

## **Avaliação do Doppler transmitral como fator preditivo de congestão na doença mixomatosa valvar mitral em cães: estudo retrospectivo**

### **Assessment of transmitral Doppler as a predictor of congestion in myxomatous mitral valve disease in dogs: a retrospective study**

Ana Paula Maingué<sup>1</sup>, Mariana Podleskis<sup>2</sup>, Patrick Eugênio Luz<sup>1</sup>, Geovanna Santana Benedito<sup>1</sup>, Fábio Nelson Gava<sup>3</sup>

**Resumo:** A doença mixomatosa valvar mitral (DMVM) é responsável por cerca de 75% dos casos das doenças cardíacas observadas nos cães e o diagnóstico é realizado por meio da ecocardiografia. A utilização do método de Doppler pulsado no fluxo transmitral demonstrou produzir informações importantes em relação ao prognóstico dos pacientes acometidos, uma vez que o aumento do pico de velocidade de onda E foi associado à piora da regurgitação mitral. O presente estudo objetivou avaliar de forma retrospectiva os exames ecocardiográficos de cães portadores de DMVM atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, entre janeiro e junho de 2021, buscando a correlação entre o pico de velocidade de onda E mitral, a relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao) e o estágio da doença. Foram analisados noventa registros ecocardiográficos, classificando os pacientes de acordo com a classificação do ACVIM quanto ao estágio da doença (grupos B1, B2 e C). Os três grupos estudados apresentaram diferença significativa entre si com base nos valores da relação AE/Ao (B1:  $1,40 \pm 0,024$  vs B2:  $1,81 \pm 0,054$  vs C:  $2,26 \pm 0,104$ ) e observou-se correlação positiva entre a relação AE/Ao e velocidade da Onda E ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,52$ ). De acordo com os dados obtidos, pode-se concluir que o estudo Doppler transmitral é um exame complementar que pode auxiliar na no prognóstico e na conduta terapêutica do paciente com degeneração mixomatosa valvar mitral.

**Palavras-chave:** Ecocardiografia. Endocardiose. Insuficiência cardíaca. Fluxo mitral.

**Abstract:** Myxomatous mitral valve disease (MVMD) is responsible for almost 75% of heart diseases observed in dogs and the diagnosis is made through echocardiography. The use of the pulsed Doppler method in transmitral flow has been shown to produce important information regarding the prognosis of affected patients, since the increase in the peak of E-wave velocity was associated with worsening of mitral regurgitation. The present study aimed to retrospectively evaluate the echocardiographic examinations of

<sup>1</sup> Mestrando do programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Contato: ana.paula.maingue@uel.br, eluz.vet@uel.br, geovanna.santana@uel.br

<sup>2</sup> Graduanda da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Contato: mariana.podleskis@uel.br

<sup>3</sup> Professor do Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Contato: gava@uel.br

dogs with DMVM attended at the Veterinary Hospital of the Londrina State University, between January and June 2021, looking for the correlation between the mitral E wave velocity peak and the left atrium/aorta ratio (LA/ Ao) and the stage of the disease. Ninety echocardiographic records were analyzed, classifying the patients according to the ACVIM classification (groups B1, B2 and C). The three groups studied showed a significant difference between them based on the values of the AE/Ao ratio (B1:  $1.40 \pm 0.024$  vs B2:  $1.81 \pm 0.054$  vs C:  $2.26 \pm 0.104$ ) and a positive correlation was observed between the AE/Ao ratio and E-wave velocity ( $p < 0.0001$ ;  $r = 0.52$ ). According to the data obtained, it can be concluded that the transmitral Doppler study is a complementary exam that can help to obtain the prognosis of the patient with myxomatous mitral valve degeneration.

**Keywords:** Echocardiography. Endocardiosis. Heart failure. Mitral flow.

Recebimento: 29/06/2021

Aprovação: 22/07/2021

## INTRODUÇÃO

A doença mixomatosa valvar mitral (DMVM) é a cardiopatia mais comum em pequenos animais, sendo responsável por cerca de 75% dos casos das doenças cardíacas observadas nos cães. Com maior prevalência em cães idosos de pequeno porte, a afecção é caracterizada pela progressiva degeneração da valva mitral de forma isolada ou em associação à valva tricúspide. A valva degenerada compromete a coaptação dos folhetos causando regurgitação valvar que, posteriormente, promove sobrecarga de volume nas câmaras esquerdas, com hipertrofia excêntrica e mudanças na matriz extracelular (KEENE et al., 2019; PETRUS; GIMENES; MANTOVANI, 2020).

A sobrecarga de volume resulta em aumento nas pressões de enchimento das câmaras esquerdas que, por sua vez, promove elevação das pressões no interior das veias pulmonares e conseqüentemente inicia-se um quadro de congestão pulmonar (insuficiência cardíaca congestiva esquerda), sendo este quadro ainda uma incógnita de proporção desconhecida no desenvolvimento da doença, visto que muitos cães permanecem em um estado assintomático no decorrer de vários anos ou nunca desenvolvem quaisquer sinais até o fim de suas vidas. Na constatação de progressão da doença e do desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) o prognóstico torna-se mais

desfavorável. Com o agravamento da congestão pulmonar, há extravasamento de líquido dos vasos para o interstício e alvéolos pulmonares, resultando em edema pulmonar cardiogênico, condição clínica considerada emergência devido à possibilidade de evoluir ao óbito do paciente por conta de insuficiência respiratória aguda. Os principais sinais clínicos dos animais acometidos pela ICC proveniente de DMVM são: tosse, intolerância a exercícios, síncope, taquipneia, dispneia e mucosas cianóticas (SCHOBER et al., 2010; PETRUS; GIMENES; MANTOVANI, 2020).

O aumento das câmaras cardíacas pode ser avaliado por meio de ecocardiografia ou radiografia torácica. O diagnóstico da DMVM é realizado com a ecocardiografia, sendo este um método diagnóstico não invasivo de escolha, possibilitando identificar lesões precoces nas valvas, assim como averiguar o nível de gravidade da regurgitação e o consequente remodelamento cardíaco. Ademais, esse exame permite fornecer informações prognósticas, como aumento atrial e ventricular esquerdos (BORGARELLI et al., 2008).

O influxo mitral é composto por três fases: o enchimento ventricular inicial (Onda E: enchimento passivo, por diferença de pressão), a diástase e a contração atrial (Onda A: enchimento ativo). A utilização do método de Doppler pulsado no fluxo transmitral demonstrou produzir informações importantes em relação ao prognóstico dos pacientes acometidos, uma vez que o aumento do pico de velocidade de onda E foi associada à piora da regurgitação mitral, secundária ao aumento dos volumes regurgitantes e ao aumento das pressões no átrio esquerdo (BORGARELLI et al., 2008; SARGENT et al., 2015; MORGAN et al., 2020; VEZZOSI et al., 2020). Hezzell e seus colaboradores (2011) observaram que as taxas de mudança no diâmetro diastólico e sistólico ventricular esquerdo, velocidades de onda E e relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao) são maiores no período de um ano antes do óbito dos cães portadores de doença mixomatosa valvar mitral.

Sabendo-se dessas informações, o presente estudo teve como objetivo avaliar de forma retrospectiva os exames ecocardiográficos de cães portadores de DMVM atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina entre janeiro e junho de 2021, buscando a correlação entre o pico de

velocidade de onda E mitral, a relação AE/Ao e o estágio da doença, seguindo os critérios do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM).

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Realizou-se um estudo retrospectivo no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná. Foram analisados 119 registros ecocardiográficos, referentes aos pacientes atendidos no setor de cardiologia da referida Universidade entre o período de janeiro a junho de 2021. Os critérios de exclusão utilizados nesse estudo foram: cães com outra afecção cardiovascular (cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertensiva ou cardiopatias congênitas) e impossibilidade de mensuração do pico de onda E devido fusão de ondas E e A no fluxo transmitral (presente em pacientes com taquicardia ou arritmias). Após a aplicação destes critérios, 90 registros ecocardiográficos foram avaliados referentes a pacientes portadores de DMVM.

Foi utilizado o ecocardiógrafo DC-7 Mindray Bio-Medical Electronics Shenzhen, seguindo as recomendações do consenso sobre doença mixomatosa valvar mitral do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM) (KEENE et al., 2019). Para o cálculo da relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao), foram utilizadas imagens capturadas na janela paraesternal direita e obtenção da imagem da aorta e átrio esquerdo no modo bidimensional. Posteriormente, para o registro dos valores de velocidade de onda E (enchimento ventricular rápido) foi utilizada imagem apical quatro câmaras por meio do posicionamento do cursor do Doppler pulsado no fluxo transmitral.

Os dados coletados para o estudo foram pico de velocidade de onda E no fluxo transmitral em centímetros por segundo (cm/s) e relação AE/Ao em centímetros (cm). Em seguida, os pacientes foram alocados em grupos de acordo com a classificação do ACVIM quanto ao estágio da doença (grupos B1, B2 e C) (KEENE et al., 2019), a saber: B1: pacientes assintomáticos, portadores de DMVM sem dilatação de átrio esquerdo; B2: pacientes assintomáticos portadores de DMVM com dilatação de átrio esquerdo, C: pacientes sintomáticos.

Para a comparação entre os grupos (B1 vs B2 vs C), os dados foram submetidos ao teste de normalidade, análise de variância e posterior teste Tuckey,

considerando  $p < 0,05$  como significativo. Também foi realizada correlação de Spearman, considerando  $p < 0,05$  como significativo entre o pico de velocidade de onda E e a relação AE/Ao, incluindo todos os exames do estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença mixomatosa valvar mitral representa uma enfermidade comum na população geriátrica dos cães. A apresentação clínica mais comum destes pacientes é a presença de sopro cardíaco e muitos desses animais não apresentam sinais de insuficiência cardíaca no início da enfermidade (BORGARELLI et al., 2012). Após a análise dos prontuários e registros ecocardiográficos, e aplicação dos critérios de exclusão, cinquenta e três pacientes constituíram o Grupo B1 (sendo todos referentes ao primeiro exame ecocardiográfico), dezoito pacientes constituíram o grupo B2 (quinze referentes ao primeiro exame ecocardiográfico e três à ecocardiografia de acompanhamento) e dezenove pacientes constituíram o grupo C (sendo todos referentes à ecocardiografia de acompanhamento). Os pacientes B2 submetidos ao primeiro exame ecocardiográfico não estavam em tratamento para a doença no momento do exame, diferente dos demais pacientes (classe B2 e C) que estavam em acompanhamento. Todos os pacientes B2 e C estão, atualmente, em tratamento conforme o consenso do ACVIM sobre diagnóstico e terapêutica da DMVM (KEENE et al., 2019).

Os cães do presente estudo apresentaram peso médio de 9,6 kg e idade média de 11 anos, achados que vão de encontro com a literatura, sendo uma afecção prevalente em cães de pequeno porte e idosos (KEENE et al., 2019). Com relação as raças presentes no estudo, prevaleceram os sem raça definida ( $n=53$ ) e Poodles ( $n=10$ ). As demais raças encontradas foram Shih-tzu ( $n=5$ ), Pinscher ( $n=4$ ), Yorkshire Terrier ( $n=3$ ), Cocker Spaniel Inglês ( $n=2$ ), Fox Paulistinha ( $n=2$ ), Lhasa apso ( $n=1$ ), Pit bull ( $n=1$ ), Teckel ( $n=1$ ), West Highland White Terrier ( $n=1$ ), Bulldog Francês ( $n=1$ ), Cocker Americano ( $n=1$ ), Maltês ( $n=1$ ), Rottweiler ( $n=1$ ), Pointer Inglês ( $n=1$ ), Pastor Alemão ( $n=1$ ) e American Staffordshire Terrier ( $n=1$ ).

O átrio esquerdo é uma estrutura importante a ser avaliada no paciente com doença mixomatosa valvar mitral, tendo em vista que seu tamanho pode ser

utilizado para o estadiamento do paciente. O aumento do átrio esquerdo é uma resposta fisiológica à sobrecarga de volume presente nestes pacientes devido à regurgitação mitral, e consiste em um achado frequente em casos de insuficiência cardíaca congestiva. O método mais recomendado para avaliar o tamanho atrial é a mensuração linear do diâmetro do átrio esquerdo e sua relação com a raiz aórtica (relação AE/Ao), obtidas no exame ecocardiográfico por meio do corte paraesternal transversal direito no plano da base cardíaca. Esse foi o método utilizado nesse estudo, corroborando os achados por outros autores. Valores de relação AE/Ao maiores do que 1,6 são indicativos de aumento atrial esquerdo (BORGARELLI et al., 2008; CHETBOUL; TISSIER, 2012; PETRUS; GIMENES; MANTOVANI, 2020).

Os valores (média  $\pm$  erro padrão) dos parâmetros ecocardiográficos obtidos estão apresentados na Tabela 1. Com base nos valores da relação AE/Ao, os três grupos estudados apresentaram diferença significativa entre si. Esse achado vai de encontro com estudos anteriores que relataram o progressivo remodelamento cardíaco no átrio esquerdo, conforme a progressão da DMVM, o aumento do fluxo regurgitante mitral e, conseqüentemente, aumento nas pressões de enchimento das câmaras cardíacas esquerdas (KEENE et al., 2019; PETRUS; GIMENES; MANTOVANI, 2020).

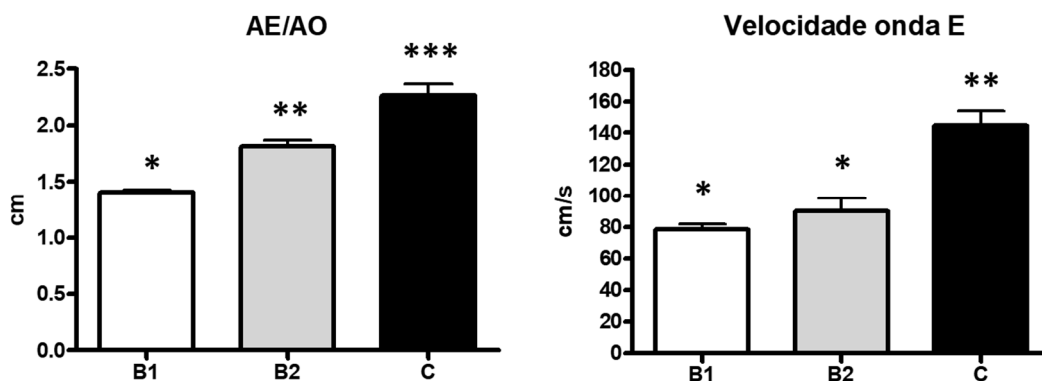
**Tabela 1.** Valores (média  $\pm$  erro padrão) de parâmetros ecocardiográficos obtidos a partir de análise retrospectiva de exames de cães portadores de doença mixomatosa valvar mitral (DMVM).

	B1	B2	C
AE/Ao (cm)	1,40 $\pm$ 0,024 a	1,81 $\pm$ 0,054 b	2,26 $\pm$ 0,104 c
Velocidade de onda E (cm/s)	78,54 $\pm$ 3,458 a	89,95 $\pm$ 8,270 a	144,6 $\pm$ 9,537 b

AE/Ao: relação átrio esquerdo/Aorta; B1: DMVM sem remodelamento; B2: DMVM com remodelamento; C= DMVM sintomáticos. Letras diferentes na mesma linha indicam diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

Os três grupos analisados apresentaram diferença significativa entre si em relação aos valores de relação AE/Ao, enquanto na análise das velocidades de onda E, os grupos B1 e B2 diferiram do grupo C (Figura 1).

**Figura 1.** Representação gráfica dos parâmetros ecocardiográficos em cada grupo avaliado.



Número diferente de \* demonstra diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

O perfil normal do fluxo transmitral, avaliado por meio do Doppler é caracterizado pela presença de onda E e pela onda A tardia (relacionada à contração atrial). O perfil do fluxo mitral reflete a função diastólica do paciente (relaxamento e complacência cardíaca), bem como a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (SCHOBBER et al., 2008; SCHOBBER et al., 2010; CHETBOUL; TISSIER, 2012). A velocidade do fluxo mitral é determinada de forma complexa por diversos fatores como a pressão atrial esquerda, relaxamento, pressão sistólica do ventrículo esquerdo, frequência cardíaca e função atrial. O padrão de enchimento do ventrículo esquerdo, determinado pelo Doppler no fluxo transmitral, é utilizado para avaliar de forma não invasiva a função diastólica do ventrículo esquerdo. Nos estágios finais da DMVM, o paciente apresenta disfunção diastólica com padrão restritivo, padrão este caracterizado pelo acentuado aumento nas pressões de enchimento ventricular esquerdo (MYRENG; SMISETH, 1990; OHNO; CHENG; LITTLE, 1994; SCHOBBER et al., 2010). Segundo Borgarelli e seus colaboradores (2012), o aumento moderado do átrio esquerdo é um forte fator preditivo de morte por

causas cardíacas, e a presença de tosse e aumento da velocidade de onda E estão associados a maiores riscos de insuficiência cardíaca congestiva.

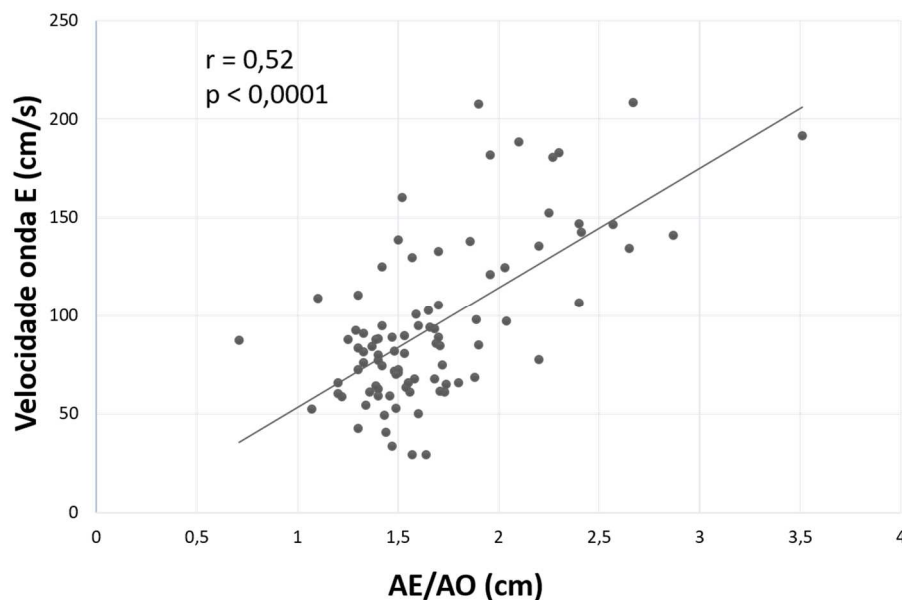
No presente estudo, foi possível observar correlação positiva entre a relação AE/Ao e velocidade da Onda E (Figura 2). Esse achado corrobora estudos previamente publicados, que associaram o aumento da velocidade de onda E com maiores velocidades de regurgitação mitral, sobrecarga atrial esquerda e, conseqüentemente, maior remodelamento cardíaco (SCHOBER et al., 2010).

Bagardi e seus colaboradores (2021) registraram uma correlação negativa entre a velocidade de onda E e o tempo médio de sobrevivência dos pacientes portadores de DMVM, bem como a associação significativa com maiores riscos de óbito por causas cardíacas. Nosso estudo evidenciou a relação entre a gravidade da doença (estágio C) e o aumento da velocidade de onda E. Pacientes classe C apresentam não somente o remodelamento cardíaco (relação AE/Ao > 1,6) como também o histórico de insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE). O quadro de ICCE é responsável pela maior parte dos óbitos de cães portadores de DMVM e estão presentes em pacientes que apresentam uma marcante sobrecarga atrial esquerda. Ainda, com o teste de correlação positivo significativo, foi possível demonstrar que as velocidades de onda E são maiores em cães com relação AE/Ao elevada, como pode ser visto no gráfico de dispersão (Figura 2).

Morgan e seus colaboradores (2020) observaram que cães portadores de insuficiência cardíaca congestiva apresentaram aumento no pico de velocidade de onda E e relação E/A. O mesmo estudo identificou uma velocidade de pico de onda E maior que 153 cm/s com 57% de sensibilidade e 86% de especificidade como preditor de ICC.



**Figura 2.** Gráfico de dispersão demonstrando a correlação existente entre a relação átrio esquerdo/Aorta com a velocidade da onda E (parâmetros ecocardiográficos obtidos a partir de análise retrospectiva de exames de cães portadores de degeneração mixomatosa valvar mitral).



$r$  = coeficiente de correlação.

Hezzel e seus colaboradores (2012) relataram a importância do cálculo da variação percentual mensal da relação AE/Ao e da velocidade da regurgitação mitral para auxiliar na previsão de morte por doença cardíaca. Eles observaram que cães com taxas de mudança de relação AE/Ao  $> 2,0\%$  por mês eram mais prováveis de pertencer ao grupo de morte por causas cardíacas. Devido ao tempo curto e ao aspecto retrospectivo do nosso estudo, não foi possível o acompanhamento periódico dos pacientes para avaliação da evolução do quadro. Outra limitação foi a impossibilidade da realização do exame ecocardiográfico por apenas um ecocardiografista, uma vez que foi um estudo retrospectivo, mas todos os ecocardiografistas eram experientes, com treinamento prévio. Além disso, o estudo contou com a participação de cães de diversas raças, inclusive sem raça definida. A realização deste estudo padronizado em raças predispostas (Cavalier King Charles Spaniel, Yorkshire Terrier, Poodle) seria interessante, visto que a DMVM difere em graus de acometimento nas diferentes raças.

Apesar das limitações, os achados aqui presentes demonstram a importância da interpretação básica do exame ecocardiográfico, tendo em vista que as medidas elaboradas no presente estudo estão presentes em todos os ecocardiogramas realizados na rotina da cardiologia. Sendo, portanto, medidas simples com alto valor prognóstico, possibilitando ao cardiologista ajustar as doses e frequências dos diuréticos para evitar a progressão da doença para o quadro de insuficiência cardíaca congestiva.

## **CONCLUSÃO**

De acordo com os dados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a ecocardiografia Doppler é um exame complementar que pode auxiliar na obtenção do prognóstico do paciente com doença mixomatosa valvar mitral, atentando-se ao pico de velocidade da onda E do fluxo transmitral. Foi encontrada correlação significativa positiva entre a relação átrio esquerdo/aorta e a velocidade da onda E, devido ao aumento da sobrecarga atrial esquerda e consequente aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo. Portanto, clínicos veterinários e ecocardiografistas devem se atentar ao uso do Doppler transmitral em cães com DMVM e sempre interpretar seus valores associando aos estágios da doença e ao remodelamento cardíaco do paciente, a fim de auxiliar no prognóstico e conduta terapêutica do mesmo.

**Conflito de Interesse:** Os autores não possuem conflito de interesse a divulgar.

**Agradecimentos:** Agradecemos ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e à Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da UEL; Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão das bolsas de mestrado dos alunos envolvidos; agradecemos ao Hospital Veterinário da UEL, residentes e plantonistas por referirem os pacientes para o Serviço de Cardiologia Veterinária da Universidade Estadual de Londrina.

## REFERÊNCIAS

BAGARDI, M.; LOCATELLI, C.; ZANABONI, A.; GALIZZI, A.; MALCHIODI, D.; BRAMBILLA, P. G.; Multiple retrospective analysis of survival and evaluation of cardiac death predictors in a population of dogs affected by degenerative mitral valve disease in ACVIM class C treated with different therapeutic protocols. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 24, n. 1, p. 2020.

BARON TOALDO, M.; ROMITO, G.; GUGLIELMINI, C.; DIANA, A.; PELLE, N. G.; CONTIERO, B.; CIPONE, M.; Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 3. 2018.

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R. A.; 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. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 1, 2008.

BORGARELLI, M.; CROSARA, S.; LAMB, K.; SAVARINO, P.; LA ROSA, G.; TARDUCCI, A.; HAGGSTROM, J.; Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 1, 2012.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n.1, 2012.

CHOONG, C. Y.; ABASCAL, V. M.; THOMAS, J. D.; GUERRERO, J. L.; MCGLEW, S.; WEYMAN, A. E.; Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. **Circulation**, v. 78, n. 3, 1988.

FRAGATA, J.; AREIAS, J. C.; