

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA VALVAR EM CÃES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GIOVANA COPETTI JUNG

Uruguaiana, Rio Grande do Sul, 2019.

GIOVANA COPETTI JUNG

DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA VALVAR EM CÃES

Dissertação apresentada ao programa de Pós graduação *Stricto sensu* em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo da Exaltação Pascon

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marília Teresa de Oliveira

Uruguaiana, 2019.

GIOVANA COPETTI JUNG

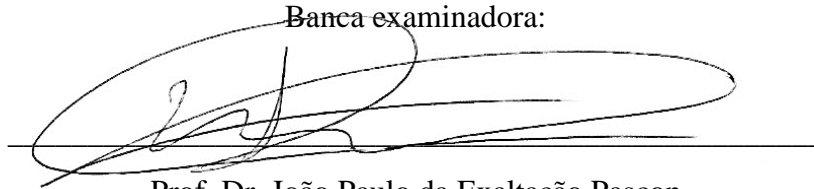
DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA VALVAR EM CÃES

Dissertação apresentada ao programa de Pós graduação *Stricto sensu* em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Sanidade Animal

Dissertação defendida e aprovada em 16 de dezembro de 2019

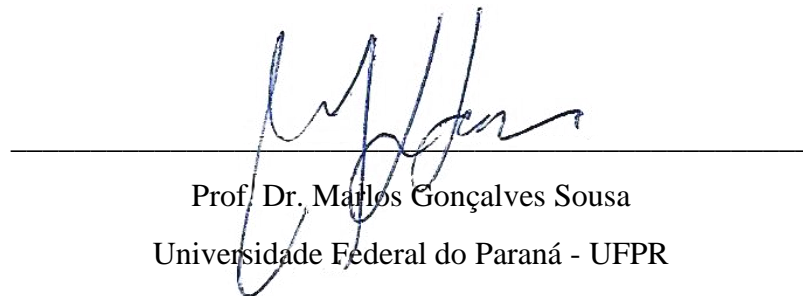
Banca examinadora:



Prof. Dr. João Paulo da Exaltação Pascon

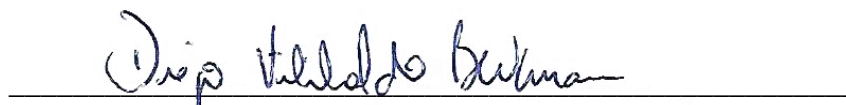
Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA

Orientador



Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

Universidade Federal do Paraná - UFPR



Prof. Dr. Diego Vilivaldo Beckmann

Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA

AGRADECIMENTOS

Aos meus cães, Lavi Bookman Júnior e Shura Julianovna Verjenskaya por serem fontes de amor e carinho incondicionais, por estarem comigo em todos os momentos e me motivarem a seguir em frente. Também a minha família, por todo apoio, por proporcionarem condições para que eu chegasse até aqui e por todos os momentos de felicidade. Agradeço em especial a minha irmã, Júlia, pelo amor e carinho transmitido nos pequenos gestos, por confiar em mim e por me lembrar todos os dias que precisava continuar estudando para levá-la até a Coreia do Sul, estamos quase lá! Eu amo você.

Agradeço ao meu orientador, João Paulo, por todos os ensinamentos, não apenas técnicos mas também pelas lições de vida. Obrigada por ter confiado em mim e por me fazer crescer mais do que eu esperava, espero um dia ser tão boa quanto você! Agradeço também a minha co-orientadora, Marília, pela amizade, pelos conselhos nos momentos difíceis e por sempre me fazer ver o lado bom das coisas, você é um exemplo para mim.

As minhas preciosas anjas, Etiele e Geórgia, por terem acreditado em mim quando eu mesma não acreditava, por não me deixarem desistir, por crescerem comigo nestes dois anos, por todas as risadas, por todo carinho e por serem aquelas que seguraram minha mão quando precisei, não tenho palavras para descrever o quanto sou grata pela nossa amizade, amo vocês!

Aos colegas de mestrado, de salinha, e de vida em especial Igor, Lucas, Gabriela, Paola, Fernanda e Natiele, obrigada por terem percorrido diferentes etapas desse caminho comigo. Aos irmãos de alma, Renan e Leandro, obrigada por terem me proporcionado tanta felicidade nos últimos 20 anos! Aos meus queridos minions, Dimas e Dani, por terem se dedicado tanto, mesmo não precisando, para que esse trabalho fosse concluído, obrigada!

Por fim e não menos importante, ao meu namorado, Fernando, obrigada por me dar condições de continuar aqui, por sempre me priorizar e fazer mais do que podia ou deveria por mim e pelos cães. Por todos os momentos de amizade, cumplicidade, carinho e amor, por cuidar de mim em todos os momentos, por ser minha família e por estar sempre presente, amo você.

A todos que fizeram parte da minha trajetória em algum momento, e foram parte da conclusão desse trabalho, meu mais sincero agradecimento.

“Esta noite, não sobrecarreguem seus corações pensando no melhor caminho. Pode ser que as trilhas nas quais cada um de vocês deve pisar já estejam diante de seus pés, embora talvez não consigam enxergá-las.”

Galadriel, A Sociedade do Anel – O Senhor dos Anéis.

RESUMO

A degeneração mixomatosa valvar (DMV) é a cardiopatia de maior incidência em cães de pequeno porte, possuindo sintomatologia clínica e prognósticos variáveis, tornando-se difícil estimar fatores como prognóstico e sobrevida. Dessa forma, o presente trabalho objetivou determinar a prevalência, a sobrevida e fatores de risco para cães com DMV. Os dados utilizados no estudo foram obtidos de forma retrospectiva por meio de um estudo de Cohort, 105 arquivos clínicos de cães com DMV foram incluídos no estudo. Dos 105 cães, 62 eram fêmeas (59%) e 43 machos (41%), as raças de maior prevalência foram Poodle (30,4%) Sem raça definida (19%) e Pinscher miniatura (12,3%), a idade média dos cães foi de $11,6 \pm 2,5$ anos e o peso médio de $6,9 \pm 4,7$ kg. Os arquivos foram analisados e os cães foram estadeados conforme recomendações do Colégio Americano de Medicina Veterinária (ACVIM 2019). Segundo o presente estudo a prevalência da DMV foi maior em raças de pequeno porte, com idade variando de 10 a 19 anos (30,3%). A análise da curva Kaplan-Meier, estimou a mediana dos dias vividos, sendo 1854 dias para o grupo B1, 1508 para o B2 e 930 para o grupo C/D. O grupo C/D demonstrou o maior número de óbitos (n=20) quando comparado aos demais grupos. As variáveis, analisadas como fatores de risco pela Regressão Cox, que obtiveram maior significância estatística ($p < 0.001$) incluíram a presença de síncope e crepitação pulmonar, a divisão entre grupos B1, B2 e C/D, as medidas de *Vertebral heart scale* (VHS), dimensão radiográfica do átrio esquerdo (RLAD) a duração do complexo QRS e a relação átrio esquerdo/artéria aorta (AE/Ao), demonstrando fator de risco aproximado de duas vezes. A realização do presente estudo possibilitou determinar variáveis confiáveis e de fácil execução, capazes de estimar o prognóstico de cães com DMV, bem como a média de expectativa de vida dos mesmos de acordo com o estadiamento da doença.

Palavras-chave: degeneração mixomatosa valvar, epidemiologia, prognóstico, sobrevida, fatores de risco.

ABSTRACT

The myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most incident cardiovascular disease in small-breed dogs, the dogs with MMVD are known for having variable clinical signs and prognosis. The epidemiologic characteristics for MMVD are well known, however the information regarding the expected survival and prognosis are still difficult to provide. From this view, this study objective was to determine the prevalence of MMVD in a specific population of dogs, as also to demonstrate these dogs mean survival and complementary exams variable's that have trustable capacity for indicate prognosis. From the 105 dogs included in the study 62 were females (59%) and 43 were males (41%), the mean age was 11.6 ± 2.5 years and the mean weight 6.9 ± 4.7 kg. The most prevalent breed were the Poodles (30.4%), the mixed breed (19%), and the miniature Pinschers (12.3%). The dogs were divided according the American College of Veterinary Internal Medicine 2019 staging, in three groups (B1, B2 and C/D). The prevalence of the disease was of 30.3% in small breed dogs with ages from 10 to 19 years. The survival analysis consisted in the curves obtained by the Kaplan-Meier method being the survival time of B1 group (median 1854 ± 145 days) higher than the B2 and C/D groups (median 1508 ± 209 and 930 ± 209 days, respectively). The C/D group demonstrated the higher number of obits ($n=20$) when compared with the other groups. The risk factors were determined by the Cox regression analysis, the variables that presented the higher significance (p value $<0,001$) included the presence of syncope and pulmonary crackling, the ACVIM staging, the vertebral heart scale, the left atrium to aortic root ratio and the duration of QRS complex. For these variables, the risk factor was approximately two times. The present study was capable to demonstrate trustable and easy evaluations that can estimate prognosis and risk, as also to estimate a mean survival time for dogs with MMVD according the disease progression and classification on the ACVIM staging scheme.

Keywords: myxomatous valvar degeneration, epidemiology, prognosis, survival, risk factors

LISTA DE TABELAS

Tabelas Artigo Científico

Table 1: Prevalence of MMVD in dogs according different study populations.	33
Table 2: Study population according specific breeds of dogs that presented confirmatory diagnosis for Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD) and number of dogs of the same breed from the total study population over six years.....	34
Table 3: Radiographic, echocardiographic and electrocardiographic parameters obtained in dogs with MMVD.....	35
Table 4: Variables suitable for the Chi-square analysis demonstrating statistical significance with p value <0,05.	36
Table 5: Demonstration of variables suitable for the risk analysis by the evaluation of the proportional risk pattern and statistical significance.	37
Table 6: Parameters analyzed by the Cox regression, demonstrating the values for Hazard ratio as the risk factor according with the statistical significance (p value <0.05).....	39

LISTA DE FIGURAS

Gerais

Quadro 1: Esquema de classificação proposto pelo American College of Veterinary Internal Medicine para cães no espectro da Doença mixomatosa valvar.	26
--	----

Artigo Científico

Figure 1: Survival time in 105 dogs classified by the American College of Veterinary Internal Medicine scheme. The observation time comprehended 2585 days and 47 dogs died in the period. The censored obits totaled 14 dogs.	38
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Degeneração mixomatosa valvar em cães	12
2.2 Anatomia e fisiologia cardiovascular	14
2.2.1 Valva Mitral	15
2.3 Etiologia	16
2.4 Epidemiologia	18
2.5 Fisiopatologia da DMV	20
2.6 Sinais Clínicos	21
2.7 Diagnóstico	22
2.7.1 Ecocardiografia	22
2.7.2 Radiografia	23
2.7.3 Eletrocardiografia	24
2.8 Estadiamento da DMV	25
2.9 Tratamento	26
2.10 Prognóstico	27
3. OBJETIVOS	28
3.1 Geral	28
3.2 Específicos	28
4. ARTIGO CIENTÍFICO	29
5. CONCLUSÃO	48
6. REFERÊNCIAS	49

1. INTRODUÇÃO

A degeneração mixomatosa valvar (DMV) acomete populações de cães em todo o mundo, sendo responsável pela maior casuística de doenças cardiovasculares em cães de pequeno porte. A alta incidência da doença promove até hoje uma enorme mobilização de estudos, ensaios clínicos e diferentes trabalhos na tentativa de esclarecer aspectos ainda pouco definidos na literatura. O acometimento superior de cães de pequeno porte, machos, de meia idade a idosos, preferencialmente de raças como Cavalier King Charles Spaniels, Daschounds e Maltês caracterizam a DMV. Da mesma forma, outras informações bem disseminadas ao longo dos anos já são consideradas caracterizações da doença.

Mesmo com diversos aspectos bem determinados em relação a doença muitas informações importantes ainda não foram obtidas, dentre elas a principal causa da DMV, a forma de evolução e progressão da doença e fatores associados ao prognóstico e tempo de vida dos animais que apresentam a degeneração. A busca incessante de informações em relação a DMV vem produzindo frutos para as questões ainda não respondidas, incluindo os fatores de prognóstico associados a doença.

