

A IMPORTÂNCIA DA DOENÇA VALVAR MITRAL E SUA MAIOR CASUÍSTICA EM CÃES ADULTOS

Caio Lopes da CRUZ

caiosrx@gmail.com

Jorge Luís Serra SCHIMIDT

jorgelsschmidt@gmail.com

Júlia Rodrigues dos SANTOS

Juhrodrigues.muller@gmail.com

Juliana Costa de MORAIS

Judemorais18@gmail.com

Marcelo Cysne CAMPOS

coyotesenzala@yahoo.com.br

Nicole Gomes PIÑON

nicolepinonn@gmail.com

Luciana Pacheco GOLINELLI

luciana.golinelli@sg.universo.edu.br

Ludmila Amitrano MANNARINO

ludmila.mannarino@sg.universo.edu.br

RESUMO

O coração é um dos órgãos mais nobres no organismo dos seres vivos, sua morfologia é uma verdadeira obra de arquitetura divina, cujos intrincados processos de funcionalmente permitem a vida se perpetuar. Mas mesmo uma máquina biológica tão perfeita pode apresentar falhas e levar a complicações que podem comprometer a vida do ser vivo. A Doença Valvar Mitral – DVM, uma das causas das Insuficiências Congestas Cardíacas – ICC é a falha, objeto deste estudo, no qual serão mostrados os fatores de seu desenvolvimento e sua maior casuística em cães adultos.

Palavras-chave: coração, morfologia, falhas, complicações, casuística.

ABSTRACT

The heart is one of the noblest organs in the organism of living beings, its morphology is a true work of divine architecture, whose intricate working processes allow life to perpetuate itself. But even such a perfect biological machine can fail and lead to complications that can compromise the life of the living being. Mitral Valve Disease – MVD, one of the causes of Congestive Heart Failures – CHF, is the failure, object of this study, in which the factors of its development and its greater number of cases in adult dogs will be shown.

Keywords: heart, morphology, failures, complications, casuistry.

1. A INSUFICIÊNCIA CONGESTA CARDÍACA

A Insuficiência Congesta Cardíaca (ICC) é uma cardiopatia comum que advém quando o coração não consegue bombear sangue suficiente para atender às necessidades primordiais do corpo ou só consegue bombear sangue sobre a pressão de enchimento elevada. Devido à regularidade dessa insuficiência, tal síndrome clínica dispôs uma predominância acentuada de altos índices de morbimortalidade, a qual atinge uma taxa de mortalidade anual de 30 a 40% para enfermos incluídos na classe funcional IV da “New York Heart Association” (NYHA), instituição responsável por classificar insuficiências cardíacas. As causas que envolvem essa insuficiência estão associadas ao pericárdio, às valvas cardíacas e principalmente ao miocárdio, visto que o mesmo pode desencadear uma ICC através de um infarto agudo, Braunwald, Zipes & Libby (2003). Entretanto, essa cardiopatia pode igualmente decorrer de uma irregularidade na função cardiovascular da sístole (contração) e da diástole (relaxamento), Brenda De Sá Senna Prates, Carla Starling Hübner & Otoni Moreira Gomes (2009).

Tais alterações resultam em anomalias cardíacas intrínsecas e extrínsecas, no que tange aos meios de compensar o baixo rendimento cardíaco, como por exemplo: o aumento da frequência cardíaca e ativação aumentada do sistema nervoso adrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona. Vale ressaltar que quando esses sistemas são ativados e prolongados por muito tempo, o quadro da cardiopatia sofre um agravo sucessivo, provocando uma falência cardíaca e a evolução da doença de maneira sintomática. Segundo o histórico de sintomas da doença (anamnese), os indícios mais comuns consistem em fadiga e fraqueza, sintomas renais, cerebrais e gastrintestinais, tosse não produtiva e comprometimento da função respiratória. A-

través dessa análise sintomática torna-se possível a avaliação do estado do paciente, sendo evidente a condição alimentar, cianose de extremidades, icterícia, exoftalmia e as pulsações visíveis das veias jugulares, Gomes & Faraj (2005).

Dessarte, sobre a perspectiva veterinária, a ICC também pode decorrer de outras anomalias, tal como a “Doença Valvar Mitral”, doença a qual acomete gravemente os cães. A prevalência desta doença é mais comum em cães de pequeno e médio porte em uma faixa etária avançada, apresentando sintomas como tosse, dificuldade em respirar, intolerância a exercícios, falta de energia, diminuição do apetite, emagrecimento e desmaios, López & Laurentys (2004).

