença, maior irá ser o valor deste parâmetro .

Na DMVM, para além de uma dilatação atrial esquerda, existe também remodelação ventricular associada quer a dilatação, quer a hipertrofia excêntrica. Para apreciação da função e do grau de remodelação ao nível do VE, a variável LVIDd foi avaliada durante o estudo ecocardiográfico e posteriormente calculado o LVIDdN, indexado ao peso corporal, sendo esta última considerada uma variável de eleição. Este é um dos critérios de classificação e distinção entre os estadios ACVIM B1 e B2 (Keene et al. 2019). No estadio ACVIM B1, para a amostra em estudo $n_{B1-B2}=10$, a média de LVIDdN foi de $1,577 \pm 0,089$ cm, e a mediana de 1,561 (1,515;1,669) cm. Gicana et al. (2021) obtiveram uma média deste critério ecocardiográfico, para os animais no estadio ACVIM B1, de $1,30 \pm 0,05$ cm, demonstrando valores inferiores aos obtidos neste estudo. Kim et al. (2020) obtiveram uma mediana de 1,40 (1,32;1,65) cm, também apresentando discrepâncias, em comparação com o presente estudo. No entanto, Wilshaw et al. (2021) apresentaram valores similares, com os

obtidos na amostra n_{B1-B2} presente, com uma mediana e respetivos quartis de 1,52 (1,47;1,70) cm.

Já para o estadio ACVIM B2, obteve-se uma média de $1,747 \pm 0,239$ cm. A mediana do LVIDdN deste grupo, ao diagnóstico do estadio ACVIM B2, foi de 1,684 (1,556;1,894) cm. Tal como para o estadio ACVIM B1, Gicana et al. (2021) registaram valores deste parâmetro ecocardiográfico abaixo ($1,54 \pm 0,10$ cm) dos obtidos em n_{B1-B2} , aquando do diagnóstico do estadio B2. Tanto Wilshaw et al. (2021) como Kim et al. (2020), obtiveram resultados discrepantes aos analisados no presente estudo, sendo as medianas, e respetivos percentis de 25 e 75% de, 1,93 (1,81;2,11) cm e 1,86 (1,74;2,00) cm, respetivamente.

Relativamente a este parâmetro mensurado, nenhum animal do grupo B1-B2 diagnosticado no estadio ACVIM B1 da DMVM, apresentou valores iguais ou superiores a 1,7, sugerindo a ausência de remodelação cardíaca, mais especificamente de alterações ao nível do ventrículo esquerdo. No entanto, quando evoluíram para o estadio ACVIM B2, 40% dos animais ($n_{B1-B2}=4$) apresentaram este parâmetro aumentado, demarcando a presença de alterações estruturais ventriculares, ao contrário dos outros 60% ($n_{B1-B2}=6$) que, mantiveram este critério abaixo do *cut-off*.

Relativamente ao teste t – *Student*, este revelou existir diferença estatisticamente significativa entre os diferentes estadios pré-clínicos da DMVM [$t(9)= 2,64$ (IC_{95%} - 0,314 ; - 0,024), com $p = 0,027$], confirmando haver uma variação, com relevância clínica, entre os valores obtidos deste critério ecocardiográfico, no dois estadios pré-clínicos da DMVM, derivada da presença de remodelação cardíaca, mais precisamente do VE. Contudo, deve-se ter em atenção que certos valores do LVIDdN podem ser fundamentados pela presença de alterações concomitantes que influenciam a progressão da doença, tal como a presença de Hipertensão Pulmonar (Borgarelli et al. 2015), que está presente em alguns dos animais englobados no presente estudo.

Uma vez que, tanto o rácio AE:Ao como o LVIDdN, nos forneceram valores diferenciadores entre os dois estadios subclínicos da DMVM, podemos concluir que, são ferramentas úteis para a distinção entre o estadio ACVIM B1 e o estadio ACVIM B2. Assim, utilizou-se o teste *d de Cohen*, e respetiva *Correção de Hedges*, como forma de perceber a importância destes dois parâmetros ecocardiográficos na distinção dos estadios pré-clínicos da doença. O critério ecocardiográfico referente ao AE:Ao demonstrou existir um tamanho do efeito grande, com um resultado de 2,64 (IC_{95%} - 3,95 ; - 1,30), em que $d > 0,8$, entre os dois grupos, o que possibilita afirmar que existe uma diferença relevante entre as médias dos dois grupos para a mesma variável. Por outro lado, observou-se um tamanho do efeito médio de 0,76 (IC_{95%} - 1,41 ; - 0,084), com valor $0,5 < d < 0,8$, para a variável LVIDdN, o que afirma haver uma variação não tão acentuada entre os resultados do parâmetro ecocardiográfico e os dois estadios, como se sucede com o rácio supramencionado. Concluindo, embora ambos

os critérios sejam relevantes na distinção dos dois estadios iniciais da doença, o rácio AE:Ao mostrou-se, perante os resultados obtidos no presente estudo, mais eficaz nesta diferenciação.

Como critérios de apreciação de função sistólica, são avaliados, de forma rotineira, a %FE e a %FS. Para os animais do grupo B1-B2, a média de valores de %FE, calculados através do método de *Teicholz*, no momento do diagnóstico da DMVM no estadio ACVIM B1 foi de $79,2 \pm 9,2\%$. Gicana et al. (2021), no seu estudo prospetivo, observou valores médios semelhantes aos encontrados no presente estudo, isto é, $79,00 \pm 2,46\%$. Comparativamente ao diagnóstico da doença já no estadio pré-clínico mais avançado, a média relativamente a este critério ecocardiográfico na amostra n_{B1-B2} foi de $78,1 \pm 8,3\%$. Na análise de Gicana et al. (2021), para os animais no estadio ACVIM B2, a média deste critério não sofrera grandes alterações, com valores de $80,78 \pm 2,63\%$, não apresentando resultados díspares em comparação com os alcançados no presente estudo. Valores superiores ao limiar de referência, tal como acontece para a %FS, indicam uma fase compensatória do ventrículo, sendo uma adaptação do ventrículo esquerdo às variações da pré-carga, exercendo naturalmente, uma maior força de contração miocárdica, segundo a Lei de *Frank-Starling* (Häggström et al. 2004).

Em referência à %FS, esta apresentou um valor médio de $47,4 \pm 9,2\%$, no estadio ACVIM B1. Para Gicana et al. (2021), o valor médio deste critério ecocardiográfico, para animais no estadio ACVIM B1, foi de $45,96 \pm 2,45\%$, valor aproximado ao observado no estudo presente, contudo com mais variações nos valores da amostra n_{B1-B2} . Com a progressão da doença, e no segundo estudo ecocardiográfico, realizado para o diagnóstico de DMVM no estadio ACVIM B2, obteve-se uma média de $46,3 \pm 8,0\%$. Perante os resultados obtidos no estudo de Gicana et al. (2021), com média e respetivo DP, de $49,36 \pm 3,13\%$, e comparativamente aos resultados obtidos neste estudo, denotam-se algumas variabilidades. Na amostra estudada ($n_{B1-B2}=10$), não foi registado qualquer valor de %FS inferior a 25%, tanto ao diagnóstico do estadio ACVIM B1, como ao diagnóstico do estadio ACVIM B2, valor este que está associado à presença de doença cardíaca descompensada ou hipovolémia (Cornell et al. 2004), tal como seria expectável não ser observado nos estadios iniciais da DMVM.