Atualmente uma série de variáveis, obtidas por meio de exames complementares, já são consideradas fontes de informações prognósticas bem aceitas entre a comunidade científica pelo mundo, mesmo assim, diversos outros estudos são conduzidos a todo momento na tentativa de facilitar o entendimento do comportamento dessas variáveis em diferentes populações de cães com DMV e sua associação com o tempo de vida destes animais. Desta forma o presente estudo visa caracterizar uma população específica de cães com DMV, ressaltando suas características epidemiológicas, quais as variáveis de fator prognóstico mais importantes na população assim como sua associação com o tempo de vida destes animais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Degeneração mixomatosa valvar em cães

Responsável por aproximadamente 75% da casuística de doenças cardiovasculares em cães, a degeneração mixomatosa valvar (DMV) está caracterizada como uma doença degenerativa progressiva (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). Diferentes denominações podem ser encontradas para retratar esta afecção, dentre elas doença valvar crônica, degeneração valvar crônica, endocardiose e doença mixomatosa valvar crônica (PETRIC, 2015). Ao longo dos anos a DMV foi caracterizada como uma enfermidade bastante variável, onde os animais que apresentam a doença podem ser assintomáticos ou podem demonstrar grande diversidade de consequências associadas a DMV, como arritmias, hipertensão pulmonar, e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (MEURS et. al., 2019).

A DMV trata-se de uma doença que acomete as válvulas cardíacas de forma geral, entretanto, a casuística relacionada a cada valva é bastante definida, sendo a valva mitral comumente mais acometida, seguida pelas valvas tricúspide, aórtica e pulmonar (PETRIC, 2015). A patogenia da DMV tem sido alvo de inúmeros estudos e acredita-se que múltiplos fatores estejam associados a ocorrência da doença, não sendo possível destacar um mecanismo patogênico exclusivo para o desenvolvimento da mesma. A degeneração dos tecidos formadores das válvulas ocorre progressivamente, tendo início nas extremidades, e de forma crônica, espalhando-se para o restante da válvula, podendo acometer inclusive cordoalhas tendíneas (MARKBY G. et. al., 2017; FOX, 2012).

As alterações estruturais e morfológicas que acometem as valvas culminam na regurgitação do sangue do ventrículo para o átrio durante a sístole, produzindo o sopro cardíaco característico (BUCHANAN et. al., 1977). O sopro cardíaco produzido pela regurgitação é o sinal determinante da doença e, em geral, a auscultação do sopro comumente é referida na área mitral, devido ao acometimento superior dessa estrutura, podendo irradiar para outras áreas com a progressão da doença (PETRIC, 2015; MATTIN; BOSWOOD; CHURCH, 2015).

A presença do sopro cardíaco é indicador da DMV entretanto, outros sinais clínicos nem sempre estão presentes nem podem ser considerados patognomônicos da doença, já que suas manifestações são extremamente variáveis (LÓPEZ-ALVAREZ et. al., 2015). Em muitos casos

os animais com DMV podem permanecer assintomáticos por longos períodos de tempo, devido a fatores compensatórios que mantem o funcionamento do sistema cardiovascular de forma satisfatória e, em alguns casos, até mesmo o sopro cardíaco pode ser considerado inaudível (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). Quando presentes, os sinais clínicos podem variar desde tosse, intolerância ao exercício, dificuldade respiratória, e em casos onde ocorra a progressão da doença e piora do quadro os animais demonstram quadros de ICC e edema pulmonar (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; FOX, 2012).

Os sinais clínicos apresentados pelos animais com DMV muitas vezes podem não ser considerados claros para a determinação do diagnóstico, dessa forma a suspeita clínica da DMV se baseia também na avaliação epidemiológica dos animais. Cães de pequeno porte, variando entre adultos e idosos, em maioria machos caracterizam um grupo de forte suspeita para DMV (FOX, 2012; LÓPEZ-ALVAREZ et. al., 2015; GARNCARZ et. al., 2013). Cães de raças como maltês, shih-tzu, schnauzer, poodles miniaturas, cães sem raça definida (SRD) e Jack Russel Terrier são considerados predispostos ao desenvolvimento da DMV (KIM et. al., 2017; BORGARELLI et. al., 2008).

Características epidemiológicas, presença de sinais clínicos, como tosse, e a presença de sopro cardíaco durante a auscultação determinam o diagnóstico presuntivo da DMV (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; FOX 2012). O diagnóstico definitivo da DMV deve ser obtido durante a realização do exame ecocardiográfico, com a constatação da degeneração e insuficiência valvar. Outros exames complementares, como radiografias torácicas e o eletrocardiograma são importantes para a avaliação do paciente e podem indicar a progressão e piora do quadro em casos onde os animais apresentem edema pulmonar ou arritmias (MEURS et. al., 2015; GARNCARZ et. al., 2013; BORGARELLI et. al., 2008).

O coração é o órgão central do sistema circulatório, sendo integralmente responsável por sua manutenção, entretanto, para o funcionamento adequado desse órgão é necessário que todas as suas estruturas componentes estejam em perfeito estado. O comprometimento de qualquer estrutura, incluindo as valvas atrioventriculares, está intimamente relacionado a incapacidade do coração em manter a normalidade de suas atividades resultando, normalmente, em prognósticos desfavoráveis para pacientes cardiopatas.

2.2 Anatomia e fisiologia cardiovascular

O coração é formado principalmente por tecido muscular, sendo responsável pela distribuição de sangue e irrigação dos demais órgãos e tecidos do organismo (CARVALHO et. al., 2002). Do ponto de vista anatômico, o coração dos mamíferos possui quatro câmaras, sendo elas átrios e ventrículos, dispostos de acordo com a direção onde se encontram localizados no tórax (átrio e ventrículo direito e átrio e ventrículo esquerdo) (DYCE; SACK; WENSING, 2004). As câmaras cardíacas são, em maioria, compostas pelo músculo estriado cardíaco, um tecido muscular diferenciado capaz de responder adequadamente aos estímulos elétricos do Sistema Nervoso Central sem que ocorram efeitos deletérios a suas células (CUNNINGHAM, 2011).

A disseminação rítmica e adequada destes estímulos é responsável por manter a atividade cardíaca de contração e relaxamento, promovendo a circulação do sangue em tempo integral. Sendo o coração o órgão responsável pela manutenção da vida e conseqüentemente um órgão de atividade ininterrupta, o mesmo possui um sistema de condução de estímulos próprio diretamente ligado ao sistema nervoso central. O sistema de condução cardíaco é o responsável pelos movimentos rítmicos de sístole e diástole, tornando possível a diferença de pressão entre as câmaras cardíacas e a manutenção correta do fluxo sanguíneo (MATSUO et. al., 1988).

O volume sanguíneo circulante nas câmaras cardíacas provém de dois fluxos exclusivos, um deles diretamente associado a circulação cardiopulmonar, responsável pela oxigenação do sangue, e o outro relacionado a liberação do volume de sangue já oxigenado aos demais tecidos orgânicos (DYCE; SACK; WENSING, 2004). A manutenção destes fluxos depende das diferenças de pressão nas câmaras cardíacas, criadas a partir dos movimentos de sístole e diástole, entretanto, uma vez que as câmaras estejam preenchidas o controle do fluxo dentro das mesmas é executado pelas valvas cardíacas (ROSENKRANZ et. al., 2016).

O coração possui quatro valvas. As valvas semilunares localizadas na artéria pulmonar e artéria aorta impedem o refluxo do sangue ejetado aos ventrículos. As câmaras cardíacas, por sua vez, são separadas pelas valvas atrioventriculares mitral, responsável por impedir o refluxo de sangue do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo durante a sístole, e tricúspide responsável por impedir o refluxo de sangue do átrio para o ventrículo direito (JERICÓ, 2015).

As valvas atrioventriculares são estruturas anatômicas complexas formadas pelos folhetos valvares, cordoalhas tendíneas, músculos papilares e pelo anel valvar. A composição histológica das válvulas envolve camadas que incluem fibras de colágeno, tecido conjuntivo, fibroelástico, endotelial e algumas fibras nervosas diretamente associadas ao sistema nervoso simpático (CULSHAW; FRENCH; HAN, 2010; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). O funcionamento correto das valvas atrioventriculares requer a estrutura íntegra de seus componentes associado à função plena da musculatura atrioventricular (CULSHAW; FRENCH; HAN, 2010; FENOGLIO; TUANDUC; WIT, 1972).

2.2.1 Valva Mitral

Comumente a DMV acomete com maior frequência a valva mitral e, em alguns casos, ocorre o acometimento concomitante da valva tricúspide e o acometimento exclusivo da valva tricúspide é raro (GARNCARZ et. al., 2013). Em cães essa valva é formada por dois folhetos (estruturas principais), caracterizados como estruturas finas, translúcidas e sem nódulos, estruturas adjacentes como os músculos papilares e as cordoalhas tendíneas são as responsáveis por manter as válvulas seguras em sua localidade anatômica (FOX, 2012).

A estrutura da valva mitral (VM) inclui, quatro camadas de tecido, sendo a camada de tecido endotelial responsável pelo revestimento das faces atrial e ventricular de cada cúspide e abaixo dela são encontradas as camadas fibrosa, contendo fibras de colágeno, e esponjosa formada por fibras elásticas e fibroblastos (DILLON et. al., 2012). O conjunto de estruturas componentes da valva mitral é responsável pelo funcionamento adequado da mesma, evitando a regurgitação do sangue.

A VM trabalha ritmicamente com os ciclos cardíacos, sendo a diferença de pressão entre átrio e ventrículo durante os períodos de sístole e diástole responsável pelos movimentos da mesma (RUSH et. al., 2006). Durante a diástole a pressão do átrio esquerdo é superior a do ventrículo, o que promove a ampla abertura dos folhetos valvares durante a passagem do sangue resultando em boa parte do preenchimento do ventrículo. Durante a sístole ventricular, os músculos papilares e as cordoalhas tendíneas são os responsáveis por impedir o prolapso das válvulas e o conseqüente refluxo do sangue (HÄGGSTROM; PEDERSEN; KVART, 2004).

A completa coaptação dos folhetos valvares depende de sua integridade anatômica, alterações estruturais nos folhetos ou nas estruturas adjacentes a VM levam a falha desse movimento e conseqüentemente a regurgitação ou prolapso da válvula durante o período de sístole ventricular, nesse sentido, a degeneração dos folhetos valvares caracteriza uma alteração anatômica significativa desta estrutura.

2.3 Etiologia

A patogenia da DMV tem sido alvo de inúmeros estudos e acredita-se que múltiplos fatores estejam associados a ocorrência da doença, não sendo possível destacar um mecanismo patogênico exclusivo para o desenvolvimento da mesma. A degeneração dos tecidos formadores das válvulas ocorre progressivamente, tendo início nas extremidades das válvulas, e de forma crônica, espalhando-se para o restante dos tecidos, podendo acometer, inclusive, cordoalhas tendíneas (WARE, 2015; HÄGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009).

A DMV é caracterizada pela perda na conformidade dos tecidos formadores das válvulas, levando à degeneração da mesma. A análise histológica da valva evidencia a proliferação do tecido endotelial com aumento no número de fibroblastos. Havendo então exposição do tecido colagenoso das válvulas, o qual se torna hialinizado e frouxo, enquanto a proliferação de fibroblastos promove a formação de pequenos nódulos, reduzindo a área total do tecido valvar (HÄGGSTROM, PEDERSEN, KVART, 2004).

O mecanismo que desencadeia as mudanças histológicas na DMV ainda não é completamente compreendido e diversas teorias tentam justificar essa alteração. Uma das hipóteses sugere que uma alteração primária no colágeno, seja em sua síntese ou na organização das fibras, fato este responsável pelo início da degeneração. Entretanto, nenhuma alteração específica foi confirmada no tecido colagenoso de cães com DMV (OYAMA et. al., 2008). Häggström (2004), explana outra teoria com maior aceitação pela comunidade científica, sugerindo que a agressão constante dos folhetos valvares pelo fluxo ininterrupto de sangue, pode ser responsável pela desestruturação dos tecidos e espessamento progressivo das válvulas.

Durante os períodos de sístole e diástole as faces atriais e ventriculares das válvulas recebem o impacto constante do fluxo sanguíneo, esse fato associado a característica progressiva da DMV torna aceitável a teoria citada anteriormente. Quando soma-se o fator

impacto com o número de ciclos cardíacos fisiológicos de cães outros fatores também fornecem maior credibilidade a mesma, dentre eles o fato da DMV ser descrita como a causa mais comum de insuficiência cardíaca em cães de pequeno porte (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

Apesar da boa fundamentação desta teoria outros fatores devem ser levados em consideração, dentre eles a hereditariedade e a comprovação da transmissão de genes considerados fundamentais no desenvolvimento da DMV em algumas raças como Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) e Dachshunds (HÄGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009; HÄGGSTROM et. al., 2008). Acredita-se que o fator genético associado a DMV, mesmo confirmado apenas em pequenos grupos destas raças específicas desempenhe um fator fundamental no desenvolvimento da mesma, ressaltando outros fatores epidemiológicos como secundários ou agravantes da doença (LJUNGVALL et. al., 2009).

Diversos estudos envolvendo a estrutura das valvas na última década levaram a um avanço no entendimento e melhor caracterização das mudanças moleculares que ocorrem na DMV. Estudos recentes relatam as maiores alterações estruturais relacionadas a interação de genes específicos, levando a alteração principalmente na resposta inflamatória, movimento celular entre camadas histológicas, desenvolvimento cardiovascular, organização da matriz extracelular e a transição epitélio-mesenquimal (MARKBY et. al., 2017). A desorganização das camadas celulares que futuramente leva a degeneração da valva tem sido associada a alterações na expressão de genes e proteínas que levam a modificações na codificação de genes como NID1, LAM1, LAMA2, CTSS e proteínas como colágeno IV e fibronectina (LU et. al., 2015).

De forma geral, a expressão e codificação destes genes é causada pela indução de citocinas inflamatórias, como interleucinas e o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) que utilizam moléculas como elastina, colágeno, fibronectina, laminina e nitrogênio como substrato (LU et. al., 2015b). A atividade destas estruturas moleculares depende da ação de proteínas clivadoras de proteoglicanos, como as da família ADAMTS5 que levam então a correta maturação do colágeno, deposição de proteoglicanos e regulação de fibrina e elastina. Entretanto, estudos relatam que uma falha na codificação das proteínas da família ADAMTS leva a desorganização de camadas celulares contendo essas estruturas. Essas alterações já foram verificadas experimentalmente em estudos sobre a DMV, ressaltando o desenvolvimento da doença devido a falta de estruturação de proteoglicanos (GREENHOUSE et. al. 2016).

Outro fator relatado como possível causa da desestruturação das camadas celulares das valvas são as mudanças na expressão de proteínas como TGF-beta em cães, associada

principalmente ao estresse oxidativo, que levam a deposição de fibrina nos tecidos valvares (THALJI et. al., 2015). Mesmo com avanços no entendimento molecular das estruturas e substâncias envolvidas na DMV, o mecanismo inicial que leva ao desenvolvimento desta afecção ainda não é bem claro (MARKBY et. al., 2017). Em suma, a falta da delimitação de um fator primário como principal mecanismo patogênico da DMV não interfere na caracterização da doença, já que a mesma é ampla e seguramente sustentada por fatores epidemiológicos conhecidos. A DMV é a doença cardiovascular mais comum encontrada em cães de pequeno porte entre adultos a idosos, estimando-se que com o passar da idade as chances do desenvolvimento da mesma tornam-se próximas a 100% nestes animais (BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

2.4 Epidemiologia

Diversos estudos retrospectivos demonstram a porcentagem de animais acometidos pela DMV de acordo com o passar da idade citando, por exemplo, 75% de chances de animais com mais de 16 anos desenvolverem a doença ou até 10% de chances entre cães a partir de cinco anos (HÄGGSTROM et. al., 2008). Cães jovens não são considerados uma população de risco para o desenvolvimento da DMV, entretanto, um caso particular refere-se a cães da raça CKCS, considerados como um grupo específico que apresenta características distintas quanto ao desenvolvimento da DMV (OROZCO et. al., 2019).

Populações de CKCS estudadas individualmente ao longo dos anos apontam que até 80% dos cães da raça apresentam sinais ecocardiográficos da doença antes dos três anos de idade, e 50% destes apresentam sinais clínicos a partir dos seis anos (CHETBOUL et. al., 2004; PEDERSEN et. al., 1995). Os cães desta raça são considerados predispostos ao desenvolvimento da DMV quando ainda jovens, tornando-os uma população de estudo bastante distinta, contudo, a predisposição da doença não é relacionada apenas a esta raça (MEURS et. al., 2019).

Cães de pequeno porte, em geral tornam-se uma população de risco para o desenvolvimento da DMV com o passar da idade, e diferentes estudos ressaltam a maior ocorrência da doença em raças específicas. Kim (2017) indica cães como maltês, shih-tzu, schnauzer e poodles miniaturas como as raças mais acometidas pela doença na Coreia do Sul,

enquanto Mattin (2018) ressalta a prevalência da DMV em CKCS, cães sem raça definida (SRD), Jack Russel Terrier e shih-tzus no Reino Unido.

A prevalência da DMV torna-se bastante clara em cães de pequeno porte e miniatura, um fato que pode estar relacionado à preferência dos tutores por cães pequenos atualmente. Mesmo assim, cães de médio porte e algumas exceções em raças de grande porte também devem ser destacadas. Mesmo menos prevalentes raças como Cocker Spaniel, Border Collie, Beagle, Whippet, Pastor Alemão e Labrador também são consideradas predispostas (KIM et. al., 2017; MATTIN et. al., 2018; WARE, 2015; HÄGGSTROM et. al., 2008). Apesar do número de raças listadas como predispostas ao desenvolvimento da DMV, apenas em cães CKCS o fator “raça” aparece como um agravante na progressão da doença, diferente de quando levado em consideração o sexo dos animais (HOQUE et. al., 2019).

A maioria dos trabalhos que catalogaram populações de cães com DMV ressaltam a maior prevalência da doença em cães machos. Não apenas referidos em estudos retrospectivos ou epidemiológicos, a porcentagem de cães machos comumente ultrapassa a de fêmeas, a exemplo, Surachetpong (2016) conduziu um estudo sobre avaliação eletrocardiográfica em cães com DMV, ressaltando essa diferença. Outros estudos associados a prognóstico também mantêm a mesma relação (KIM et. al., 2017; MATTIN et. al., 2018; WARE, 2015; PEDERSEN; HÄGGSTROM, 2009; MATTIN et. al., 2018). Estudos retrospectivos destacam a maior chance do desenvolvimento da doença neste sexo, além de maiores chances do desenvolvimento de insuficiência cardíaca (WARE, 2015).

O desenvolvimento da doença em maiores porcentagens em machos, assim como o fato do agravamento da mesma em cães deste sexo reflete a necessidade do entendimento epidemiológico da DMV, sendo importante destacar que o comportamento da doença pode variar de acordo com as características epidemiológicas dos cães. Petric (2015) descreve comportamentos da DMV variando de um início em idades avançadas, com progressão lenta, em alguns casos sem evolução a ICC ou até mesmo com progressão subclínica podendo culminar em morte súbita.

2.5 Fisiopatologia da DMV

Alterações estruturais dos folhetos valvares ou das estruturas anatômicas adjacentes a VM levam a regurgitação do sangue do ventrículo para o átrio, características comumente encontradas nos animais portadores de DMV (OLIVEIRA et. al., 2019; OLSEN; FREDHOLM; PEDERSEN, 1999). A regurgitação consequente da não coaptação dos folhetos valvares nem sempre é grave, mas com o passar do tempo e progressão da degeneração pode se tornar preocupante (OYAMA et. al., 2009).

A gravidade da regurgitação está associada com a progressão da doença e o aparecimento de diferentes sinais clínicos nos cães acometidos. Quando o volume de sangue regurgitado é pequeno, normalmente não ocorrem alterações anatômicas ou fisiológicas do coração para compensar a regurgitação, entretanto, quando grandes volumes de sangue são regurgitados para o átrio, o que ocorre com a progressão da doença, desenvolvem-se alterações compensatórias, como a dilatação do átrio para acomodar a nova demanda de volume (HÄGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009; ABOOT et. al., 2016).

A progressão da DMV e o aumento de volume regurgitante levam ao remodelamento do coração, nesses casos principalmente do átrio esquerdo, entretanto, a gravidade da doença não deve ser associada exclusivamente ao remodelamento cardíaco, outros eventos como a ruptura de cordoalhas tendíneas são considerados fatores agravantes mais preocupantes, já que nesses casos raramente ocorrem alterações compensatórias por parte do coração (MARKBY et. al., 2017; HÄGGSTROM; HÖGLUND; BORGARELLI, 2009).

As alterações compensatórias que ocorrem nos casos de DMV, como o remodelamento cardíaco são as responsáveis pelo aparecimento dos principais sinais clínicos. O volume da regurgitação, quando grande, promove a diminuição do débito cardíaco e consequente ativação de mecanismos compensatórios para manutenção hemodinâmica (RUSH et. al., 2004; HÄGGSTROM; PEDERSEN; KVART, 2004; HOQUE et. al., 2019). O coração, inicialmente, mantém a ativação do sistema nervoso simpático, promovendo taquicardia, entretanto, o remodelamento cardíaco associado a sobrecarga de volume nos átrios e ventrículos leva à diminuição do sangue ejetado e, conseqüentemente, diminuição do débito cardíaco resultando na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Os mecanismos compensatórios momentaneamente melhoram o débito cardíaco e podem manter os cães em um

estado “compensado”, mas sua ativação crônica torna-se deletéria para o coração tornando os cães sintomáticos. (OLSEN; FREDHOLM; PEDERSEN, 1999; ABBOT et. al., 2016).

2.6 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos relacionados a DMV apresentam um amplo espectro de variações. De forma geral, os cães com DMV apresentam um sopro sistólico normalmente em foco mitral, sendo essa a valva mais afetada. O sopro sistólico em foco mitral, apesar de patognômico da doença não caracteriza um sinal clínico, estando presente no exame físico antes mesmo do aparecimento dos sinais clínicos. A presença dos sinais clínicos pode variar em grande escala, baseando-se em características individuais dos cães e também na gravidade da doença (MATTIN; BOSWOOD; CHURCH, 2015).

A presença de determinados sinais clínicos pode ser associada as diferentes mudanças que ocorrem no coração ao longo da progressão da doença. O aumento do átrio esquerdo associado a sobrecarga de volume pode levar a tosse pelo estímulo mecânico de compressão bronquial. Sinais como intolerância ao exercício e fraqueza podem estar relacionados à diminuição do débito cardíaco e, quando houver insuficiência cardíaca presente, os animais podem apresentar edema pulmonar (insuficiência esquerda) ou ascite (insuficiência direita) (OLSEN; FREDHOLM; PEDERSEN, 1999).

Alguns cães podem conviver com a doença de forma compensada por longos períodos de tempo, não demonstrando sinais clínicos, entretanto, em outros casos os sinais clínicos podem se manifestar já nas fases iniciais da doença. A tosse é o sinal clínico de destaque por parte dos proprietários, sendo muitas vezes o motivo pelo qual estes buscam auxílio veterinário. Mesmo assim, a tosse não é uma manifestação específica da DMV sendo necessária a investigação criteriosa da anamnese em busca de outros sinais, ou a associação com achados do exame físico (ABBOT et. al., 2016).

A descrição de sinais como poliúria e polidipsia também deve ser investigada com cuidado, pois a presença destes pode indicar a resposta do organismo à ativação do SRAA, o que caracteriza o possível desenvolvimento de insuficiência cardíaca. A investigação criteriosa dos sinais clínicos associada aos achados do exame físico, normalmente fornece informações suficientes para determinação do diagnóstico presuntivo da DMV.

2.7 Diagnóstico

O diagnóstico da DMV baseia-se, em grande parte, na anamnese e avaliação física dos cães. Características epidemiológicas marcantes como idade, sexo, peso e raça fornecem informações suficientes para a suspeita inicial da DMV (PETRIC, 2015). Durante o exame físico os achados podem variar de acordo com a severidade e progressão da doença.

A presença de sopro sistólico durante a auscultação caracteriza a indicação do diagnóstico. Cães classificados nos estágios iniciais da doença podem apresentar sopro de baixa intensidade ou até mesmo inaudível, mas, com a progressão da doença a auscultação de sopros de média a alta intensidade torna-se mais comum (BORGARELLI; HÄGGSTROM, 2010; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012; MATTIN; BOSWOOD; CHURCH, 2015). A casuística das valvas afetadas pela DMV está associada ao local mais comum de auscultação do sopro, sendo o foco mitral normalmente o mais acometido (GARNCARZ et. al., 2013).

A identificação de sinais clínicos como tosse, intolerância ao exercício, dispneia, poliúria e polidipsia, ascite e/ou edema pulmonar são indicativos da doença e podem ser utilizados para estimar a gravidade da mesma (KIM et. al., 2017). A compreensão dos achados clínicos e do histórico do animal fornecem informações suficientes para sustentar o diagnóstico, e muitas vezes são considerados suficientes, entretanto, a confirmação da doença só pode ser obtida com auxílio de exames complementares, que também servem como importantes fontes de informação sobre a severidade da DMV.

2.7.1 Ecocardiografia

A ecocardiografia é o exame complementar de eleição para o diagnóstico da DMV, sendo capaz de identificar a degeneração dos folhetos valvares, excluir diagnósticos diferenciais e monitorar a progressão da doença de forma não invasiva, indolor e sem promover altos níveis de estresse nos animais (KEENE et. al., 2019).

A confirmação do diagnóstico da DMV baseia-se na identificação da degeneração dos folhetos valvares e na presença de regurgitação (HÄGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009). Imagens obtidas por meio de acessos padronizados em locais específicos facilitam o diagnóstico. As imagens ecocardiográficas podem ser obtidas pelo modo

bidimensional e pelo modo M, em um eixo longo ou curto, e por meio destes é possível avaliar subjetivamente a morfologia das válvulas, identificando a presença de espessamento ou prolapso dos folhetos (THOMAS et. al., 1993; KITTLESON et. al., 2004). A avaliação ecocardiográfica também fornece informações sobre a dimensão e função das câmaras cardíacas, utilizadas na avaliação do remodelamento cardíaco (ERLING; MAZZAFERRO, 2008). Uma das estruturas mais afetadas pelo remodelamento cardíaco é o átrio esquerdo, sendo a medida do mesmo considerada para indicar ou não a presença do remodelamento. A dimensão do átrio esquerdo pode ser obtida pela imagem ecocardiográfica em modo bidimensional e também pode ser comparada com o diâmetro da artéria aorta, configurando a medida de relação AE:Ao, considerada um importante fator prognóstico e indicador de severidade da doença. (OLSEN; FREDHOLM; PEDERSEN, 1999; KITTLESON et. al., 2004).

O exame ecocardiográfico também fornece as informações necessárias para indicar a presença de regurgitação na região valvar, imagens essas obtidas por meio do modo Doppler. Tal método fornece informações sobre o fluxo do sangue dentro do circuito cardíaco, e quando há presença de regurgitação este modo pode indicar o volume regurgitante (WARE, 2015; OLSEN; FREDHOLM; PEDERSEN, 1999; ERLING; MAZZAFERRO, 2008).

O exame ecocardiográfico é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da DMV. Não obstante, é possível obter informações sobre o prognóstico e gravidade da doença em cães, entretanto, não deve ser considerado exclusivo, sendo sua associação com outros exames complementares recomendada.

2.7.2 Radiografia

A avaliação radiográfica de cães com DMV é extremamente importante pois além de, indicar a presença de remodelamento cardíaco, permite excluir diferenciais para os sinais clínicos apresentados, além de evidenciar alterações pulmonares que possam desencadear piora no quadro clínico.

A visualização do remodelamento cardíaco por meio de radiografias relaciona-se em geral, com características visuais, tais quais o achatamento da borda caudal do coração, posicionamento convexo, visualização bem delimitada do átrio esquerdo, desvio dorsal da traqueia ou deslocamento do brônquio principal (SALGUEIRO et. al., 2018).

A avaliação da silhueta cardíaca pelo modo de *vertebral heart score* (VHS) é uma medida simples que pode indicar o remodelamento cardíaco (GUGLIELMINI et. al., 2009). A medida VHS é obtida em projeções radiográfica laterais, determinando-se a altura e largura do coração (distâncias em eixo longo e em um eixo curto), sendo a soma destas medidas comparadas com os corpos vertebrais. Medidas superiores a 10,5 corpos vertebrais sugerem cardiomegalia (BUCHANAN; BUCHELER, 1995).

A avaliação da dimensão do AE também pode ser obtida por meio de imagens radiográficas. Essa medida é obtida juntamente ao VHS, baseando-se no ponto de encontro dos eixos longo e curto do VHS e estendendo-se até o término da silhueta atrial na borda caudal esquerda do coração. A medida obtida também é comparada com os corpos vertebrais e valores superiores a 2 corpos vertebrais indicam sobrecarga atrial e remodelamento (SALGUEIRO et. al., 2018).

Além da indicação para avaliação de remodelamento cardíaco, o estudo radiográfico dos animais com DMV é utilizado para indicar o padrão pulmonar, sugerindo a presença de edema ou congestão. O exame radiográfico é um exame de fácil obtenção e comumente encontrado em clínicas veterinárias, sendo capaz de fornecer informações importantes sobre o desenvolvimento da DMV nos cães, assim como outros exames complementares.

2.7.3 Eletrocardiografia

O eletrocardiograma (ECG) é o exame complementar utilizado para fornecer informações sobre o ritmo cardíaco e, em comparação com o ecocardiograma seu custo é mais baixo, sua execução é mais fácil e sua avaliação menos complexa. Entretanto, contrastando com o ecocardiograma o eletrocardiograma não possui caráter diagnóstico para DMV, embora a avaliação eletrocardiográfica de cães com DMV possa fornecer informações importantes sobre a progressão da doença (ROSA et. al., 2019)

O eletrocardiograma mede os estímulos elétricos que percorrem o coração durante a sístole e diástole e traduz os mesmos em ondas. A utilização do eletrocardiograma é a forma mais eficaz para determinar o ritmo cardíaco e a presença de arritmias, de certa forma também pode sugerir a sobrecarga de pressão nas câmaras cardíacas, mas para esse intuito seu

diagnóstico é pouco sensível (OLSEN; FREDHOLM. PEDERSEN, 1999; SAVARINO et. al., 2012).

A justificativa da avaliação eletrocardiográfica de cães com DMV se mantém pela capacidade da detecção de arritmias. O aparecimento de arritmias consequentes da DMV é incomum, mas não raro. Em estágios iniciais da doença dificilmente há presença de arritmias no traçado eletrocardiográfico mas, com a progressão da doença, as chances aumentam. A presença de arritmias em cães com DMV caracteriza um prognóstico desfavorável, sendo tais alterações consideradas como fator de risco para morte dos animais (ABBOTT et. al., 2016; CROSARA et. al., 2010; RASMUSSEN et. al., 2012).

2.8 Estadiamento da DMV

O sistema de classificação para cães com DMV foi inicialmente determinado em 2009, pelo consenso do *American College of Veterinary Medicine* (ACVIM). Sua criação, baseada em um esquema humano, teve o intuito de preencher lacunas presentes em outros tipos de classificações funcionais para cães com DMV. Os sistemas propostos pela *New York Heart Association* (NYHA) e pelo *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACH) fornecem embasamento para discussão e comparação dos sinais clínicos apresentados pelos animais, mas são baseados em informações subjetivas e os tratamentos propostos podem ser considerados ultrapassados (ATKINS et. al., 2009; KEENE et. al., 2019).

O sistema ACVIM mais recente, proposto pelo consenso em 2019 possibilita a categorização dos animais de forma objetiva (Quadro 1), baseando-se em variáveis obtidas pela avaliação do histórico, exames complementares e sinais clínicos. Esse sistema permite enquadrar desde animais predispostos ao desenvolvimento da DMV assim como sugerir a progressão da doença com base nos sinais clínicos e tratamentos (BORGARELLI; HÄGGSTROM, 2010; KEENE et. al., 2019).

Quadro 1: Esquema de classificação proposto pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* para cães no espectro da Doença mixomatosa valvar.

Estágio	Características Principais	
Estágio A	Elevado risco de desenvolver DMV, mas ainda não apresentam alterações. Raças predispostas.	
Estágio B	Paciente com alteração estrutural, porém assintomático. É subdividido em:	
	B1: Sem evidências de remodelamento cardíaco ou remodelamento leve	B2: Com evidências de remodelamento cardíaco severo, incluindo relação AE/Ao ≥ 1.6 , Diâmetro interno do ventrículo esquerdo durante a diástole normalizado ≥ 1.7 e VHS >10.5 .
Estágio C	Sinais clínicos prévios ou atuais de insuficiência cardíaca associada ao remodelamento cardíaco.	
Estágio D	Paciente com sinais clínicos da doença valvar em estágio avançado, com ICC refratária à terapia convencional.	

2.9 Tratamento

As lesões degenerativas dos folhetos valvares não possuem terapia específica, portanto não há como impedir a degeneração ou a progressão do processo degenerativo das válvulas. Ainda, diferente da medicina a substituição cirúrgica da válvula degenerada não é realidade para cães. O tratamento da DMV em cães baseia-se puramente no controle dos sinais clínicos, visando proporcionar melhor qualidade e tempo de vida ao paciente (HÄGGSTROM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009; HÄGGSTROM et. al., 2008; CHETBOUL; TISSIER, 2012).

A terapia apropriada é baseada no estágio da DMV segundo o esquema ACVIM. Os animais classificados como A e B1 não possuem indicação de tratamento. Já os cães classificados como B2 devem ser tratados com pimobendan, pois este proporciona aumento da sobrevida e evolução mais lenta da doença (BOSWOOD et. al., 2016).

A terapia para animais que apresentam sintomatologia de insuficiência cardíaca, classificados nos estágios C/D, baseia-se no controle dos sinais clínicos. Nesses casos, o uso de diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos positivos e inibidores da enzima conversora de

angiotensina (ECA) estão indicados. Os fármacos recomendados incluem a furosemida, pimobendan e enalapril (KITTLESON et. al., 2008; CHETBOUL; TISSIER, 2012; KEENE et. al., 2019). Pacientes em quadro de ICC severa necessitam de atendimento hospitalar, contando com o uso de medicações intravenosas e oxigênio terapia. Nestes casos o uso de vasodiladores e inotrópicos positivos de imediato auxiliam na estabilização do paciente, posteriormente a avaliação do quadro deve ser realizada determinando a necessidade do manejo terapêutico.

2.10 Prognóstico

A DMV é uma doença que apresenta diferentes comportamentos, variando de acordo com características individuais do animal ou características epidemiológicas. A progressão da doença pode seguir um curso lento, com a degeneração tendo início em animais de idade avançada que podem nunca chegar a apresentar ICC, ou então a presença de fatores agravantes, como a ruptura de cordoalhas tendíneas, rapidamente levando a um quadro de ICC, ainda uma progressão lenta que encaminha-se para ICC ou até mesmo a progressão subclínica terminando em morte súbita (PETRIC, 2015).

A dificuldade em estimar o prognóstico dos animais com DMV vem aos poucos sendo minimizada por novos estudos. A adequada classificação dos animais fornece informações referentes a evolução do quadro, variáveis de exames complementares como a relação AE/Ao e o VHS também tem provado possuir caráter prognóstico para estes animais, auxiliando na manutenção da terapia e na estabilização dos cães (KEENE et. al., 2019; BOSWOOD et. al., 2016).

Por possuir uma série de desfechos e uma gama de evoluções que variam com características individuais dos animais, estimar a quantidade de vida dos cães com DMV ainda é uma lacuna a ser preenchida. Portanto, o estudo de fatores prognósticos previamente estabelecidos em associação com descobertas de fatores adicionais, novas terapias e manejos é desejável na tentativa de se obter maior conhecimento sobre o desenvolvimento e a evolução dessa doença.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar fatores epidemiológicos e fatores de risco em cães com DMV.

3.2 Específicos

1. Determinar o perfil epidemiológico dos cães com diagnóstico de DMV;
2. Determinar a prevalência da DMV no período de 2012 a 2018;
3. Determinar a sobrevida de cães com diagnóstico de DMV de acordo com a classificação no consenso ACVIM 2019;
4. Determinar as variáveis que possam potencial para expressar fatores de risco.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

O presente artigo demonstra o desenvolvimento do projeto de mestrado, bem como os resultados obtidos durante o experimento e a discussão dos mesmos. O artigo foi formatado conforme as normas solicitadas pela revista científica *Journal of Veterinary Science*, para futura publicação.

RISK FACTORS AND SURVIVAL IN DOGS WITH MYXOMATOUS VALVE DEGENERATION

Abstract

The main objective of this study was to describe the prevalence, survival time, and risk factors that could help in the prognosis information for veterinarians and owners of dogs with mixomatous valve disease. A retrospective observational cohort design was used and the study sample was formed with medical records from 2012 to 2018. From the 105 dogs included in the study 62 were females (59%) and 43 were males (41%). The most prevalent breed were the Poodles (30,4%), the mixed breed (19%), and the miniature Pinschers (12,3%). The dogs were divided according the American College of Veterinary Internal Medicine 2019 staging, in three groups (B1, B2 and C/D). The prevalence of the disease was of 30,3% in small breed dogs with ages from 10 to 19 years. The survival analysis consisted in the curves obtained by the Kaplan-Meier method being the survival time of B1 group (mean 1854 ± 145 days) higher than the B2 and C/D groups (mean 1508 ± 209 and 930 ± 209 days, respectively). The risk factors were determined by the Cox regression analysis, the variables that presented the higher significance (*p value* <0,001) included the presence of syncope with a hazard ratio of 2.5, pulmonary crackling (HR 2.0), the ACVIM staging (HR 1.7), the vertebral heart scale (HR 1.7), the left atrium to aortic root ratio (HR 1.8) and the duration of QRS complex (HR 1.05). In this study the risk factors associated with the MMVD can be easily gathered being useful for veterinary clinics.

Key words: prognosis, endocardiosis, echocardiography, radiography, electrocardiography.

Introduction

Myxomatous valve disease (MVD) is the most common cardiovascular disease in dogs, being the atrioventricular valves the most affected, in particular the mitral one [1, 3]. Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most common cause of heart failure in dogs, accounting for more than 70% of the cases reported in small breed dogs [2]. The prevalence of MMVD is highly associated with breed, age, body size and sex. Males in middle-aged to aged are the predominant group in most studies [2, 6]. The MMVD has a diverse spectrum of severity and many dogs do not show signs of disease progression and even do not develop congestive heart failure (CHF), while in some cases the disease progression is evident leading to CHF and even death [4, 5].

The American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) published a consensus statement scheme for the disease severity, due the fact that MMVD progression varies considerably, and only a proportion of dogs show clinical signs because of the disease [8]. Alongside with the ACVIM staging propose, other variables obtained by ancillary exams are also being utilized as predictors from prognosis, such as the left atrium to aortic root ratio (LA/AO ratio), the vertebral heart scale (VHS) and the radiographic left atrium dimension (RLAD) [23].

Information regarding the prognostic of animals with DMV are still difficult to provide, the ACVIM classification and some variables obtained from ancillary exams have been trusted founts for the prognostic regarding disease progression and intensity; however the prognostic referring to animals lifespan is still being studied and many times is still considered unclear. The aim of this retrospective study was to describe the prevalence, survival time, alongside with risk factors associate with MMVD in dogs that could aid in prognostication of canine valvular disease.

Materials and Methods

A retrospective observational cohort design was used to evaluate and describe different parameters in dogs with MMVD. The study sample was obtained from medical records of dogs admitted to a Veterinary Teaching Hospital from 2012 to 2018. Initially, medical records of all dogs admitted during the study time were searched. Then, only medical records of patients undergoing cardiac evaluation were selected.

Once patients were selected, records were investigated for a MMVD diagnosis. Only dogs that had a confirmed mitral valve thickening and regurgitation documented in the

echocardiogram were included [10]. In addition, the radiography and electrocardiographic recordings were mandatory for the dog to be admitted into the study. The inability to contact the owners and the concurrent diagnosis of congenital heart diseases, as well as other conditions that could interfere with the valves function were considered exclusion criteria.

Evaluated parameters

Information such as the main complaint or the first sign identified from the dogs owners, previous medical and treatment history, information from physical examination (auscultation and heart murmur grade), clinical signs (cough, exercise intolerance, dyspnea, cyanosis, syncope, ascites) and signalments (breed, age, sex, weight) were collected from each individual case record. The collected radiographic variables were the vertebral heart scale (VHS) and radiographic left atrium dimension (RLAD) [18, 24]. These measures were obtained from thoracic radiography reports or, in cases of missing values, the radiographic images were analyzed through a diagnosis image software (ONIS 2.5 free edition ®) and the measures were remade and registered.

The variables collected from the electrocardiogram included cardiac rhythm, P wave voltage (mV) and duration (mS), QRS complex voltage and duration, PQ and QT interval duration (mS) and cardiac mean axis [31]. As for the radiographic variables, ECG parameters were either obtained from reports or collected by the analysis of the electrocardiogram (TEB ECGPC®), whenever results were missing. Also, echocardiography variables were obtained from reports of examinations performed with an ultrasound system (MyLab™Twice, ESAOTE®) that included images from M-mode, transthoracic 2-dimensional and color Doppler. The echocardiographic images and the variables values measurements were obtained according to the recommendations of the American College of Veterinary Medicine (ACVIM) [10]. For missing values, exams were re-analyzed using the computer software for echocardiographic analysis (MyLab™Desktop, ESAOTE®).

The echocardiographic variables collected from the reports result or analyzed by the M-mode in the right parasternal long axis were: the left ventricular internal dimension during diastole and systole (LVIDd and LVIDs), the left ventricle free wall dimensions, mitral regurgitation jet velocity and mitral regurgitation max gradient pressure. The left atrium to aortic root ratio was also obtained in the M-mode, however the right parasternal short axis was used for the image obtaining [27]. The shortening fraction (SF) and the ejection fraction (EF), also verified in the long axis view, were obtained by the Teicholz form [28]. The variables

collected from the reports results or by pulsed-wave Doppler in the left apical parasternal long axis were: the E wave velocity peak, E wave deceleration time and E/A wave ratio (E/A) [29]. For the isovolumic relaxation time and the myocardial performance index, the missing values from the reports were obtained by transmitral pulsed-wave Doppler from the left apical parasternal long axis, analyzing the peak of E and A waves [30].

For survival investigation, owners were contacted by telephone. An interview was undertaken to obtain information about the animal's clinical condition. In cases of death, the date and clinical signs at the time of death were documented. Whenever owners have been in emergency clinics before the dog was dead, the attending veterinarian was also contacted after obtained the owner's permission. Only the cardiovascular and sudden deaths were counted for the statistical analysis, for this porpoise clinical signs such as dyspnea, ascites, cyanosis and cough were used to determine whether the death was ascribed to a cardiac situation or not. Owners that indicated sudden death were asked about any clinical signs or concurrent diseases, in order to assume a cardiovascular death. All the interviews were performed in the same period, among the months march to june of 2019.

Statistical analysis

The IBM SPSS® statistical software was utilized for the analysis. The descriptive analysis of prevalence was performed by the cross table tests, for the variables collected during the clinical records evaluation. The variables were analyzed for normality by Shapiro Wilk tests. For the mean comparison of the ancillary exams variables the sample was divided in accordance with the ACVIM consensus [23]. The One Way ANOVA analysis was used for the parameters that showed a normal pattern, while those not fitting a normal distribution were evaluated by the Kruskal Wallis test. Also, for the variables that showed dichotomy results the Chi-square test was performed.

Parameters in wich expressed significance ($p < 0,05$) was documented in ANOVA, Kruskal Wallis or Chi-square test were used in the survival and risk analyses. The survival analysis consisted in survival curves and mean survival times from the three groups obtained by the Kaplan-Meier method. For the survival analysis, only cardiac death was considered, minimizing dispersion and errors from the collected data.

The variables that demonstrated a proportional increase in the number of deaths over time in the Kaplan-Meier analysis were considered in for the proportional risk pattern, these variables were then analyzed by the Cox regression for the determination as a risk factor or not.

These variables were initially evaluated isolated, and after they are evaluated in groups of variables.

Results

The study time comprehended the evaluation from six years of clinical records, totalizing 2.585 days. From the first evaluation, the final number of verified dog's files was 2.734, being 1.544 females and 1.189 males. From the 2.734 initial dog's files, 441 were from dogs attending specific cardiologic appointment, from these, 133 were indicated as a suspicion for MMVD. The final number of files that fitted the inclusion and exclusion criteria was 105. For the analyses of prevalence, the results are showed in Table 1.

Table 1: Prevalence of MMVD in dogs according different study populations.

Evaluated population	Prevalence
Small breed female dogs between 10 to 19 years	30.5%
Small breed dogs between 10 to 19 years	30.3%
Small breed male dogs between 10 to 19 years	30.1%
Small breed dogs between six to ten years	23.9%
Dogs with confirmatory diagnosis of MMVD attending specific cardiologic care	23.8%
Small breed male dogs between six to ten years	24.7%
Small breed female dogs between six to ten years	23.4%
Total of small breed dogs	12%
Total of dogs over to six years	9.8%
Total sample	3.84%

Collected data

Among the 105 files selected as the study sample, the mean age was 11.6 ± 2.5 years (range, 5-18); 62 were females (59%), 43 (41%) were males and the mean weight was 6.9 ± 4.7 kg (range, 1,3-22 kg). The breeds of the 105 dogs are listed according to the prevalence on Table 2.

Table 2: Study population according specific breeds of dogs that presented confirmatory diagnosis for Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD) and number of dogs of the same breed from the total study population over six years.

Breed	Confirmatory diagnosis (number and percentile)	Total population over six years (number and percentile)
Poodle	32 (30.4%)	261 (13.23%)
Mixed breed	20 (19%)	1.133 (57.45%)
Miniature Pinscher	13 (12.3%)	124 (6.28%)
Yorkshire Terrier	13 (12.3%)	147 (7.45%)
Dachshund	8 (7.6%)	64 (3.24%)
Fox Terrier	4 (3.8%)	41 (2.07%)
Maltese	4 (3.8%)	35 (1.77%)
Miniature Schnauzer	3 (2.8%)	13 (0.65%)
Shih Tzu	3 (2.8%)	106 (5.37%)
Pekingese	2 (1.9%)	4 (0.2%)
Cocker Spaniel	2 (1.9%)	25 (1.26%)
Beagle	1 (0.95%)	17 (0.86%)
Bichon Frisé	1 (0.95%)	2 (0.1%)
Total	105 (100%)	1.972 (100%)

Study groups and statistical analysis

The division of the sample in accordance with the ACVIM consensus resulted in 48 (45.7%) dogs classified in the B1 group, 27 (25.7%) in the B2 and 30 (28.5%) in the C/D group. From the previously 35 variables collected from the ancillary exams and files information, 13 expressed statistical significance. The result for the variables evaluated by the ANOVA or Kruskal Wallis is showed in Table 3.

Table 3: Radiographic, echocardiographic and electrocardiographic parameters obtained in dogs with MMVD.

Variables	Mean \pm SD			P value
	B1	B2	C/D	
Vertebral heart scale	10.7 \pm 1.1	11.4 \pm 0.9	11.7 \pm 1.0	0.002
Radiographic left atrium dimension	1.9 \pm 0.39	2.4 \pm 0.59	2.6 \pm 0.54	0.000
Left atrium to aortic root ratio	1.7 \pm 0.63	2.1 \pm 0.78	2.5 \pm 0.75	0.000
Normalized left ventricle internal diameter during systole (cm)	1.26 \pm 0.27	1.63 \pm 0.41	1.85 \pm 0.36	0.000
Normalized left ventricle internal diameter during diastole (cm)	0.63 \pm 0.19	0.74 \pm 0.29	0.87 \pm 0.29	0.002
E wave deceleration (m/s)	1.05 \pm 0.3	1.25 \pm 0.52	1.43 \pm 0.58	0.161
E wave peak (m/s)	0.66 \pm 0.27	0.90 \pm 0.49	1.15 \pm 0.55	0.10
Shortening fraction (%)	49 \pm 11.5	51 \pm 14.4	42.9 \pm 9.1	0.59
Ejection fraction (%)	80.6 \pm 11.1	80.1 \pm 17.7	74.7 \pm 11.7	0.207
Mitral regurgitated velocity (m/s)	6.58 \pm 14.1	4.98 \pm 2.1	4.46 \pm 1.7	0.680
Mitral pressure gradient (mmHg)	87.5 \pm 62.2	100.6 \pm 61	92.2 \pm 51.17	0.710
Isovolumic relaxation time	49.8 \pm 18.8	44.4 \pm 15.8	42.9 \pm 19.7	0.360
Myocardial performance index	0.44 \pm 0.17	0.58 \pm 0.32	0.74 \pm 0.19	0.140
Left ventricle posterior wall thickness (cm)	0.77 \pm 0.27	0.76 \pm 0.34	0.74 \pm 0.19	0.900
P wave duration (ms)	46.9 \pm 11.3	44.5 \pm 8.9	47.6 \pm 14.5	0.620
P wave amplitude (mv)	0.28 \pm 0.1	0.23 \pm 0.9	0.27 \pm 0.12	0.29
PQ duration (ms)	88.23 \pm 17.5	88.7 \pm 23.8	93.4 \pm 36.7	0.77
QRS amplitude (mv)	1.32 \pm 0.63	1.46 \pm 0.67	1.5 \pm 0.67	0.492
QRS duration (ms)	54 \pm 9.9	61 \pm 13	64 \pm 9.3	0.002
QT duration (ms)	190 \pm 24.9	183.7 \pm 44	198.9 \pm 23.9	0.340
Mean electrical axis (degree)	58.5 \pm 35.8	64.1 \pm 21.8	47.37 \pm 54.3	0.37

For the variables that are not suitable for the ANOVA or Kruskal wallis tests, the Chi-square test was performed. This test comprehended mostly the variables obtained by the description of the dog's clinical condition during physical examination or the owner's description of clinical signs. The results are demonstrated in Table 4.

Table 4: Variables suitable for the Chi-square analysis demonstrating statistical significance with p value <0,05.

Variables	Presence			Absence			<i>P value</i>
	B1	B2	C/D	B1	B2	C/D	
Cough	30	19	28	18	8	2	0.014
Cyanosis	3	5	6	45	22	24	0.017
Dyspnea	13	5	17	35	22	13	0.000
Exercise intolerance	3	12	21	45	15	9	0.001
Pulmonary crackling	2	6	10	46	21	20	0.002
Pulmonary edema	0	1	7	48	26	23	0.005
Syncope	0	2	8	48	25	22	0.000

The variables that demonstrate significance in these analyses were included in the risk analysis, being evaluated by the Kaplan-Meier curve for the proportional risk pattern. Out of the 13 significant variables investigated in the study eight fit the proportional risk pattern, these variables are applicable for the Cox regression analysis. The results of the analysis for risk pattern are shown in Table 5.

Table 5: Demonstration of variables suitable for the risk analysis by the evaluation of the proportional risk pattern and statistical significance.

Variables	Risk Pattern	<i>P value</i>
VHS	Proportional	0.000
RLAD	Proportional	0.02
QRS duration	Proportional	0.002
LA/Ao ratio	Proportional	0.04
LVIDd	Proportional	0.04
LVIDs	Not proportional	0.2
Pulmonary edema	Proportional	0.02
Pulmonary crackling	Not proportional	0.8
Cough	Not proportional	0.18
Dyspnea	Proportional	0.02
Exercise intolerance	Not proportional	0.9
Syncope	Proportional	0.000

VHS: vertebral heart scale; RLAD: radiographic left atrium dimension; LA/Ao: left atrium to aortic root ratio; LVIDd: left ventricle internal dimension during diastole; LVIDs: left ventricle internal dimension during systole

Survival analysis

Out of the 105 dogs included in the survival analysis 47 died during the observation time, their median survival time was 1.853 ± 108 days. The survival time of B1 dogs (median 1.854 ± 145 days) was higher than dogs in the B2 and C/D groups (median 1.508 ± 209 and 930 ± 209 days, respectively). From the 47 dead patients, 12 (25.5%) were in the B1 group, 15 (31.9%) were in the B2 group and 20 (42.5%) were in the C/D group. Of the B1 group, 63,8% of dogs were still alive 2.585 days after the diagnosis (Fig.1).

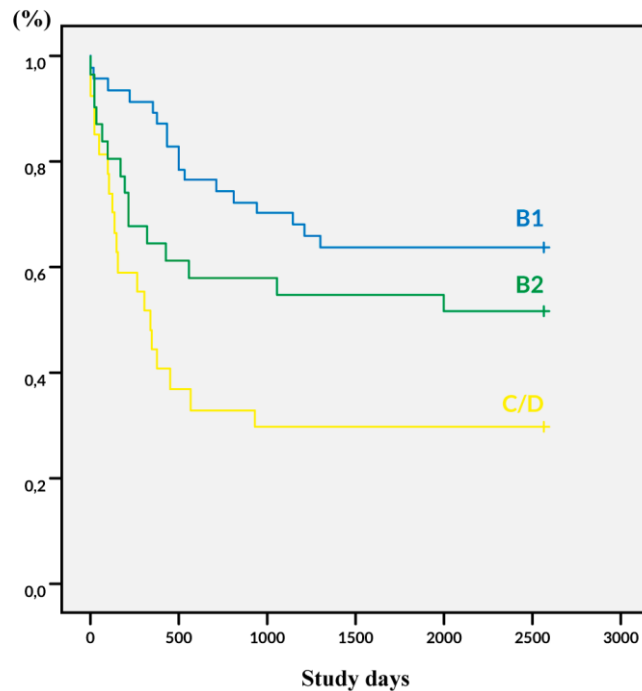


Figure 1: Survival time in 105 dogs classified by the American College of Veterinary Internal Medicine scheme. The observation time comprehended 2585 days and 47 dogs died in the period. The censored obits totaled 14 dogs.

Risk factors

From the eight variables that fitted the inclusion criteria for the risk factor analysis (Table 5), seven demonstrated significance in the Cox regression. In this analysis, the group distribution was also evaluated as a risk factor, also demonstrating significance. The results for the analysis are demonstrated in Table 6. Two groups of parameters were significantly different ($p < 0.05$) in the multivariable Cox analysis, the association of: Dyspnea, VHS and pulmonary crackles ($p < 0.05$) with a 2.0 (1.1-7.3) hazard ratio, and, the association of: QRS duration, LA/Ao ratio and VHS ($p < 0.05$) with a 1.6 (1.1-2.4) hazard ratio.

Table 6: Parameters analyzed by the Cox regression, demonstrating the values for Hazard ratio as the risk factor according with the statistical significance (p value <0.05).

Variables	Hazard Ratio (CI 95%)	P value
ACVIM group	1.7 (1.2-2.4)	0.001
VHS	1.7 (1.3-2.3)	0.000
RLAD	1.8 (1.1-3.0)	0.01
QRS duration	1.05 (1.02-1.08)	0.000
LA/Ao ratio	1.8 (1.3-2.5)	0.000
Dyspnea	1.9 (1.09-3.3)	0.02
Syncope	2.5 (1.4-4.0)	0.000
Pulmonary crackling	2.0 (1.2-3.8)	0.016
Pulmonary edema	Not considered	0.28
Cough	Not considered	0.18
Exercise intolerance	Not considered	0.18

CI: confidence interval

4. Discussion

The main objective of this study was to demonstrate the prevalence, survival and reliable risk factors in a determined population of dogs with MMDV in southern Brazil. The study sample included 105 dogs with a pre-established diagnosis of MMVD. The MMVD diagnosis demonstrated a 3.8% of prevalence from the total number of clinical cases seen over the study period. However, the disease prevalence normally varies with the epidemiological characteristics, including age, sex, and breed [2, 3, 4]. Therefore, once the sample was filtered according characteristics from previous studies the prevalence showed a result of 30.3%, in general. The prevalence of MMVD was already described as 100% in dogs over 10 years [2]. Even if the results from this study have not demonstrated a similar percentile, the pattern of the disease progression according the epidemiological characteristics is similar to other studies, demonstrating higher percentiles according to breed and age specifications [3, 4, 5].

In this study, the number of females was superior in a very notable way when compared with the males' number. This information is not common in MMVD studies, since the males are usually overrepresented. In addition, males are recognized, as more prone to MMVD development and, in many cases, the disease is considered more severe in that sex [11, 12].

Despite that, recent retrospective studies have shown an increase in the number of females affected by the MMVD in comparison with males [4, 5, 13]. In this study, the higher number of females can be justified by the hospital caseload in the study period. From the 2.734 dogs that underwent veterinary care, 1.544 (56.47%) were females, while 1.189 (43.53%) were males.

The evaluation of the mean age exhibited a similar behavior to other studies, in this study the gap between ten and twelve years included the majority of dogs affected. Also, the number of dogs that developed the disease in the study was increased by the ageing [3, 4, 5, 6, 13]. Age is considered a risk factor for the disease development in dogs, and many studies show a high prevalence of the MMVD associated with aging [2, 3, 9, 14]. The mean weight of the dogs from this study was also a common finding among other MMVD studies, considering the disease development in small-breed dogs that unusually present weights over 15 kg [4, 5, 13]. Besides that, the range variation between the dogs in the study (1.3-20 kg) is justified by the presence of some large breed dogs that, rarely, can be affected by the MMVD [2, 4].

The majority of breeds included in this study is also similar to the prevalence of MMVD documented in previous studies, being small-breeds patients including miniatures and toys the most prevalent [2, 3, 4, 5, 11, 12, 13]. Mixed breed dogs are the most common population of dogs in Brazil, and the majority of them are stray dogs. The high prevalence of mixed breed dogs in this study is justified by the large number of these dogs attending general clinical care during the study period. In the six years of study, 1.133 (41.4%) Mixed breed dogs have been evaluated, being the largest population, followed by the miniatures and toys breed such as poodles (261; 9.5%) and Yorkshire terriers (147; 5.37%).

The survival analysis was based in a total of 2.585 days and the majority of dogs still alive by the end of the study belonged to either B1 or B2 stages. The dogs categorized as B1, despite the fact of having the disease, do not have clinical signs, and no treatment is recommended, therefore representing the mildest form of MMVD [3]. Valvular degeneration with no compensatory alterations within the heart results in better life quality and longer survival time when compared with other stages.

Besides that, dogs in B2 group are already experiencing consequences from the disease, including a severe cardiomegaly. This group used to not have a clear indication for treatment and a consensus regarding therapy in these dogs did not exist. However, in 2016 the EPIC study demonstrated the benefits of treating B2 dogs with pimobendane. In these dogs the median time

to the onset of CHF or cardiac-related death was prolonged by approximately 15 months, while the risk of a dog experiencing this event was reduced by approximately one-third [15].

In this study, the survival curves for the B1 and B2 groups were slightly similar, being 63% of the dogs from the B1 group still alive by the end of the study, while 51% of the dogs of the B2 group are also alive by the end of 2.585 days. The difference between the survival days estimative was smaller between the B1 and B2 groups (346 days) when compared with the difference between the B1 and C/D group (924 days). The similarity in the curves and the survival days estimative can be explained by the number of dogs according the attendance year, in this study the majority of dogs were first evaluated between 2016 and 2018, in view of this information many dogs in the study are receiving the pimobendan therapy.

In addition, some dogs that were classified in the B2 stage after the EPIC study release were also indicated to the use of this medication during reevaluations. For the B2 group, 51% of the dogs were still alive by the end of the study, besides 29% from the C/D group, as also indicated by other studies, the use of pimobendan prolonged survival time of the B2 dogs in this study [15, 23]. In this study, the dogs in the B1 group lived approximately 11 months more than the dogs in the B2 group and 31 months more than the dogs in the C/D group. In addition, dogs from B2 group lived approximately 19 months more than the dogs in the C/D group.

The dogs in the C/D group, demonstrated the lowest survival curve. The onset of CHF is a well-determined risk factor in dogs with MMVD, and for these dogs, this mean a poor prognosis [9,13,15]. All dogs in this group already have experienced CHF, this fact highlight the heart health and the capacity of maintain his normal functions, at this moment the compensatory mechanisms are activated and other changes start to become deleterious for the organism. The necessity of therapy management in these cases include potent diuretic administrations that could also overburden the kidneys [3, 5, 13]. In general, the incapacity of the heart to maintain his role normally culminates in the dog's death by the progressive disease, resulting in development of pulmonary edema, or the chose for euthanasia [12, 15, 16].

The heart incapacity, the overburden of other organic systems and the necessity for medication combination's by the disease progression, when evaluated according the division of the sample by the ACVIM staging show that the survival analysis for this criterion follow the pattern of proportional risk. From this view, the ACVIM staging was identified as a very significant risk factor (p value <0,001). According with different studies, in some cases the disease progression can be very aggressive, and this is associated with a poorly quality of life

and a low survival time [15, 16, 23]. To the dogs that are in an advanced stage according the ACVIM consensus, the hazard ratio demonstrated approximately twice the chance of premature death. This result can be associated mainly to the heart insufficiency, as well as the consequent volume overload.

In general, the overflow is directed to the opposite way from the systolic flow, the commonly affected mitral valve culminates in the pulmonary overflow, followed by the pulmonary edema [1, 2, 3]. The observation of pulmonary crackling during the physical evaluation of dogs is also a considerable risk factor in this study (*p value* 0.016), demonstrating twice as much risk of death for dogs with MMVD. This fact can be associated to the inefficient tissue oxygenation guiding to the aggravation of the cases. The understanding of the pulmonary insufficiency as a consequence from the CHF, lead to the observation of clinical signs as dyspnea. For dogs with impaired pulmonary function the clinical sign of dyspnea is a form to try optimizing the oxygenation, facilitating the air entrance, the pulmonary expansion and consequently the oxygen exchange [12, 16]. In this study, dogs presenting dyspnea during the evaluation have at least two more chances of premature death, also this chances are elevated for dogs that presented syncope (hazard ratio 2.5), being this a sign of poor prognosis, indicating the difficult of oxygenation in the nervous system and/or the presence of cardiac arrhythmias.

The pulmonary overload reflect the commonly commitment of the left side from the heart, justified by the majority of cases in the mitral valve, this overload that culminates in pulmonary congestion and edema, is characterized as one of the main causes of death in dogs with MMVD [1, 2, 14]. The volume overload following the events of MMVD normally ends in modifications of cardiac chambers resulting in cardiomegaly; these structural modifications can be evaluated by techniques like the echocardiogram and the thoracic radiographies [23]. This understanding relief the results of greater risk associated to the measures that indicate left or general cardiomegaly, as the VHS, LA/Ao ratio and RLAD.

Among the groups of the study, the C/D group has the higher mean for the VHS and LA/Ao ratio measurements also being the group with the lowest survival time. In this study the mean survival time of dogs with VHS <10.5 (2.464±81 days) was superior to dogs with VHS >10.5 (1.374±193 days) and the hazard ratio (1.6) indicate the higher risk of death in this group. Being a measure based in two crossed measures on the heart, and compared with the dog's own vertebrae the VHS is considered a confinable measure that indicate the general cardiomegaly based on the body size [24]. Besides being a dependable measure, subtle changes in the cardiac silhouette can be hard to identify, from this perspective the higher the cardiomegaly easier is to

provide higher values for the measure, according the disease progression and severe cardiac remodeling.

The pattern demonstrated by the VHS in the C/D group was also shown when analyzing LA/Ao ratio. The mean survival time for the dogs with LA/Ao >1.6 in this study was 1.3 times lower than that of dogs with LA/Ao <1.6. The left atrium is the chamber that commonly receive the volume overload, due the superior incidence of the mitral valve in the MMVD. The left atrium enlargement reflects the severity of the regurgitation and the progression of the disease [1, 2, 3]. Being the VHS and the LA/Ao ratio measurements that indicate cardiomegaly the results of this study are according with other studies that highlight the cardiomegaly as a situation associated with decreased survival in dogs [4, 17, 18].

As the measures from VHS and LA/Ao ratio, the RLAD also demonstrated significance (p value <0.05) and high risk factors values. The RLAD also reflect the left atrium enlargement, being obtained by the radiographic evaluation. Similar to, the LA/Ao ratio, RLAD demonstrated almost double chance of death for dogs with values higher than 1.8 [26]. These alterations can be associated to the cardiac chamber dilatation in chronic cases of the disease, when the leak volume lead to left atrium overload and enlargement, leading to severe consequences. The alterations in the VHS, LA/Ao ratio and RLAD reflect the disease progression and the volume overflow that leads to structural changes in the cardiac chambers, being the left atrium and ventricle the structures mostly affected.

When evaluating the ventricle, the electrocardiogram might suggest chamber overload. The QRS complex provide information for the depolarization of the ventricles, the measurement of duration suggesting the time necessary for the complete cycle during systole and diastole. In this study, the duration of QRS complex was highly associated with risk of death ($p < 0.001$). The mean survival time of dogs with QRS duration <60mS was 2.230 ± 131 days whereas for dogs with >60ms of QRS duration the mean survival was 1.422 ± 193 days. In humans many studies have proved the value of this variable as highly associated with the prognosis of patients with CHF and other cardiac diseases [19,20,21], but in dogs the only study regarding this information was performed in dogs with dilated cardiomyopathy (DCM). The results are similar with the present study founding's, for the dogs with DCM and QRS duration >60ms, the mean survival time was much reduced when compared with the group of QRS duration <60ms (13 weeks and 25 weeks, respectively) [22].

In this study, the association of the altered QRS duration, LA/Ao ratio and VHS, showed that the chance of death increase by 1.6 times. Previous studies demonstrate the characteristic of cardiomegaly as a risk factor by the exclusive evaluation of LA/Ao ratio and the VHS combined measures [13, 22]. The electrocardiographic measures usually are not demonstrated as reliable parameters to indicate cardiomegaly [25], however, this present study showed that this measure can be useful, and, can increase the reliability of the alteration when combined with other variables as the LA/Ao ratio and VHS.

As a retrospective study, some limitations could be considered. The dependency of the information in clinical records keep along the years that have been formed for different professionals, and the understanding of the significant information among the reviews is a very delicate work. In addition, the insufficient information in some records or the loss of records that made some dogs unable to participate in the study or the lack of a standardized model of clinical consults that justify some of the dogs in the study not having all the variables measures, due to not owning complementary exams records.

Conclusion

In conclusion, the higher prevalence of MMVD in the study was in small breed dogs between 10 to 19 years (30.3%). The survival time in dogs with MMVD demonstrated a highly association with the ACVIM staging, being the mean survival in the B1 group 1.854 days, in the B2 group 1.508 days and 930 days in the C/D group, highlighting the importance of staging. Risk factors that demonstrate higher hazard ratios were the presence of clinical signs as dyspnea, syncope and pulmonary crackling, demonstrating the importance of clinical evaluation and history taking. In the same way, some evaluations that may be seen as more simple to conduce in a clinical consult such as the VHS and the QRS duration can be used as prognostic predictors. These parameters could be useful for veterinary practitioners that do not have the echocardiographic exam. In addition, the cardiomegaly periodic reevaluation by the VHS, RLAD and LA/Ao ratio should be implemented as a form for assess the prognosis in dogs with MMVD.

Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) - Finance Code 001. To the Veterinary Cardiology Service in the Federal University of Pampa Veterinary Hospital (HUVet – UNIPAMPA) and Federal University of Pampa.

Conflict of interest

None conflict of interest was declared.

References

1. **Nelson RW, Couto CG.** Cardiovascular system disorders. In: *Small Animal Internal Medicine*. 5th ed. pp1-216, Elsevier, St. Louis, 2014.
2. **Borgarelli M, Buchanan JW.** Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*. 2012, **14**, 93-101.
3. **Petrič AD.** Myxomatous mitral valve disease in dogs – an update and perspectives. *Mac Vet Rev*. 2015, **38(1)**, 13-20.
4. **Kim TH, Han SM, Song WJ, Kim B, Choi M, Yoon J, Youn HY.** Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: survival and prognostic variables. *J Vet Sci*. 2017, **18(3)**, 369-376.
5. **Mattin MJ, Brodbelt DC, Church DB, Boswood A.** Factors associated with disease progression in dogs with presumed preclinical degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *J Vet Intern Med*. 2019, **33**, 445-454.
6. **Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A.** Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med*. 2008, **22**, 120-128
7. **Chetboul V, Tissier R.** Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*. 2012, **14**, 127-148.
8. **Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R.** Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvar heart disease. *J Vet Intern Med*. 2009, **23**, 1142-1150.
9. **Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Haggstrom J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Steplen R, Uechi M.** ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*. 2019, **1**, 1-14.
10. **Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL;** Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. Recommendations for standards in

- transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *J Vet Intern Med* 1993, **7**, 247-252.
11. **Olsen LH, Martinussen T, Pedersen HD.** Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med* 1999, **13**, 448-456.
 12. **Garncarz M, Parzeniecka-Jaworska M, Jank M, Lój M.** A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. *Acta Vet Scand* 2013, **55**, 52-58.
 13. **Mattin MJ, Boswood A, Church DB, Brodbelt DC.** Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom. *J Vet Intern Med* 2019, **33**, 432-444.
 14. **Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, et al.** 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* 2008, **22**, 1124-1135.
 15. **Boswood A, Haggstrom SG, Gordon G, Stepien RL, Oyama BW, Keene J, Bonagura KA, MacDonald M, Patteson M, Smith S, Fox, PR, Sanderson K, et al.** Effect of Pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study- A randomized clinical trial. *J Vet Intern Med* 2016, **30**, 1765-1779.
 16. **Smith PJ, French AT, Van Israel N, Smith SGW, Swift ST, Lee AJ, Corcoran BM, Duckes-McEwan J.** Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2005, **46**, 121-130.
 17. **Guglielmini C, Diana A, Pietra M, Di Tommaso M, Cipone M.** Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *J Vet Med Sci* 2009, **71**, 9-13
 18. **Salgueiro XS, Prandi D, Llabrés-Diaz F, Manzanilla EG, Bussadori C.** A radiographic measurement of left atrial size in dogs. *Iri Vet J* 2018, **71**, 25-32.
 19. **Hofmann M, Bauer R, Handrock R, Weidinger G, GoedelMeinen L.** Prognostic value of the QRS duration in patients with heart failure: a subgroup analysis from 24 centers of Val-HeFT. *J Card Fail* 2005, **7**, 523-528.
 20. **Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN.** QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002, **6**, 1085-1091.

21. **Silvet H, Amin J, Padmanabhan S, Pai RG.** Prognostic implications of increase QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardio* 2001, **15**, 182-18
22. **Pedro BM, Alves JV, Cripps PJ, Johnson MJS, Martin MWS.** Association of QRS duration and survival in dogs with dilated cardiomyopathy: a retrospective study of 266 clinical cases. *J Vet Cardiol* 2011, **13**, 243-249.
23. **Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Haggstrom J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M.** ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of mixomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019, 1-14.
24. **Buchanan JW, Bucheler J.** Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc.* 1995, **206**, 194-199
25. **Mishra A, Mishra C, Mohanty RR, Behera M.** Study on the diagnostic accuracy of left atrial enlargement by resting electrocardiography and its echocardiography correlation. *Indian J Physio Pharmacol* 2008, **52**, 31-42
26. **Salguero XS, Prandi D, Llabrés-Díaz F, Manzanilla EG, Bussadori C.** A radiographic measurement of left atrial size in dogs. *Irish Vet J* 2018, **71**, 25-31
27. **Gugjoo MB, Hoque M, Saxena AC, Shamsuz-Zama MM, Dey S.** Reference values of M-mode echocardiographic parameters and indices in conscious Labrador Retriever dogs. *Iran J Vet Res* 2014, **15**, 341-346
28. **Tidholm A, Westling B, Höglund I, Ljungvall, Häggström J.** Comparisons of 3-, 2-Dimensional, and M-mode echocardiographical methods for estimation of left chamber volumes in dogs with and without acquired heart disease. *J Vet Intern Med* 2010, **24**, 1414-1420
29. **Abduch MCD, Assad RS, Wilson MJ, Aiello VD.** The echocardiography in the cardiovascular laboratory: A guide to reasearche with animals. *Arq Bras Cardiol* 2014, **102**, 97-103
30. **Pereira GG, Petrus LC, Santos ALF, Yamaki FL, Larisson MHMA.** Evaluation of left ventricular diastolic echocardiographic parameters in healthy dogs by pulsed-wave Doppler. *Pesq Vet Bras* 2009, **29**, 291-294
31. **Tilley LP.** Essentials of canine and feline electrocardiography: Interpretation and Treatment. 3th ed. pp1-337, Mosby, 1979

5. CONCLUSÃO

A DMV representa uma porção substancial da rotina de atendimentos da clínica médica de cães, sendo a doença cardiovascular mais comum nesta espécie. A prevalência da DMV pode variar de acordo com as características epidemiológicas dos cães chegando até aproximadamente 30%. Mesmo com grandes diferenças de evolução e apresentação de sinais clínicos, ferramentas como o estadiamento dos cães no consenso ACVIM podem auxiliar na estimativa de vida dos animais e prognóstico. Além disso o uso de ferramentas simples da rotina clínica, como radiografias e o eletrocardiograma, assim como o uso de exames mais específicos como o ecocardiograma, tem capacidade de estimar fator prognóstico para os cães com DMV, fornecendo informações confiáveis para os médicos veterinários e tutores desses animais, auxiliando na condução dos casos e manutenção dos tratamentos.

6. REFERÊNCIAS

1. ABBOTT, J.; Acquired valvular disease. In F.W.K. SMITH, L.P. TILLEY, M. OYAMA & M.M. SLEEPER (Eds.). **Manual of canine and feline cardiology**, p. 111-140, 2016.
2. ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, pg.1142-1150, 2009.
3. BORGARELLI, M., TARDUCCI, A., ZANATTA, R., HAGGSTROM, J. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21(1), pg.61-7, 2007.
4. BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.93-101, 2012.
5. BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.93-101, 2012
6. BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. v.40, p.651-663, 2010.
7. BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R.A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M.; BELLINO, C.; LAROSA, G.; ZANATTA, R.; HAGGSTROM, J.; TARDUCCI, A. Survival characteristics and prognostic variables

- of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.22, p.120-128, 2008.
8. BOSWOOD, A.; HAGGSTROM, S. G.; GORDON, G.; STEPIEN, R. L.; OYAMA, B. W.; KEENE, J.; BONAGURA, K. A. Effect of Pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study- A randomized clinical trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.30, pg.1765-1779, 2016.
 9. BUCHANAN, J. W.; BUCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Medical Association**, v.206, pg.194-199, 1995.
 10. BUCHANAN, J.W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine**. v.21, p.75-106, 1977.
 11. CARVALHO, L.M.; SOUZA, M.; ANDRADE, A. L.; GUERRA, P. C.; ALVES, F. R. Morfometria cardíaca externa em cães adultos. **Revista Pesquisa em Foco**. v.10(2), p.47-51, 2002.
 12. CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 14, p.127-148, 2012.
 13. CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; VILLARET, F.; NICOLLE, A.; DÉAN, E.; BENALLOUL, T.; POUCHELON, J.L.; Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, écho-doppler de l'endocardiose mitrale chez le Cavalier King Charles en France: étude rétrospective de 451 cas (1995 à 2003). **Canadian Veterinary Journal**, v.45, pg.1012-1015, 2004.
 14. CROSARA, S.; BORGARELLI, M.; PEREGO, M.; HAGGSTROM, J.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A., SANTILLI, R. A.; Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**. v.88(10), pg.386-392, 2010.

15. CULSHAW, G. J.; FRENCH, A. T.; HAN, R.I. Evaluation of innervation of the mitral valves and the effects of myxomatous degeneration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.71, p.194-202, 2010.
16. CUNNINGHAM, J. Tratado de fisiologia veterinária. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011.
17. DILLON, R.; DELL'ITALIA, I. J.; TILSON, M.; KILLINGSWORTH, C.; DENNEY, T.; HATCHCOCK, J.; BOTZMAN, L. Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.73-92, 2012.
18. DYCE, K.; SACK, W.; WENSING, C. J.; Sistema cardiovascular. In **Tratado de anatomia veterinária**, São Paulo, Elsevier.. pg. 224-226, 2004.
19. ERLING, P.; MAZZAFERRO, E.M. Left-sided congestive heart failure in dogs: pathophysiology and diagnosis. **Compendium in continuing education practicing veterinarian**. v.30, n.2, p.79-91, 2008.
20. FENOGLIO, J. J.; TUANDUC, P.; WIT, A. L. Canine mitral complex. Ultrastructure and electromechanical properties. **Circulation Research**. v.31, p.417-430, 1972.
21. FOX, P.R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.103-126, 2012.
22. GARNCARZ, M.; JAWORSKA, M.P.; JANK, M.; LÓJ, M. A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.52, n.55, 2013.
23. GREENHOUSE D.G.; MURPHY, A.; MIGNATTI, P.; ZAVADIL, J.; GALLOWAY, A.C. et. al., Mitral valve prolapse is associated with altered extracellular matrix gene expression patterns. **Gene**. v586, p56-61, 2016.

24. GUGLIELMINI, C.; DIANA, A.; PIETRA, M.; DI TOMMASO, M.; CIPONE, M. Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.71, pg.9-13, 2009.
25. HAGGSTROM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; JONS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; et al. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring mitral valve regurgitation: The QUEST Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22(5), pg.1124-1135, 2008.
26. HÄGGSTRÖM, J.; HOGLUND, K.; BORGARELLI, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**. v.50, p25-33, 2009.
27. HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H.D.; KVART, C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. v.34, p.1209-1226, 2004.
28. HOQUE, M.; SAXENA, A.C.; REETU, M.B.; BODH, G.; BODH, D. Cardiac diseases in dogs. **Indian Journal of Animal Health**. v58, p.1-20, 2019.
29. JERICÓ, M. M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1ª ed. Rio de Janeiro: **Roca**, 2015.
30. KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. D.; FOX, P. R.; HÄGGSTRÖM, J.; FUENTES V. L.; OYAMA, M. A.; RUSH, J. E.; STEPLEN, R.; UECHI, M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. p.1-14, 2019.
31. KIM, H.T.; HAN, M.S; SONG, W.J; KIM, B.; CHOI, M.; YOON, J.; YOUN, H.Y. Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: survival and prognostic variables. **Journal of Veterinary Science**. v.18, p.369-376, 2017.

32. KITTLESON, M. D. Terapia da insuficiência cardíaca. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária Doenças do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pg.754-779, 2004
33. LJUNGVALL, I.; AHLSTROM, C.; HÖGLUND, K.; HULT, P.; KVART, C.; BORGARELLI, M.; ASK, P.; HÄGGSTRÖM, J. Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve disease in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.70, n.5, p.604-613, 2009.
34. LÓPEZ-ALVAREZ, J.; ELLIOT, J.; PFEIFFER, D.; CHANG, Y.M.; MATTIN, N.M.; MOONAMART, W.; HEZZELL, M.J.; BOSWOOD, A. Clinical severity score system in dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.29, p.575-581, 2015
35. LU, C.C.; LIU, M.M.; CLINTON, M.; CULSHAW, G.; ARGYLE, D.J. et. al. Developmental pathways and endothelial-to-mesenchymal transition in canine myxomatous mitral valve disease. **Veterinary Journal**. v206, p.377-384, 2015a.
36. LU, C.C.; LIU, M.M.; CLINTON, M.; CULSHAW, G.; ARGYLE, D.J. et. al. Gene network and canonical pathway analysis in canine myxomatous mitral valve disease: a microarray study. **Veterinary Journal**. v204, p.23-31, 2015b.
37. MARKBY, G.; SUMMERS, K.M.; MACRAE, V.E.; DEL-POZO, J.; CORCORAN, B.M. Myxomatous degeneration of the canine mitral valve: from gross changes to molecular events. **Journal of Comparative pathology**. v156, p.371-383, 2017.
38. MATSUO, T.; CARABELLO, B. A.; NAGAMOTO, Y.; KOIDE, M.; HAMAWAKI, M.; ZILE, R.; MCDERMOTT, P. J. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload. **American Journal of Physiology**. v.275 (1), p.66-74, 1988.
39. MATTIN, M. J.; BOSWOOD, A.; CHURCH, D. B. Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.29, p847-854, 2015.

40. MATTIN, M. J.; BOSWOOD, A.; CHURCH, D. B.; BRODBELT, D.C. Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v.33, p.432-444, 2018.
41. MATTIN, M. J.; BRODBELT, D.C.; CHURCH, D. B.; BOSWOOD, A.; Factors associated with disease progression in dogs with presumed preclinical degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v.33, p.445-454, 2018.
42. MEURS, K. M.; ADIN, D.; O'DONELL, K.; KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; DEFRANCESCO, T.; TOU, S. Myxomatous mitral valve disease in the miniature poodle: A retrospective study. **The Veterinary Journal.** v.244, p.94-97, 2019.
43. OLIVEIRA, G.D.; FARIA, V.P.; OLIVEIRA, L.R.I. Descrição morfométrica da anatomia cardíaca canina e humana: proximidades e distanciamentos. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.** v13, n.6, p.1-7, 2019.
44. OLSEN, L.H.; FREDHOLM, M.; PEDERSEN, H. D. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v.13, pg.448-456, 1999.
45. OROZCO, S.C.; OLIVEIRA-ANGEL, M.; VARGAS-PINTO, P. Insights on the canine mitral valve in the course of myxomatous mitral valve disease. **CES Medicina Veterinária e Zootecnia.** v14, p.40-56, 2019.
46. OYAMA, M. A.; RUSH, J. E.; O'SULLIVAN, M. L.; WILLIAMS, R. M.; ROZANSKI, E. A.; PETRIE, J.P.; Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. **Journal of American Veterinary Medical Association,** v.233, pg.104-108, 2008.
47. OYAMA, M.A. Neurohormonal activation in canine degerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. **Journal of Small Animal Practice.** v.50, p.3-11, 2009.

48. PEDERSEN, H. D.; HAGGSTROM, J.; Mitral valve prolapse in the dog: a modelo f mitral valve prolapse in man. **Cardiovascular Research**, v.47, pg.234-243, 2000.
49. PEDERSEN, H.D.; KRISTENSEN, B.; LORENTZEN, K. A.; KOCH, J.; JENSEN, A. L.; FLAGSTAD, A. Pedersen, H. D., Kristensen, B., Lorentzen, K. A., Koch, J., Jensen, A. L., & Flagstad, A. (1995). Mitral valve prolapse in 3-year-old healthy Cavalier King Charles Spaniels. An echocardiographic study. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v.59, pg.294-298, 1995.
50. PÉTRIC, A. D. Myxomatous mitral valve disease in dogs – an update and perspectives. **Macedonian Veterinary Review**. v.38(1), pg. 13-20, 2015.
51. PETRIC, D. A. Myxomatous mitral valve disease in dogs: an update and perspectives. **Macedonian Veterinary Review**. v.38, p.13-20, 2015.
52. RASMUSSEN, C. E.; FALK, T.; ZOIS, N. E. MOESGAARD, S. G.; HAGGSTROM, J.; PEDERSEN, H. D.; ABLAD, B.; et al. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.26, pg.76-84, 2012.
53. ROSA, L.J.; LANZI, T.D; ROMÃO, L.M.M.; ROMÃO, F.G. Prevalence study of arrhythmia in dogs affected for mitral valve disease. **Acta Veterinaria Brasilica**. v13, p.140-146, 2019.
54. RUSH, J.E. & BONAGURA, J.D. Valvular heart disease. Disponível em: BICHARD, S.J. & SHERDING R.G. Saunders Manual of Small Animal Practice. **Saunders Elsevier**, 3ed, p.1513-1526, 2006.
55. SALGUEIRO, X. S.; PRANDI, D.; LLABRÉS-DIAZ, F.; MANZANILLA, E. G.; BUSSADORI, C.; A radiographic measurement of left atrial size in dogs. **Irish Veterinary Journal**, v.71, pg.25-32, 2018.

56. SAVARINO, P.; BORGARELLI, M.; TARDUCCI, A.; CROSARA, S.; BELLO, N. M.; MARGIOCCO, M. L. Diagnostic performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.53(5), pg.267-272, 2012.
57. SURACHETPONG, S. D.; BOONLUE, N.; PUPA, P.; BOONSATHITANAN W.; RAKTHAIDEE, S. MANGKLABRUKS, T.; SAKARIN, S.; Electrocardiographic changes in dogs with degenerative mitral valve disease treated with pimobendan: a retrospective study of 29 cases. **Thailand Journal of Veterinary Medicine**, v.46, pg.243-249, 2016.
58. THOMAS, W. P.; GABER, C. E.; GILBERT, J. J.; KAPLAN, P. M.; LOMBARD C.W.; Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.7, pg.247-252, 1993.
59. WARE, W. A. Doenças valvares e endocárdicas adquiridas: doença degenerativa da valva Atrioventricular. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 5. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, Cap. 6. p. 115-122, 2015.