O Objetivo deste trabalho é apresentar a importância do diagnóstico da Doença Valvar Mitral para a medicina veterinária e evidenciar sua fisiologia e principais etiologias, tal como as causas que sucedem a sua constância em canídeos adultos.

2. FATORES DE MAIOR CASUÍSTICA DA DOENÇA DEGENERATIVA VALVAR MITRAL EM CÃES ADULTOS

2.1. ANATOMIA DO CORAÇÃO E DA VALVA MITRAL

O coração é basicamente um órgão quatro por quatro (quatro camadas, quatro câmaras, quatro válvulas e quatro movimentos mecânicos alternados de sístole e diástole em suas câmaras). Possui dois hemisférios, o direito e o esquerdo, cada um com duas cavidades interligadas e através das quais o fluxo sanguíneo desenha diariamente o caminho da vida. As cavidades mais craniais são os átrios e as mais caudais são os ventrículos. O sangue venoso ao retornar ao coração, advindo da circulação periférica, entra no átrio direito através das veias cavas: caudal e cranial, sendo projetado através da valva tricúspide para dentro do ventrículo direito, em seguida flui pela valva pulmonar e segue pelas artérias pulmonares para o tronco pulmonar entrando nos pulmões de onde retorna, após processada a hematose na circulação pulmonar, agora nas veias pulmonares para o átrio esquerdo, passando para o ventrículo homolateral através da válvula mitral, depois atravessa a valva aorta reiniciando o ciclo da circulação periférica, Belerenian, Mucha & Camacho (2003).

Esse trânsito constante só é possível por meios dos processos químico, elétrico e mecânico que estimulam os movimentos de sístole (contração) e diástole (relaxamento) nos átrios e ventrículos, executados por uma das quatro camadas mais

importantes do coração, o miocárdio, em conjunto com outras estruturas nobres encarregadas da distribuição do estímulo elétrico, como por exemplo: o nodo sinoatrial, nodo atrioventricular, o Feixe de His e as Fibras de Purkinje, Belerenian, Mucha & Camacho (2003).

Neste complexo órgão, a estrutura anatômica da valva mitral é denominada complexo valvar mitral, composto pela parede posterior do átrio esquerdo, anel fibroso, valva mitral, cordas tendíneas, músculos papilares, parietais e septal, além da parede livre do ventrículo esquerdo. De acordo com a histologia esta valva apresenta também quatro camadas: o endocárdio atrial, pars fibrosa, pars esponjosa e endotélio ventricular, Ettinger (1992).

2.2. ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA

Cardiopatía mais comum em cães e menos incidente em felinos Belerenian, Mucha & Camacho (2003), esta doença é causada por degeneração da própria valva mitral ou comprometimento de alguma das estruturas responsáveis pelo seu correto funcionamento. A doença valvar mitral (DVM) causa a regurgitação do sangue que deveria ser totalmente ejetado do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo, uma vez que o átrio fica congestionado devido a esse retorno, a pressão dentro deste átrio acaba aumentando devido a menor complacência do miocárdio no hemisfério cardíaco esquerdo, ele realiza contrações poderosas que impulsionam o sangue arterial para o corpo do animal. Esse grande volume de sangue criado pela união daquele advindo das veias pulmonares com o sangue que foi regurgitado do ventrículo esquerdo para seu respectivo átrio, mais o diâmetro do orifício, a pressão atrial e ventricular esquerda, a resistência do orifício regurgitante, a contração do miocárdio ventricular e a ejeção ventricular através da aorta são os fatores que determinam o grau dessa regurgitação, bem como a resistência do animal à doença, Tilley & Smith (2002).

Esse processo de incompetência da valva mitral se agrava ao longo de todas as contrações cardíacas, indefinida e gradualmente, ao longo da vida do animal até que o átrio seja proporcionalmente remodelado para acomodar a nova e crescente carga a ser ejetada. Estes fatos hemodinâmicos servem para avaliar os movimentos de contração e relaxamento através do fluxo transmitral e são usados nos exames de diagnóstico como o ecocardiograma (que estuda a função cardíaca) ou eletrocar-

diograma (função elétrica), ambos identificam de forma não invasiva as alterações importantes na valva mitral, a função atrial esquerda e a quantidade de sangue do átrio esquerdo que é ejetada para o ventrículo e por conseguinte para aorta. A progressão deste problema pode gerar, nos casos mais graves, a remodelação das veias pulmonares, efusão pleural, remodelação do ventrículo direito (maior complacência) e assim, progressivamente, submetendo o paciente ao risco de óbito, na falta do correto diagnóstico para receber o tratamento adequado, porém a tolerância do paciente à doença é determinada pela capacidade de complacência de seu átrio e a contratilidade de seu miocárdio ventricular na pós-carga, Carlton&Mcgavin (1998)

2.3. EVOLUÇÃO DA DOENÇA VALVAR MITRAL

Quando ocorre a insuficiência da valva mitral, parte desse sangue reflui para o átrio esquerdo através do orifício átrio ventricular esquerdo. Conforme a doença vai se agravando a regurgitação valvular, a capacidade de dilatação do átrio e a contratilidade do miocárdio ventricular aumentam e são os fatores determinantes da tolerância do paciente à doença, Carlton &Mcgavin (1998). À medida que a regurgitação valvular avança, um volume maior de sangue movimenta-se desnecessariamente para trás e para os lados, diminuindo o fluxo para diante no átrio e ventrículo. Os mecanismos compensatórios (sistema renina-angiotensina - aldosterona) e o fator natriurético atrial, entram em ação para aumentar o volume sanguíneo, de modo que as necessidades circulatórias do corpo sejam mantidas. A regurgitação valvular acaba por dilatar o ventrículo e o átrio acometido, isso ocorre para adaptarem-se ao fluxo “regurgitante” e ao volume sistólico. O agravamento gradual da incompetência valvular facilita a manutenção de baixas pressões de enchimento cardíaco antes do aumento do volume. À medida que a câmara se dilata, suas paredes sofrem hipertrofia excêntrica, e ocorre o mecanismo compensatório para normalizar o estresse imposto a elas, Sisson, 1987. Esses mecanismos, que inicialmente são compensados, terminam por agravar o quadro e desencadeiam a insuficiência cardíaca congestiva - ICC, Belerenian, Mucha& Camacho (2003).

2.4. CONSEQUÊNCIAS DA DOENÇA VALVAR MITRAL

Os animais que são afetados pela DVM exibem alguma anormalidade pelo cooptação, causando um refluxo na câmara localizada no ventrículo esquerdo para o átrio homolateral por sequente, aumentando e causando uma sobrecarga de volume. Tilley (2002).

A válvula mitral assegura que toda a quantidade sanguínea que acabe chegando ao ventrículo esquerdo seja encaminhada para o local da aorta. Uma consequência demonstra que pela presença da doença ocorreu uma diminuição do volume do fluxo sanguíneo na artéria femoral. Uma pesquisa realizada na Dinamarca relatou a repercussão da DVM em diversos graus de gravidade sobre a variação das ondas de pulso arterial periférico em 247 cães. Em 26% destes animais observou-se uma redução de pelo menos 50% na amplitude da onda pulsátil. Outros 2% apresentaram ausência de pulso femoral unilateral ou bilateralmente. Com esses dados foi concluído que a redução na pulsação sanguínea da artéria femoral foi devida a uma redução regional ou local do fluxo sanguíneo decorrente da DVM (Tarnowet. al., 2004).

3. CARACTERÍSTICAS DOS CANÍDEOS E AS RAÇAS MAIS ACOMETIDAS

Estudos em raças altamente organizadas, como Cavalier King Charles Spaniel e Dachshund, mostraram um forte viés genético da doença e manifesta um modo de herança poligênico. De fato, dois *loci* foram recentemente ligados à doença.

A particularidade da ocorrência de DVM na raça não é estranha para uma doença genética em cães, pois a condição da raça do cão doméstico pode facilmente sustentar uma mutação genética imprópria, diferente nos felinos, que possuem uma inconstância genética maior. Como resultado, a presença de uma doença hereditária em um pequeno número de raças.

As raças de canídeos, mais afetadas pela doença, são de acordo com seu porte: Dogue alemão e Pastor Alemão (acima de 14kg); Beagle, Cocker Spaniel e Whippet (entre 9 e 14kg); Pequinês, Pug, Shih Tzu, Chihuahua, Papillon, Dachshund, Poodle, Schnauzer, Boston Terrier, Yorkshier Terrier, Cairn Terrier e West Highland White Terrier (abaixo de 9kg). É especulado o predomínio em cães de pequeno porte, abaixo dos 9kg.

Principalmente, deve ser elucidado o fato de que todas as raças pequenas têm em comum a avaliação de certas analogias que podem se relacionar com doenças cardíacas. As equivalências genéticas aparecem nas mutações que podem conter o crescimento. Além dos genes e mutações causadoras de DVM podem ser levadas,

através do que é normalmente conhecido como “carona”. Historicamente, é possível que todos os cães pequenos acometidos com DVM dividam um ancestral comum único e tenham herdado um conjunto de mutações dessa fonte comum que aumentaram a suscetibilidade ao DVM, Parker & Kilroy (2012).

Uma possibilidade é que os cães menores tenham uma proporção maior do tamanho do coração para o corpo do que cães maiores. Uma analogia entre as dimensões físicas e o desenvolvimento da doença dentro de uma raça ajudaria a determinar se o tamanho do corpo é a principal causa da DVM. De acordo com os padrões do American Kennel Club, o peso médio adulto da raça do cão é de 23 kg. As raças com média de 9 kg e abaixo são 21% mais baixos que o peso médio dos cães, por volta de 43 raças que se encaixam no critério. Essas raças também estão entre os 20% mais baixos, com a média mais alta de 33 cm no ombro (AMERICAN KENNEL CLUB, 1998). Em 1985, foram avaliados o efeito da raça e do sexo na doença valvar em cães embutidos nos registros de casos de cães tratados na Universidade de Edimburgo. Foram identificadas 12 raças com maior incidência de incompetências nas válvulas cardíacas. Destas doze, nove tinham peso médio adulto igual ou inferior a 9 kg e 10 tinham peso médio adulto inferior a 14kg, Thrusfield, Aitken e Darke(1985).

Muitos genes que apresentam o crescimento e desenvolvimento esquelético também afetam o desenvolvimento cardíaco. Além disso, os genes podem ser encontrados perto dos loci de crescimento que são necessários para a formação normal da válvula cardíaca. Como todas as raças pequenas carregam muitas das mesmas mutações que criam tamanho pequeno, elas também levam genes ligados que podem aumentar a vulnerabilidade à DVM. As pressões excludentes sobre esses genes tornarão difícil mapeá-los nas raças menores. Se essas mutações que alteram o tamanho estão causando o DVM, a doença deve aparecer em uma pequena taxa nas raças de tamanho médio que as carregam. Parker& Kilroy (2012).

3.1.DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

De modo geral, o diagnóstico da DVM se dá através de ecocardiogramas, já que exames de imagem são extremamente eficientes para a descoberta de diversas doenças, JadyFrancielyda Silva Santos, (2017). O ecocardiograma nada mais é do que um exame ultrassonográfico padrão, responsável por avaliar a saúde do

coração. O dispositivo capta as ondas sonoras que são emitidas por todas as partes do coração e os ecos transformam-se em imagens, transmitidas no monitor. É válido lembrar que o ecocardiograma pode avaliar toda a estrutura cardíaca, incluindo o tamanho e função dos átrios e ventrículos, integridade e movimentação das válvulas cardíacas, padrões de fluxo sanguíneo, avaliação completa de veias, dentre outros. Kaique Alves (2017).

O exame é indolor e nada invasivo, já que se assemelha muito a um ultrassom abdominal, durando cerca de quarenta minutos a uma hora. A radiografia e o uso do estetoscópio também são ótimos aliados para a ajuda de um bom diagnóstico. O exame radiográfico é simples e um dos mais utilizados na medicina veterinária. No caso da DVM, a radiografia a ser realizada é a da região torácica, Bianca Elisa Sucharski (2016). Já a avaliação feita com o uso de estetoscópio, deve ser feita de forma cautelosa e em um ambiente silencioso, para que possam ser observados o ritmo cardíaco, a presença (ou não) de sopros, o tipo do sopro e o grau do sopro. Também há possibilidade de detectar tal doença através de um hemograma completo, pesquisas bioquímicas, ou até mesmo uma simples análise urinária. Entretanto, o prognóstico pode variar. Em alguns casos, os animais com DVM sobrevivem por bastante tempo e com uma boa qualidade de vida quando são devidamente controlados com os medicamentos. O Pimobendan é um medicamento derivado de benzimidazol-piridazinona, e é muito recorrido nesses casos, já que possui um efeito estimulante no miocárdio pelo duplo mecanismo de ação, dentre outras propriedades. Um prognóstico de longo tempo depende da fase que foi feito o diagnóstico e de como o animal responde aos medicamentos. Ou seja, quanto mais cedo for o diagnóstico, melhor será o prognóstico. Juan Blancas (2019).

Deste modo, salienta-se que é de extrema importância que o paciente seja frequentemente examinado pelo médico veterinário, tendo uma atenção redobrada durante as consultas.

4. TRATAMENTO

Procede na terapia medicamentosa desde o momento em que manifestam insuficiência cardíaca, os procedimentos de tratamento são prescritos de acordo com as manifestações clínicas, achados radiográficos obtidos, feedback sobre o tamanho do coração associadamente com o histórico, anamnese, biomarcadores cardíacos,

exame físico e eletrocardiograma, proporcionando acesso cuidadoso à gravidade da doença e às necessidades do paciente para o tratamento. Prevenir ou aliviar a congestão pulmonar, conservar reservas cardiovasculares, manejar condições desfavoráveis e demais complicações, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente são os objetivos do tratamento específico, Jericó (2014).

O reparo cirúrgico na medicina veterinária não se mostra economicamente viável em alguns casos, embora seja tecnicamente possível. Inovados dispositivos de reparo da valva mitral foram esboçados e confeccionados para ministração por via percutânea ou transapical, em prol de serem tecnicamente trivial, menos invasivos e realizados sem a necessidade da parada cardíaca ou circulação extracorpórea. Júnior (2014).

5. CONCLUSÃO

A DVM é uma patologia relativamente presente no cotidiano da clínica médica de pequenos animais, tendo em vista que as raças de canídeos, mais afetadas pela doença são de acordo com seu porte, isso leva a ponderar que, à maior pesquisa do assunto tem com avanço, maior entendimento da fisiopatologia, e terapêutica necessária para um melhor prognóstico, portanto fica notório a necessidade de averiguação pelo clínico de suas características e tratamento.

Esse apanhado tem como objetivo, à intenção de trazer ao clínico de pequenos animais e quem mais possa interessar, entendimento e compreensão sobre a progressão na área e no aprendizado sobre a DVM em cães e àquilo que se integra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBOTT J. A valvulopatia degenerativa. In: Abbott J. A. Segredos em cardiologia de pequenos animais. Porto Alegre: Artmed; 2006. p.281-96.
2. BRENDA DE SÁ SENNA PRATES; CARLA STARLING HÜBNER; OTONI MOREIRA GOMES. Insuficiência cardíaca congestiva: um enfoque semiológico. Centro Universitário de Belo Horizonte.2009
3. BRAUNWALD, Eugene; ZIPES, Douglas, P.; LIBBY, Peter (Coord.). Tratado de medicina cardiovascular. 6. ed. São Paulo: Roca, 2003.
4. GOMES, Otoni M; FARAJO, Marcílio. Cardiologia da Família. Belo Horizonte: Edicor, 2005.
5. LÓPEZ, Mario; LAURENTYS-MEDEIROS, José de Semiologia Médica: as bases do diagnóstico clínico. 5.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