Relativamente ao grupo B1-B2, ao longo da progressão da doença entre os estadios ACVIM B1 e B2, notou-se uma ligeira diminuição dos valores relativos à %FE e %FS na maioria dos animais, sendo que 6 cães tiveram uma diminuição nos valores destes parâmetros, enquanto 4 apresentaram um aumento. Tais resultados não seriam os expectáveis, uma vez que as médias retiradas destes parâmetros, nos animais do grupo B1-B2, nos dois momentos distintos, deveriam demonstrar um aumento comparando os dois estadios pré-clínicos, devido aos processos de remodelação cardíaca, que atuam como

mecanismos compensatórios. Assim, seria necessária uma nova avaliação, dos animais de n_{B1-B2} de forma a confirmar estes valores, e assumir que esta diminuição da %FE e da %FS se deve, ou não, ao início do estabelecimento precoce de um quadro de insuficiência miocárdica.

No entanto, o teste *t - Student* não revelou existirem diferenças estatisticamente significativas destes parâmetros consoante os estadios assintomáticos de DMVM ($[t_{\%FE}(9)= 0,65$ (IC_{95%} - 2,83 % ; 5,09 %), com $p = 0,534]$ e $[t_{\%FS}(9)= 0,69$ (IC_{95%} - 2,48 % ; 4,64 %), com $p = 0,510]$). Isto, pode dever-se ao facto de ambos os parâmetros dependerem de diversos fatores, tais como a pré-carga e a pós-carga, e não apenas da contratilidade intrínseca do miocárdio, tornando-se variáveis de baixa sensibilidade. Sendo alterações mais comumente observadas nos estadios mais avançados da doença, podemos concluir que são indicadores que não auxiliam na identificação e diferenciação dos estadios assintomáticos da DMVM, perante os resultados alcançados no presente estudo.

3.5. Limitações do estudo

Na elaboração deste estudo foram encontradas algumas limitações, que influenciaram os resultados obtidos.

Assim, em nossa opinião, as principais limitações deste estudo prenderam-se com o seu carácter retrospectivo, que teve por base a pesquisa de materiais informatizados, nomeadamente relatórios médicos, cedidos pelo HVA e, posteriormente, das fichas clínicas dos animais incluídos no estudo, o que resultou numa amostra de 71 animais, sendo que apenas 10 evoluíram entre os estadios pré-clínicos da doença, 15 mantiveram-se no estadio pré-clínico inicial e 46 não realizaram qualquer monitorização após o diagnóstico. Assim, não foi possível a observação direta dos animais e a obtenção de outros parâmetros ao exame físico, como seja a medição da PA, FRR (medições em casa), FR (medições em ato de consulta), FC, PC e temperatura corporal, parâmetros pertinentes em todos os animais com DMVM (Boswood et al. 2020).

A amostra reduzida dos animais foi outra das limitações relevantes do presente estudo, influenciando os resultados alcançados, e como tal, esta amostra acomoda um baixo poder amostral em estatística inferencial, o que justifica o carácter predominantemente descritivo deste trabalho. Como principal fundamento para o tamanho amostral minorado pode referir-se o facto de ser uma doença de evolução lenta, e que após o diagnóstico do estadio pré-clínico B1, pode não chegar a evoluir para o estadio pré-clínico seguinte. A presença de animais diagnosticados com DMVM no estadio ACVIM B1, a maioria presente neste trabalho, que não realizaram qualquer reavaliação, foi também uma limitação.

O período abrangido, de cerca de 7 anos, pode também ter influenciado os resultados, uma que vez terão ocorrido, incontestavelmente, atualizações quer do conhecimento acerca da doença, quer dos meios de diagnóstico e critérios a avaliar. Os resultados podem ainda ter

vido afetados por variações individuais ao nível do diagnóstico dos animais com DMVM visto que, foram avaliados por clínicos e empregues ecógrafos distintos.

CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DMVM é a doença cardíaca que mais comumente atinge os animais de companhia, mais especificamente a espécie canina, e que apresenta uma progressão geralmente lenta e silenciosa. É uma doença crônica e degenerativa, com caráter hereditário, que atinge principalmente cães de pequeno porte e de idade mais avançada (Borgarelli and Buchanan 2012; Keene et al. 2019). Ocorre com maior frequência na válvula mitral, e define-se como uma degeneração progressiva da válvula que impede a sua correta coaptação, possibilitando que parte do sangue retorne ao átrio esquerdo. Essa regurgitação progressiva conduz à remodelação cardíaca (Keene et al. 2019).

No presente estudo, foi possível obter um bom paralelismo entre os dados da amostra e da bibliografia atual, na maioria dos parâmetros estudados quer seja características epidemiológicas, quer sinais clínicos ou critérios ecocardiográficos, o que denota a existência de uma boa base de dados bibliográfica acerca da doença para a sua correta caracterização, e que embora a amostra tenha sido limitada, foi representativa analogamente a alguns dos parâmetros avaliados.

Ao avaliar temporalmente os grupos B1-B2 e B1-B1, foi possível confirmar que a DMVM é uma doença crônica, de carácter evolutivo lento, na maioria dos casos. Verificámos também que as variáveis ecocardiográficas apreciadas no grupo B1-B2 foram descritas, na sua maioria, como bons indicadores de gravidade entre os dois estadios pré-clínicos da DMVM. Os critérios ecocardiográficos com maior correlação com a gravidade da DMVM, neste estudo foram, o rácio AE:Ao e o LVIDdN, sendo que a %FE e a %FS não demonstraram diferenças significativas entre os dois estadios subclínicos da doença.

A DMVM é uma doença em que o tratamento é sobretudo paliativo, e precisa de ser gerida e assumida como um compromisso para toda a vida do animal. O acompanhamento delineado e a comunicação com o detentor, relativamente à monitorização do desenvolvimento de sinais clínicos, associados à progressão da doença, continua a ser “a base da pirâmide” da gestão em todos os estadios da DMVM. O principal objetivo de iniciar a terapêutica da doença no estadio B2, é prolongar o período assintomático, atrasando o estabelecimento do quadro de insuficiência cardíaca (Gordon et al. 2017). Uma vez que foi demonstrado por Boswood et al. (2016a), através do estudo EPIC, que o tratamento com Pimobendan tem aumentado o tempo médio de sobrevivência e o prolongamento do quadro assintomático, em cães com DMVM no estadio ACVIM B2. Assim, é benéfico continuar a trabalhar com os detentores de forma a garantir que compreendem a importância de uma avaliação contínua dos animais, a fim de evitar o aparecimento precoce dos sinais clínicos (Gordon et al. 2017; Maddison et al. 2021).

Teria valor científico a repetição do estudo ecocardiográfico da amostra n_{B1-B2} , de forma a perceber a evolução da doença, principalmente ao nível dos parâmetros que caracterizam a função sistólica, com o fim de compreender algumas variações que foram observadas. Seria também vantajosa a concretização de mais estudos que comprovassem as alterações presentes nesta pesquisa, principalmente ao nível dos parâmetros ecocardiográficos que não são corroborados pela bibliografia atual, tal como a utilização de uma amostra mais representativa.

No sentido de demonstrar a pertinência envolta na prevenção da DMVM, devem ser implementados pelos CAMVs, programas de notificações para os detentores, tal como já acontece no contexto da vacinação, de forma a relembrar as monitorizações que devem ser realizadas ao longo do tempo. Devem também ser realizadas ações de sensibilização, para auxiliar os tutores na compreensão da doença e acautelar a sua evolução dos estadios subclínicos para aqueles onde existem sinais clínicos de ICC e que comprometem a qualidade de vida dos animais afetados.

BIBLIOGRAFIA

Aupperle H, Disatian S. 2012. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*. 14(1):59–71. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.005.

BattLab Team. 2019. NT-proBNP: a useful tool to differentiate congestive heart failure from respiratory disease in dogs.

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

Birkegård AC, Reimann MJ, Martinussen T, Häggström J, Pedersen HD, Olsen LH. 2016. Breeding Restrictions Decrease the Prevalence of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels over an 8- to 10-Year Period. *J Vet Intern Med*. 30(1):63–68. doi:10.1111/jvim.13663.