6. BARRETTO et al., Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq-BrasCardiol. v. 79, (suplemento IV), 2002. Disponível em: <<http://www.publicacoes.cardiol.br/consenso/2002/7905/default.asp>> Acesso em: 08 setembro 2022
7. BELERENIAN, G.C., MUCHA, C.J., CAMACHO, A. A. Afecções Cardiovasculares em Pequenos Animais. 1. ed. São Paulo: Interbook, 2003. p. 146 – 151.
8. CARLTON, W. W., McGAVIN, M. D. Patologia veterinária especial de Thomson. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. p. 78 – 82
9. ETTINGER, S. J. Tratado de Medicina interna veterinária. 3. ed. Brasil: Manole, 1992. p. 1013 – 1083.
10. ORDEIRO CO, GREGORI F JR, GREGORI TEF, MURAKAMI AN, ABRÃO A. Resultados da operação reconstrutora da valva mitral em pacientes com idade inferior a 15 anos. RevBrasCirCardiovasc. 2004;19(2):115-9.
11. OYAMA MA. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. JournalofSmall Animal Practice. 2009;50(1):3-11.
12. TILLEY, L. P., SMITH JR, F. W. K. Consulta veterinária em 5 minutos. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 476 – 477.
13. THRUSFIELD, M. V., AITKEN, C. G. G., DARKE, P. G. G. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. J. Samil. Anim.Pract., v. 26, 1985. p. 709 – 717.
14. QUINN, P.J.; CARTER, M.E.; MARKEY, B.K.; CARTER, G.R. Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas. 1.ed. Porto Alegre: Artmed,2005.512p.
15. CAROLINE ANTONIOLI DE OLIVEIRA & ALDO FRANCISCO NETO. O uso de Pimobendan no tratamento da degeneração mixomatosa da válvula mitral: relato de caso. Graduanda de Medicina Veterinária da Universidade São Judas Tadeu. São Paulo – SP, Brasil.
16. BAZAN, C. T.; MONTEIRO, M. E.; BISSOLI, E. G. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca em cães. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v.8, n. 12, p. 1-5, jan. 2009.
17. MIZUNO, M.; YAMANO, S.; CHIMURA, S.; HIRAKAWA, A.; TAKUSAGAWA, Y.; SAWADA, T.; et al., Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. JournalofVeterinary Medical Science, p. 16-0069, 2016.
18. JADY FRANCIELE DA SILVA SANTOS. Insuficiência da válvula mitral. Cardiologia. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2017.
19. DRA BIANCA ELISA SUCHARSKI. Radiologia emdoenças do coração nos animais pequenos. Clínica Veterinária Vira-lata, 2016.

20. JUAN BLANCAS. Auscultação Cardíaca Em Cães. *Cardiologia Veterinária. FeroxTeleveteronária*, 2019
21. KAIQUE ALVES. Ecocardiograma em cães e gatos: Tudo que você precisa saber. *VetmétodosDiagnósticos,Exames*, 2017.
22. ORTON, E. C., HACKETT, T. B., MAMA, K., & BOON, J. A. (2005). Technique and outcome of mitral valve replacement in dogs. *Journalofthe American Veterinary Medical Association*, 226(9), 1508–1511.
23. ORTON, E. C., & MONNET, E. (1995). *Small animal thoracic surgery (Issue V740 ORTs)*. Wiley Online Library
24. BRIGHT, J. M. & MEARS, E. Chronic heart disease and its management. 1997. *Geriatrics*. Vol. 27, n.6. P. 1305-1329.
25. PARKER, H. G. & KILROY-GLYNN, P. Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter? 2012. *JournalofVeterinaryCardiology*. Vol.14, n.1. P. 19–29.
26. VONHOLDT, B. M., POLLINGER, J. P., LOHMUELLER, K. E., et al. 2010. Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature*. Vol. 464. P. 898–902.
27. BAKER, J., LIU, J. P., ROBERTSON, E. J., et al. 1993. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*. Vol. 75. P. 73–82.
28. WOODS, K. A., CAMACHO-HUBNER, C., SAVAGE, M. O., et al. 1996. Intra-uterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med*. Vol. 335. P. 1363–1367.
29. LINDBLAD-TOH, K., WADE, C. M., MIKKELSEN, T. S., et al. 2005. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*. Vol. 438. P. 803–819.
30. VALANDRO, M. A., PASCON, J. P. E., PEREIRA, D. T. P., & MISTIERI, M. L. A. (2017). Exercise training of dogs with myxomatous valvedisease.
31. TARNOW I, OLSEN LH, JENSEN MB, PEDERSEN KM, Determinants of weak femoral artery pulse in dogs with mitral valve prolapse. *ResearchVeterinaryScience*. (2004)
32. SISSON, S., GROSSMAN, J. D. *Anatomia dos animais domésticos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987, 1. v., p. 154 – 156.
33. JUNIOR, M.B.S. Abordagem cirúrgica para o tratamento da degeneração valvar mitral em cães.
34. JERICÓ, M.M; KOGIKA, M.M. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 1.ed. Editora Roca. Rio de Janeiro – RJ. V.1, no2, p.1054-1073, 1082-1098, 1162-1174, 2014.