Bonagura JD, Schober KE. 2009. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *Journal of Small Animal Practice*. 50(SUPPL. 1):12–24. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00803.x.

Bonnett BN, Egenvall A, Hedhammar Å, Olson P. 2005. Mortality in over 350,000 Insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, Gender-, Age- and Cause-specific Rates.

Boon JA. 2011. Acquired Valvular Disease. In: *Veterinary Echocardiography*. SECOND EDITION. WILEY-BLACKWELL. p. 403–454.

Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, Chiavegato D, Crosara S, Lamb K, Ljungvall I, Poggi M, Santilli RA, Haggstrom J. 2015. Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med*. 29(2):569–574. doi:10.1111/jvim.12564.

Borgarelli M, Buchanan JW. 2012. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*. 14(1):93–101. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.011.

Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, la Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, et al. 2008. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med*. 22(1):120–128. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x.

Borgarelli Michele M, Haggstrom J. 2010. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 40(4):651–663. doi:10.1016/j.cvsm.2010.03.008.

Boswood A, Gordon SG, Häggström J, Vanselow M, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, et al. 2020. Temporal changes in clinical and radiographic variables in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease: The EPIC study. *J Vet Intern Med*. 34(3):1108–1118. doi:10.1111/jvim.15753.

Boswood A, Häggström J, Gordon S. G., Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, et al. 2016. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med*. 30(6):1765–1779. doi:10.1111/jvim.14586.

Boswood A, Häggström J, Gordon S.G., Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, et al. 2016. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A

- Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 30(6):1765–1779. doi:10.1111/jvim.14586. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.14586>.
- Brownlie S, Rishniw M, Willis R, Oyama M, Oliveira P, Estrada A. Mitral Valve Degenerative Disease. *Vetstreams Ltd.* [accessed 2022 Jul 24]. <https://www.flipsnack.com/vetstream/mitral-valve-degenerative-disease.html>.
- Buchanan JW. 1972. SPONTANEOUS LEFT ATRIAL RUPTURE IN DOGS. Pennsylvania.
- Buchanan JW. 1977. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med.* 21:75–106.
- Bulwer BE, Solomon SD, Janardhanan R. 2007. Echocardiographic Assessment of Ventricular Systolic Function. In: Solomon S. D., editor. *Contemporary Cardiology: Essential Echocardiography: A Practical Handbook With DVD.* New Jersey: Humana Press. p. 98–99.
- Cardoso S. 2022. AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA DAS DIMENSÕES DO ÁTRIO ESQUERDO [Dissertação de Mestrado]. [Lisboa]: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Lisboa.
- Chetboul V, Bussadori C, Madron E. 2016. *Clinical echocardiography of the dog and cat.* 2nd ed. Missouri: Elsevier.
- Clube Português de Canicultura. 2022. Registos Individuais por Raça 2021 - Clube Português de Canicultura. [accessed 2022 Nov 10]. <https://www.cpc.pt/wp-content/uploads/2022/02/registos2021.pdf>.
- Coffman M, Guillot E, Blondel T, Garelli-Paar C, Feng S, Heartsill S, Atkins CE. 2021. 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.* 35(4):1673–1687. doi:10.1111/jvim.16155.
- Cohen J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Lawrence Erlbaum Associates. 2nd.
- Corcoran BM. 2020. Current Understanding of the Pathobiology of Canine Myxomatous Mitral Valve Disease 2020 ACVIM FORUM ON DEMAND. Edinburgh. [accessed 2022 Jun 22]. <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=9646251&pid=25438&>.
- Corcoran BM, Black A, Anderson H, McEwan JD, French A, Smith P, Devine C. 2004. Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *AJVR.* 65.
- Cornell CC, Kittleson MD, Torre P della, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. 2004. Allometric Scaling of M-Mode Cardiac Measurements in Normal Adult Dogs. *J Vet Intern Med.* 18(3):311–321. doi:10.1111/j.1939-1676.2004.tb02551.x.
- Crosara S, Borgarelli M, Perego M, Häggström J, la Rosa G, Tarducci A, Santilli RA. 2010. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Aust Vet J.* 88(10):386–392. doi:10.1111/j.1751-0813.2010.00628.x.
- Donati P, Tarducci A, Zanatta R, Verdier N, Belerenian G, Cordero I, Villalta C, Franco J, Tarragona L. 2022. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in preclinical myxomatous mitral valve disease in dogs: systematic review and meta-analysis. *Journal of Small Animal Practice.* 63(5):362–371. doi:10.1111/jsap.13461.
- Egenvall A, Bonnett BN, Hä J. 2006. Heart Disease as a Cause of Death in Insured Swedish Dogs Younger Than 10 Years of Age.

- Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, Ljungvall I, Häggström J. 2017. Adult-Onset Valvular Heart Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Eighth edition. Elsevier Health Sciences. p. 3033–3070.
- Falk T, Jönsson L, Olsen LH, Pedersen HD. 2006. Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*. 15(4):185–193. doi:10.1016/j.carpath.2006.04.003.
- Fox PR, Sisson David, Moïse NSydney. 1999. *Textbook of canine and feline cardiology : principles and clinical practice*. Saunders.
- Gicana KRB, Lertwanakarn T, Tachampa K. 2021. 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*. 8. doi:10.3389/fvets.2021.741115.
- Gordon SG, Saunders AB, Wesselowski SR. 2017. Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 47(5):955–975. doi:10.1016/j.cvsm.2017.04.003.
- Gouni V, Serres FJ, Pouchelon J-L, Tissier R, Lefebvre HP, Nicolle AP, Sampedrano CC, Chetboul V. 2007. Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method.
- Hadian M, Corcoran BM, Bradshaw JP. 2010. Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*. 19(5). doi:10.1016/j.carpath.2009.05.001.
- Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, et al. 2008. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: The QUEST study. *J Vet Intern Med*. 22(5):1124–1135. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0150.x.
- Häggström J, Duelund Pedersen H, Vet Sci D, Kwart C. 2004. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 34(5):1209–1226. doi:10.1016/j.cvsm.2004.05.002.
- Häggström J, Hansson K, Kwart C, Duelund Pedersen H, Vuolteenaho O, Olsson K. 2000. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease.
- Han RI, Clark CH, Black A, French A, Culshaw GJ, Kempson SA, Corcoran BM. 2013. Morphological changes to endothelial and interstitial cells and to the extra-cellular matrix in canine myxomatous mitral valve disease (endocardiosis). *Veterinary Journal*. 197(2):388–394. doi:10.1016/j.tvjl.2013.01.027.
- Hansson K, Häggström J, Kwart C, Lord P. 2002. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 43(6):568–575. doi:10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x.
- Isayama N, Uchimura Y, Sasaki K, Maeda E, Takahashi T, Watanabe M. 2022. Reference Values of M-mode Echocardiographic Parameter in Adult Toy Breed Dogs. *Front Vet Sci*. 9. doi:10.3389/fvets.2022.918457.
- Jarcho S. 1975. *Experiments on Heart Valves (1908)* by Harvey Cushing and J. R. B. Branch. *Am J Cardiol*. 36. doi:10.1016/0002-9149(75)90902-9.

- Jung SW, Sun W, Griffiths LG, Kittleson MD. 2016. Atrial Fibrillation as a Prognostic Indicator in Medium to Large-Sized Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Degeneration and Congestive Heart Failure. *J Vet Intern Med.* 30(1):51–57. doi:10.1111/jvim.13800.
- Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. 2019. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 33(3):1127–1140. doi:10.1111/jvim.15488.
- Kihara Y, Sasayama S, Miyazaki S, Onodera T, Susawa T, Nakamura Y, Fujiwara H, Kawai C. 1988. Role of the Left Atrium in Adaptation of the Heart to Chronic Mitral Regurgitation in Conscious Dogs. <http://ahajournals.org>.
- Kim SH, Seo KW, Song KH. 2020. An assessment of vertebral left atrial size in relation to the progress of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Clinics.* 37(1):9–14. doi:10.17555/jvc.2020.02.37.1.9.
- Kumiega E, Michałek M, Kasztura M, Noszczyk-Nowak A. 2020. Analysis of red blood cell parameters in dogs with various stages of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Research (Poland).* 64(2):325–332. doi:10.2478/jvetres-2020-0043.
- Lakens D. 2013. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol.* 4(NOV). doi:10.3389/fpsyg.2013.00863.
- Lewis T, Swift S, Woolliams JA, Blott S. 2011. Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Journal.* 188(1):73–76. doi:10.1016/j.tvjl.2010.02.016.
- Ljungvall I, Rishniw M, Porciello F, Ferasin L, Ohad DG. 2014. Murmur intensity in small-breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. *Journal of Small Animal Practice.* 55(11):545–550. doi:10.1111/jsap.12265.
- Lord P, Hansson K, Kwart C, Häggström J. 2010. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Small Animal Practice.* 51(4):210–218. doi:10.1111/j.1748-5827.2010.00910.x.
- Luis Fuentes Virginia, Johnson LR, Dennis S, Häggström J. 2010. Myxomatous mitral valve disease. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine . Second Edition.* British Small Animal Veterinary Association. p. 186–194.
- Maddison J, Cannon M, Davies R, Farquhar R, Faulkner B, Furtado T, Harvey G, Leathers F, Snowden A, Wright I. 2021. Owner compliance in veterinary practice: recommendations from a roundtable discussion . *Companion Anim.* 26(Sup6):S1–S12. doi:10.12968/coan.2021.0029.
- Madsen MB, Olsen LH, Häggström J, Höglund K, Ljungvall I, Falk T, Wess G, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Chetboul V, et al. 2011. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *J Hered.* 102 Suppl 1. doi:10.1093/jhered/esr041.
- Mattin MJ, Boswood A, Church DB, López-Alvarez J, McGreevy PD, O'Neill DG, Thomson PC, Brodbelt DC. 2015. Prevalence of and Risk Factors for Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs Attending Primary-care Veterinary Practices in England. *J Vet Intern Med.* 29(3):847–854. doi:10.1111/jvim.12591.
- Mihara K, Kanemoto I, Sato K, Yasuhira Y, Watanabe I, Misumi K. 2021. Echocardiographic evaluation of deformity and enlargement of the canine mitral valve annulus associated with myxomatous degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology.* 37:8–17. doi:10.1016/j.jvc.2021.08.002.

- Munich J. 1935. Anatomische Untersuchungen über Endokarditis valvularis beim Hunde. [Munche]: Universitat Munchen.
- Muzzi RAL, Muzzi LAL, Araújo RB, Lázaro DA. 2009. Doença crônica da valva mitral em cães: avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral [Chronic mitral valvular disease in dogs: assessment of functional clinical stage and echocardiographic measurement of the mitral valve].
- Naik R. 2022. Deploying Nutritional Intervention for Dogs with Early MMVD: Fueling the Heart Through Diet. Veterinary Communications Manager Nestlé Purina PetCare. [accessed 2022 Sep 15]. <https://vetgirlontherun.com/deploying-nutritional-intervention-for-dogs-with-early-mmvd-vetgirl-veterinary-continuing-education-blog/>.
- Nelson RW, Couto CG. 2019. Acquired Valvular and Endocardial Disease. In: Small Animal Internal Medicine . Sixth Edition. Elsevier.
- O'Brien MJ, Beijerink NJ, Wade CM. 2021. Genetics of canine myxomatous mitral valve disease. Anim Genet. 52(4):409–421. doi:10.1111/age.13082.
- Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. 1999. Epidemiology and Inheritance of Mitral Valve Prolapse in Dachshunds.
- Owczarczak-Garstecka SC, Furtado T, Graham TM, Lloyd I, Singleton DA, Wallis L, Westgarth C. 2022. Impacts of COVID-19 on Owner's Veterinary Healthcare Seeking Behavior for Dogs With Chronic Conditions: An Exploratory Mixed-Methods Study With a Convenience Sample. Front Vet Sci. 9. doi:10.3389/fvets.2022.902219.
- Oyama MA. 2012. An Everyday Approach to Canine Degenerative Mitral Valve Disease. Today's Veterinary Practice. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x/full.
- Oyama MA, Sisson DD. 2004. Cardiac Troponin-I Concentration in Dogs with Cardiac Disease.
- Park SY, Oh W, Lee S. 2022. Amlodipine decreases mitral regurgitation volume in dogs over 7 days: A study of 24 dogs with myxomatous mitral valve degeneration. Vet Rec Open. 9(1). doi:10.1002/vro2.33.
- Pascon JPE, Jung GC, Valandro MA, Oliveira MT. 2021. Prevalence, risk factors and survival in dogs with myxomatous valve degeneration. Arq Bras Med Vet Zootec.
- Patowary P, Phukan A, Baishya BCh, Barman U, Das A, Tamuly S. 2022. Evaluation of Hematological and Serum Biochemical Alterations in Dogs Affected with Congestive Heart Failure. Indian J Anim Res.(Of). doi:10.18805/ijar.b-4883.
- Pedersen HD, Haggstrom J. 2000. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. www.elsevier.com/locate/cardiorewww.elsevier.nl/locate/cardiore.
- Penninck D, Anjou M-A d'. 2015. Atlas of Small Animal Ultrasonography. SECOND EDITION. Penninck D, Anjou M-A d', editors. Wiley Backwell.
- Pinkos A, Stauthammer C. 2021. Degenerative Valve Disease: Classification, Diagnosis, and Treatment of Mitral Regurgitation. Today's Veterinary Practice. [accessed 2022 Jul 20]. <https://todaysveterinarypractice.com/cardiology/degenerative-valve-disease-classification-diagnosis-and-treatment-of-mitral-regurgitation/>.
- Prošek R, Sisson DD, Oyama MA, Solter PF. 2007. Distinguishing Cardiac and Noncardiac Dyspnea in 48 Dogs Using Plasma Atrial Natriuretic Factor, B-Type Natriuretic Factor, Endothelin, and Cardiac Troponin-I.
- Rasmussen CE, Falk T, Domanjko Petrič A, Schaldemose M, Zois NE, Moesgaard SG, Åblad B, Nilsen HY, Ljungvall I, Höglund K, et al. 2014. Holter monitoring of small breed dogs with

advanced myxomatous mitral valve disease with and without a history of syncope. *J Vet Intern Med.* 28(2):363–370. doi:10.1111/jvim.12290.

Roberts WC, Braunwald E, Morrow AG. 1966. Acute Severe Mitral Regurgitation Secondary to Ruptured Chordae Tendineae Clinical, Hemodynamic, and Pathologic Considerations. <http://ahajournals.org>.

Rothrock K, Rishniw M. 2019. Myxomatous Mitral Valve Degeneration (Canine). [accessed 2022 Mar 27]. <https://www.vin.com/doc/?id=4953673&pid=607>.

Sargent J, Muzzi R, Mukherjee R, Somarathne S, Schranz K, Stephenson H, Connolly D, Brodbelt D, Fuentes VL. 2015. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology.* 17(1):1–12. doi:10.1016/j.jvc.2014.11.001.

Serres F, Chetboul V, Tissier R, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon J-L. 2007. Chordae tendineae Rupture in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: Prevalence, Survival, and Prognostic Factors (114 Cases, 2001-2006).

Sisson D, Kwart C, Darke PGG. 1999. Acquired Valvular Heart Disease In Dogs And Cats. In: *Textbook of canine and feline cardiology : principles and clinical practice.* Saunders. p. 536–566.

Smith C. 2021. NT-proBNP Testing: An important tool for veterinary practitioners. *dvm360*.

Smith JR, FWK, Tilley LP, Oyama MA, Sleeper MM. 2016. *Manual of Canine and Feline Cardiology, 5th Edition. FIFTH EDITION.* Elsevier.

The Kennel Club. 2022. Leading 20 dog breeds in the United Kingdom (UK) in 2021, based on number of registrations. [accessed 2022 Nov 10]. thekennelclub.org.uk.

Thrall DE. 2018. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. SEVENTH EDITION.* St. Louis, Missouri: Elsevier.

Thrusfield M v., Aitken CGG, Darke PGG. 1985. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence.

Vatnikov YA, Rudenko AA, Usha B v., Kulikov E v., Notina EA, Bykova I, Khairova NI, Bondareva I v., Grishin VN, Zharov AN. 2020. Left ventricular myocardial remodeling in dogs with mitral valve endocardiosis. *Vet World.* 13(4):731–738. doi:10.14202/vetworld.2020.731-738.

Vezzosi T, Grosso G, Tognetti R, Meucci V, Patata V, Marchesotti F, Domenech O. 2021. The Mitral INSufficiency Echocardiographic score: A severity classification of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 35(3):1238–1244. doi:10.1111/jvim.16131.

Whitney JC. 1967. Cardiovascular Pathology. *J Small Anim Pract.* 8:459–465. doi:10.1111/j.1748-5827.1967.tb04575.x.

Whitney JC. 1974. Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog.

Wilshaw J, Rosenthal SL, Wess G, Dickson D, Bevilacqua L, Dutton E, Deinert M, Abrantes R, Schneider I, Oyama MA, et al. 2021. Accuracy of history, physical examination, cardiac biomarkers, and biochemical variables in identifying dogs with stage B2 degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 35(2):755–770. doi:10.1111/jvim.16083.

ANEXOS

Anexo 1 – Materiais de Apoio para a Revisão Bibliográfica

Tabela 7 - Classificação da DMVM segundo o Consenso ACVIM de 2019. Adaptado de ACVIM Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs (Keene et al. 2019).

ACVIM Consenso 2019	
Estadio A	Animais em risco, mas sem alterações cardíacas estruturais (ex. raças predispostas - CKCS). Assintomáticos.
Estadio B	Animais com doença cardíaca estrutural, mas não desenvolveram sinais clínicos de ICC. B1 – Doentes assintomáticos sem sinais radiográficos/ecocardiográfico de remodelação cardíaca. B2 – Doentes assintomáticos com uma regurgitação valvular hemodinamicamente significativa, como evidenciado por achados radiográficos/ecocardiográfico de dilatação cardíaca esquerda.
Estadio C	Doentes com sinais clínicos, atuais (C agudo/hospitalar) ou anteriores (C crónico/ambulatório), de insuficiência cardíaca associada a doença cardíaca estrutural.
Estadio D	Doentes com doença cardíaca refratária, com sinais clínicos de insuficiência cardíaca causada por DDCVM que são refratários à terapia convencional. Também se subdivide em D agudo e D crónico.

CKCS – *Cavalier King Charles Spaniel*; DDCVM – Doença degenerativa crónica da válvula mitral; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

Tabela 8 - Guidelines para o Tratamento da DMVM segundo o Consenso ACVIM de 2019. Adaptado de ACVIM Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs (Keene et al. 2019).

ACVIM A

Animais predispostos para desenvolverem insuficiência cardíaca, isto é, com maior probabilidade de desenvolverem DMVM, e embora não apresentem qualquer alteração estrutural no momento do exame, como o caso de um sopro cardíaco audível, é importante existir uma avaliação recorrente destes animais.

- O tratamento deste estadio, designado como estadio ACVIM A, não inclui qualquer utilização farmacológica ou dietética. Nestes casos, em que há uma maior prevalência de uma ou várias raças, como é o caso dos CKCS, é importante que os tutores que tenham animais com alterações, em idade reprodutiva (< 6 - 8 anos), tal como um sopro cardíaco ou evidências ecocardiográficas de regurgitação mitral, não sejam utilizados para fins reprodutivos.

ACVIM C

Cães com sinais clínicos atuais ou anteriores, de insuficiência cardíaca causada por DMVM. Dentro deste estadio, podemos encontrar animais que precisam de tratamento a nível hospitalar, em situações de insuficiência cardíaca aguda, e outros, mais estáveis, que podem fazer tratamento em ambulatório. É importante notar que, alguns cães que apresentam insuficiência cardíaca pela primeira vez, podem apresentar sinais clínicos graves que requerem tratamento agressivo (por exemplo, com administração de redutores de pós-carga adicionais ou assistência ventilatória temporária) que mais tipicamente seriam reservados para aqueles pacientes refratários ao tratamento padrão.

MANEIO AGUDO (EM MEIO HOSPITALAR)

- **Furosemida** (2 mg/kg IV / IM) – Tratamento base na resolução dos sinais clínicos agudos. Até que os sinais respiratórios abrandem, isto é, diminuição do esforço e da frequência respiratória, são dadas doses adicionais de 2 mg/kg IV ou IM, a cada hora, ou uma dose total de 8 mg/kg a ser administrada num total de 4 horas. Alternativamente, uma taxa de infusão contínua (CRI) de 0,66 - 1 mg/kg/h, após um bolus inicial, pode ser implementada em casos de stress respiratório grave com risco de sobrevivência. Todos os pacientes devem ter livre acesso à água durante a hospitalização, principalmente durante a terapêutica intensiva com diuréticos.
- **Pimobendan** (0,25 a 0,3 mg/kg PO, a cada 12h) – Em situações de ICC aguda, embora as evidências de ensaios clínicos que apoiem o uso crónico de Pimobendan, no tratamento da insuficiência cardíaca no estadio ACVIM C da DMVM, sejam mais fortes do que na apresentação aguda. Está descrito por Häggström et al. (2008), que a utilização de Pimobendan combinada com a terapêutica convencional, em casos de ICC secundária à DMVM, prolonga o tempo até ao estabelecimento de morte espontânea, necessidade de realização de eutanásia ou falha na resposta ao tratamento, melhorando assim a qualidade de vida do animal, em comparação com a terapêutica com Benazepril associado à terapia padrão.
- **Oxigenioterapia** - Melhoria dos níveis de saturação de oxigénio (Pinkos and Stauthammer 2021). Pode ser instituída através de uma incubadora, com controlo de humidade e temperatura, ou através de uma cânula de oxigénio nasal.
- **Técnicas de paracentese** (abdominocentese e/ou toracocentese) - Melhorar a ventilação e os sinais de desconforto respiratório. Muitas vezes o stress respiratório, leva à instituição de um quadro de ansiedade pelos animais, que pode perpetuar ainda mais a dificuldade respiratória.
- **Opioides e/ou Agentes Ansiolíticos** - Uma dose baixa de **Butorfanol** é recomendada a 0,2 a 0,25 mg/kg IM ou IV, tendo sempre em conta a necessidade de monitorização da PA e de possíveis apneias provocadas pelos opioides e tranquilizantes utilizados. Combinações de **Buprenorfina** (0,0075-0,01 mg/kg) e **Acepromazina** (0,01-0,03 mg/kg IV, IM ou SC), bem como outros opioides e tranquilizantes, incluindo a Morfina e a Hidrocodona, foram também sugeridas.
- **Dobutamina** (2,5 a 10 µg/kg/min CRI) - Para melhorar a função ventricular esquerda em pacientes que não respondem adequadamente aos diuréticos, ao Pimobendan, à sedação, à oxigenioterapia e a outras medidas paliativas. Iniciada a doses baixas, e incrementadas ao longo do tempo conforme necessário. A monitorização contínua do ECG é recomendada, quando disponível, durante a infusão de Dobutamina, com posterior redução da dose indicada se presença de taquicardia ou batimentos ectópicos.
- **Nitroprussiato sódico** – Vasodilatador arterial e venoso. Pode ser usado em infusão contínua CRI (1 a 15 µg/kg/min IV), até 48 horas, e é muitas vezes útil para situações de edema pulmonar, que põe em risco a vida do paciente ou em que a resposta a outros meios farmacológicos é insuficiente, ou em pacientes azotémicos. No entanto, é um medicamento atualmente caro, e como tal, quando a sua administração não é viável, o uso de vasodilatadores arteriais (por exemplo, Hidralazina ou Amlodipina) também podem ser aconselhados.
- **Nitroglicerina** – Vasodilatador venoso. Via transdérmica sob a forma de pomada. Utilizar, numa zona sem pelo, de forma a diminuir a pressão capilar pulmonar e a pré-carga ao nível do átrio esquerdo (Pinkos and Stauthammer 2021).

MANEIO CRÓNICO (EM AMBULATÓRIO)

- **Furosemida** (2 mg/kg PO, a cada 12 horas) – Aumentar a dose se não for suficiente para controlo da sintomatologia e manutenção do conforto do paciente. Administração de doses crónicas de Furosemida superiores a 8 mg/kg PO, a cada 24h (ou a dose equivalente de Torasemida),

necessárias para manter o conforto do paciente, e com as dosagens apropriadas de Pimobendan, de IECAs e Espironolactona, indicam progressão da doença para o estadio ACVIM D.

- **Torasemida** - Potente diurético de Ansa, de longa duração de ação e com maior biodisponibilidade PO, pode ser utilizado para tratar cães que já não respondam adequadamente à Furosemida ou utilizado como primeira linha, em situações menos graves de ICC (Besche et al. 2020). Recentemente, alguns estudos indicam que a Torasemida, a 1/10 ou 1/20 da dose de Furosemida, SID (a cada 24 horas) ou BID, pode ser utilizada, no entanto, ainda estão a decorrer estudos sobre a segurança e eficácia deste fármaco. Está descrito que, a diurese induzida pela Torasemida, produz uma menor ativação do SRAA, do que administrações mais frequentes de Furosemida, semelhante ao que foi demonstrado em cães e cavalos com a diurese induzida pela Furosemida em CRI. Besche et al. (2020) demonstrou que a utilização de Torasemida PO, num quadro inicial de ICC, teve resultados não inferiores em relação à administração de Furosemida. Com uma maior *compliance* de administração da medicação por parte dos tutores, pelo facto de ser SID, a Torasemida mostrou-se significativamente associada a menos de metade do risco de morte ou eutanásia por causas cardíacas ou agravamento do quadro de ICC em comparação com a Furosemida (Besche et al. 2020). Embora a aplicação de Torasemida tenha evidências de ser segura, no estudo de Besche et al. (2020) foi associada a uma percentagem significativamente mais elevada de cães com efeitos secundários renais ligeiros, envolvendo principalmente aumentos assintomáticos das concentrações de BUN e creatinina sérica, considerados autolimitantes e sem necessidade de tratamento específico. No entanto, estão também relatados um aumento do número de casos com a presença de efeitos adversos severos a nível renal, sendo provavelmente uma consequência da azotémia pré-renal em resposta à maior potência deste fármaco (Besche et al. 2020). Está relatado também que, quadros de hipocalcemia são mais comuns em animais em que o diurético administrado é a Torasemida.
- **Espironolactona** (2 mg/kg PO q12h - q24h) – Utilizada como terapêutica adjuvante em cães com DMVM no estadio ACVIM C, funcionando como antagonista da aldosterona, sendo classificada como antagonista dos recetores mineralocorticoides (ARM). Através do estudo BEST de Coffman et al. (2021) concluiu-se, em conformidade com outros estudos realizados anteriormente que, a administração de um IECA, como o Benazepril e um ARM, como a Espironolactona, em conciliação com a terapia padrão, proporcionou um benefício em termos de sobrevivência, em comparação com um protocolo terapêutico semelhante, sem a Espironolactona, em cães com ICC proveniente da DMVM. Uma combinação da Espironolactona com o Benazepril, mostrou-se mais eficaz do que a administração de Benazepril, unicamente como atenuante do SRAA, quando incluído no manejo médico da ICC recém-estabelecida, resultando numa recorrência diminuída ou retardada de um quadro de ICC, quer leve, moderado ou grave, e dos seus sinais clínicos associados, ao mesmo tempo que reduziu a taxa de mortalidade, incluindo os procedimentos de eutanásia por causas cardíacas, durante os 12 meses de estudo (Coffman et al. 2021).
- **IECAs** (Enalapril ou Benazepril, 0,5 mg/kg PO q12h, ou dada uma dose equivalente, de um outro IECA aprovado para este fim) - são controversos num quadro agudo, pois embora, em combinação com a furosemida, diminuam a pressão capilar pulmonar, também diminuem a perfusão renal contribuindo para a lesão renal.
- **Pimobendan** (0,25 – 0,3 mg/kg PO q12h)
- **Beta-Bloqueadores** – Não está recomendado o uso de Beta-Bloqueadores na presença de sinais clínicos ativos de ICC, como seja a presença de edema pulmonar cardiogénico secundário à DMVM. No entanto, em pacientes que já recebiam Beta-Bloqueadores, de forma precedente ao início do desenvolvimento de um quadro de insuficiência cardíaca num estadio ACVIM C, a maioria dos participantes do painel recomenda a continuação da medicação, embora alguns membros considerem a redução da dose administrada, se clinicamente necessário, devido a sinais clínicos de diminuição do débito cardíaco, hipotermia ou bradicardia.
- **Diltiazem** (0,5 - 2 mg/kg PO q8h) e/ou **Digoxina** (0,0025 – 0,005 mg/kg PO q12h, de forma a atingir uma concentração plasmática alvo, no estado de equilíbrio, de 0,8-1,5 ng/mL, aproximadamente 8 horas após a administração da terapêutica) – Em casos de fibrilhação ou taquicardia atrial persistente. A Digoxina, ao possuir uma dose terapêutica muito próxima à dose tóxica (Nelson and Couto 2019), pode também não ser tolerada em certos pacientes, por possuir risco de efeitos adversos ou toxicidade, como por exemplo, aumentos da concentração sérica de creatinina acima do normal, presença de ectopia ventricular ou aparecimento de doença gastrointestinal crónica, resultando em frequentes crises de vômito ou diarreia (Keene et al. 2019).
- **Supressores da tosse e/ou broncodilatadores** – Útil em casos de tosse crónica e incoercível.
- Em casos de insuficiência cardíaca no estadio ACVIM C, a **caquexia cardíaca** pode tornar-se clinicamente relevante e é considerada um indicador de mau prognóstico. Deve ser mantida uma **ingestão calórica adequada**, em que as necessidades de manutenção no estadio C deve ser de aproximadamente de 60 kcal/kg PC, de forma a minimizar a perda de peso que ocorre frequentemente em quadros de ICC. Deve ser registada a pontuação da condição corporal e o peso exato do paciente em cada visita ao médico veterinário assistente e, investigar a causa por detrás de alterações clinicamente relevantes no estado corporal, ganho ou perda de peso dos animais, através da monitorização dos parâmetros renais, de ajustes nas dosagens dos fármacos utilizados e da aplicação de estimulantes do apetite (Pinkos and Stauthammer 2021).
- Optar por estratégias culinárias simples para melhorar o apetite, podem ser benéficas na efetivação deste objetivo, como por exemplo, aquecer alimentos, misturar alimentos húmidos com alimentos secos ou oferecer uma variedade de diferentes alimentos. Além disso, **dietas com baixo teor proteico** devem ser **evitadas**, a menos que esteja presente doença renal grave concomitante, e a **ingestão de sódio** deve ser **moderadamente reduzida** (< 90 mg/100 kcal, (Pinkos and Stauthammer 2021)), tendo em consideração que o sódio está presente em todas as fontes alimentares (incluindo alimento principal, guloseimas, alimentos de mesa, e alimentos utilizados para administrar a medicação diária). A suplementação com ácidos gordos ómega-3, especialmente em animais com hiporexia, perda de massa muscular, ou arritmia, é recomendada.

ACVIM D

Cães com DMVM em fase terminal, nos quais os sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva são refratários ao tratamento padrão empregue no estadio ACVIM C: Furosemida, Pimobendan e IECAs (Pinkos and Stauthammer 2021). Estes pacientes requerem estratégias de tratamento avançadas e especializadas para permanecerem clinicamente confortáveis com a doença, no entanto, com o passar do tempo, os esforços de tratamento tornam-se vão sem o reparo cirúrgico da válvula cardíaca. Tal como no estadio ACVIM C, há distinção dos animais que necessitam de tratamento hospitalar agudo, daqueles que podem ser tratados ambulatoriamente.

MANEIO AGUDO (EM MEIO HOSPITALAR)

- **Furosemida** (dose inicial de 2 mg/kg bolus IV, seguido de doses adicionais) – Administração de dose adicional a animais dispneicos (na ausência de insuficiência renal grave, e concentrações séricas de creatinina superiores a 3 mg/dL), diagnosticados com insuficiência cardíaca refratária. Pode também ser administrada através de um CRI de Furosemida numa dose de 0,66-1,0 mg/kg/h, até que o stress respiratório (frequência e esforço respiratório) tenha diminuído, ou por um máximo de 4 horas). Os pacientes devem ter sempre o livre acesso à água, uma vez iniciada a diurese.
- **Pimobendan** (0,3 mg/kg PO q8h (utilização "off-label")) - No entanto, embora esteja descrita, esta dose "off-label" não está aprovada pela US Food and Drug Administration, e como tal esta utilização do medicamento deve ser explicada ao tutor e aprovada por este. Por outro lado, alguns autores administram esta dose adicional de Pimobendan, na admissão, a doentes do estadio ACVIM D com edema pulmonar agudo, independentemente do momento da última dose administrada em ambulatório.
- **Técnicas de paracentese** (abdominocentese e/ou toracocentese)
- **Suplementação com O₂ + Assistência Ventilatória Mecânica** (se necessário) - Permite o alcance do tempo de atuação da medicação administrada, de forma a possibilitar que a dilatação atrial esquerda possa acomodar aumentos súbitos do volume regurgitante, em pacientes com exacerbação aguda da DMVM, como em casos de rutura de cordas tendíneas com edema pulmonar cardiogénico grave, e insuficiência respiratória iminente. Nos casos em que é necessária ventilação mecânica e uso concomitante de um vasodilatador IV ou suporte inotrópico, a monitorização da PA através de cateterismo arterial periférico é preferível à monitorização da pressão arterial não-invasiva.
- **IECAs** - A concentração de creatinina sérica deve ser reavaliada no máximo 24 a 72 horas após o início da inclusão destes fármacos no tratamento.
- **Amlodipina e Hidralazina** (vasodilatadores arteriais) – Para redução mais rigorosa do pós-carga (necessita de uma monitorização da PA mais apertada). Os fármacos administrados entericamente (PO), potencialmente benéficos nestas situações, com a função de diminuir o pós-carga incluem a Hidralazina (0,5-2,0 mg/kg PO, começando com uma dose baixa e subsequente incremento da mesma a cada hora), ou a Amlodipina (0,05-0,1 mg/kg PO, embora o efeito máximo da droga não ocorra durante aproximadamente 3 horas, regendo uma titulação mais lenta)
- **Nitroprussiato de Sódio** (em CRI, dose inicial de 1,0 µg/kg/min, e aumentados a cada 15-30 minutos para um máximo de 10-15 µg/kg/min) - Para redução do pós-carga. Em cães consideravelmente debilitados para esperar pelos efeitos da medicação PO, com o objetivo de reduzir o pós-carga (por exemplo, Pimobendan com ou sem Amlodipina ou Hidralazina). Estes CRIs podem ser empregues durante 12-48 horas de forma a colmatar o estado hemodinâmico e controlar o edema cardiogénico pulmonar refratário.
- **Dobutamina** (em CRI, dose inicial de 1,0 µg/kg/min, e aumentados a cada 15-30 minutos para um máximo de 10-15 µg/kg/min) – Para apoio Inotrópico. Especialmente em doentes hipotensos. Em cães consideravelmente debilitados para esperar pelos efeitos da medicação PO, para apoio inotrópico (por exemplo, Pimobendan com ou sem Amlodipina ou Hidralazina). Estes CRIs podem ser empregues durante 12-48 horas de forma a colmatar o estado hemodinâmico e controlar o edema cardiogénico pulmonar refratário.
- **Monitorização contínua do ECG e da PA sanguínea** – Para minimizar os potenciais riscos deste tratamento. É necessária vigilância para evitar situações de hipotensão grave e prolongada, e para isso, a PA deve ser monitorizada de forma consistente, mantendo a PAS > 85 mmHg, ou a PAM (pressão arterial média) > 60 mmHg.
- **Sildenafil** (1-2 mg/kg PO q8h, podendo ser necessário em alguns casos 2-3 mg/kg PO q12h) – Para abordagem de animais com DMVM complicada por HP clinicamente relevante. Pensa-se que a administração simultânea de um suplemento de L-arginina (100 mg/kg PO q8h) aumenta

a eficácia do Sildenafil, pois este aminoácido é um substrato para a produção de óxido nítrico, substância importante no mecanismo de ação do vasodilatador seletivo (Nelson and Couto 2019).

- **Broncodilatadores** – Casos de edema pulmonar cardiogênico.

MANEIO CRÔNICO (EM AMBULATÓRIO)

- **Furosemida** a doses elevadas (4 mg/kg q8h-12h, (Pinkos and Stauthammer 2021)) – Para diminuir a acumulação de edema pulmonar ou efusões nas diferentes cavidades corporais. No entanto, este aumento de dosagem pode ser limitado pela presença de disfunção renal, na qual, os indicadores devem ser monitorizados 12-48 horas após o aumento da dose. A inapetência pode aumentar o risco de desenvolvimento de azotemia associada ao acréscimo de medicações, com o intuito de controlar a insuficiência cardíaca.
- **Torsemida** (dose inicial de 0,1-0,2 mg/kg PO q12h-24h, ou aproximadamente 5% a 10% da dosagem de Furosemida) – A dose pode ser aumentada até aproximadamente 0,6 mg/kg, dividido q12h, se necessário.
- **Hidroclorotiazida** (0,5-1 mg/kg q12h-24h) - Tratamento adjuvante à Furosemida ou à Torsemida, atuando em zonas a jusante do nefrônio. No entanto, está associada ao risco crescente de insuficiência renal aguda e distúrbios eletrolíticos marcados.
- **Pimobendan** a doses elevadas (0,9 a 1,2 mg/kg q24h, (Pinkos and Stauthammer 2021)) – Aumenta os tempos de sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes no estadió ACVIM D. A utilização de uma dose "off-label" de Pimobendan (suplemento de uma toma diária a 0,3 mg/kg), ou uma dose de resgate ainda mais elevada, está descrita por alguns autores, embora sejam requisitados alguns cuidados complementares
- **Amlodipina e Hidralazina**– Para redução adicional do pós-carga e se não existirem alterações na PA. Pode proporcionar benefícios hemodinâmicos adicionais e diminuir a frequência da tosse.
- **Sildenafil** (1-2 mg/kg PO q8h) - Pacientes com ascite secundária a HP moderada a grave.
- **Beta-Bloqueadores** – Útil para controlar a resposta ventricular em situações de fibrilhação atrial, após a estabilização. Antagonistas dos receptores β -1 como o **Atenolol** (0,25 - 2 mg/kg PO q12-24h) ou **Metoprolol** (0,5 - 1 mg/kg PO q8-12h). É ainda importante de referir que, os indivíduos com DMVM são normalmente sensíveis a drogas inotrópicas negativas, tal como os antagonistas β -receptores (Beta-receptores), e por isso, devem ser evitados em cães com ICC aguda. Assim sendo, estes fármacos devem ser iniciados na dose mais baixa possível e depois gradualmente aumentados, apenas quando necessário, e com uma monitorização cuidadosa (Ettinger et al. 2017).
- **Digitálicos** – O seu uso deve ser prudente (efeitos inotrópicos positivos). A medicação antiarrítmica para preservar o ritmo sinusal ou regular a resposta ventricular à fibrilhação atrial deve estar em uso antes de um paciente ser considerado refratário ao tratamento padrão, e como tal a Digoxina ou Diltiazem podem ser utilizados como tratamento antiarrítmico, tal como referido para os pacientes no estadió ACVIM C da DMVM. Não devem ser iniciados neste estadió da doença, a menos que utilizados como coadjuvantes para controlo do ritmo cardíaco, no entanto, a sua utilização também não deve ser interrompida, se iniciada num estadió anterior da doença. Pode ser necessária a redução da dose administrada, em situações de dispnéia que não possa ser controlada pela adição de outros fármacos ou se estiverem presentes sinais como bradicardia e/ou hipotensão.
- **Supressores da tosse e/ou broncodilatadores** – Útil em casos de tosse crónica e incoercível.
- **Considerações dietéticas** –As do estadió ACVIM C são aplicáveis para este estadió terminal da DMVM, no entanto, em animais com acumulação de derrame refratário, devem ser cometidas tentativas de diminuição mais incisivas na ingestão de sódio, sem comprometimento do apetite ou da função renal.

Anexo 2 – Materiais de Apoio para o Estudo “Avaliação da Doença Mixomatosa da Válvula Mitral (DMVM) entre os estadios ACVIM B1 e B2, principais Sinais Clínicos e Alterações Ecocardiográficas: Um Estudo Retrospectivo com 71 Casos Clínicos”.

Tabela 9 - Classificação de Freeman & Levine para a identificação dos sopros cardíacos consoante o grau de intensidade (Adaptado de (Freeman and Levine 1933)).

Intensidade		Classificação de Freeman & Levine (1933)
I	Ligeiro	Difícil de ser auscultado, porém detetável, com mínima irradiação.
II	Ligeiro	Sopro ligeiro, de baixa intensidade, porém, imediatamente detetável.
III	Moderado	Sopro moderadamente alto e frequentemente com irradiação.
IV	Alto	Sopro alto e sem frémito palpável, e que irradia facilmente.
V	Grave	Sopro muito alto e com frémito, porém, audível por todo o tórax, mas ainda é necessário o uso de estetoscópio (mesmo que apenas com parte encostada à pele).
VI	Grave	Sopro muito alto, com frémito, e sem necessidade do uso do estetoscópio para identificá-lo.

Tabela 10 - Lista de pacientes do grupo B1_{SR} e, respetiva data de diagnóstico da doença e intervalo recomendado para a reavaliação.

	Data Diagnóstico B1	Intervalo recomendado para Reavaliação
Paciente 26	27/11/18	05/19 - 11/18
Paciente 27	04/12/18	06/19 - 12/19
Paciente 28	11/02/19	08/19 - 02/20
Paciente 29	11/02/19	08/19 - 02/20
Paciente 30	22/04/19	10/19 - 04/20
Paciente 31	17/06/19	12/19 - 06/20
Paciente 32	05/08/19	02/20 - 08/20
Paciente 33	07/10/19	04/20 - 10/20
Paciente 34	15/02/20	08/21 - 02/22
Paciente 35	25/02/20	08/20 - 02/21
Paciente 36	02/04/20	10/20 - 04/21
Paciente 37	14/07/20	01/21 - 07/21
Paciente 38	27/07/20	01/21 - 07/21
Paciente 39	28/09/20	03/21 - 09/21

Paciente 40	05/10/20	04/21 - 10/21
Paciente 41	05/10/20	04/21 - 10/21
Paciente 42	12/10/20	04/21 - 10/21
Paciente 43	19/10/20	04/21 - 10/21
Paciente 44	02/11/20	05/21 - 11/21
Paciente 45	16/11/20	05/21 - 11/21
Paciente 46	18/01/21	06/21 - 01/22
Paciente 47	04/02/21	08/21 - 02/22
Paciente 48	09/02/21	08/21 - 02/22
Paciente 49	15/02/21	08/21 - 02/22
Paciente 50	08/03/21	09/21 - 03/22
Paciente 51	29/03/21	09/21 - 03/22
Paciente 52	29/03/21	09/21 - 03/22
Paciente 53	05/04/21	10/21 - 04/22
Paciente 54	12/04/21	10/21 - 04/22
Paciente 55	07/06/21	02/22 - 08/22
Paciente 56	16/06/21	03/22 - 06/22
Paciente 57	28/06/21	12/21 - 06/22
Paciente 58	28/06/21	02/22 - 08/22
Paciente 59	27/07/21	01/22 - 07/22
Paciente 60	05/08/21	02/22 - 08/22
Paciente 61	06/08/21	02/22 - 08/22
Paciente 62	09/08/21	02/22 - 08/22
Paciente 63	12/08/21	02/22 - 08/22
Paciente 64	19/08/21	02/22 - 08/22
Paciente 65	19/08/21	02/22 - 08/22
Paciente 66	27/08/21	01/21 - 08/22
Paciente 67	06/09/21	02/22 - 08/22
Paciente 68	13/09/21	03/22 - 09/22
Paciente 69	20/09/21	02/22 - 08/22
Paciente 70	04/10/21	04/22 - 10/22
Paciente 71	22/11/21	05/22 - 11/22

Tabela 11 - Parâmetros ecocardiográficos medidos nos pacientes do grupo B1-B2 sujeitos a exame.

	AE:Ao B1	AE:Ao B2	LVIDdN B1	LVIDdN B2	%FE B1	%FE B2	%FS B1	%FS B2
Paciente 1	1,179	1,374	1,560	1,556	91,00%	86,00%	60,00%	54,00%
Paciente 2	1,198	1,686	1,522	1,853	65,36%	67,00%	34,62%	37,00%
Paciente 3	1,212	1,714	1,562	1,723	75,31%	82,00%	42,04%	49,00%
Paciente 4	1,214	1,767	1,652	1,625	65,43%	73,16%	35,14%	41,28%
Paciente 5	1,239	1,811	1,493	1,683	75,00%	67,00%	42,00%	36,00%
Paciente 6	1,277	1,842	1,423	1,499	86,00%	82,00%	53,00%	49,00%
Paciente 7	1,370	1,925	1,674	2,268	80,00%	71,64%	48,00%	43,30%
Paciente 8	1,404	1,933	1,536	1,555	83,00%	82,00%	50,00%	49,00%
Paciente 9	1,487	1,938	1,686	1,686	91,00%	92,00%	61,00%	62,00%
Paciente 10	1,577	2,541	1,667	2,019	80,00%	78,00%	48,00%	42,42%

AE:Ao – Rácio Diâmetro Átrio Esquerdo e Diâmetro Aórtico; LVIDdN - Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo no Fim da Diástole Normalizado para o Peso Corporal; %FE – Fração de Ejeção; %FS – Fração de Encurtamento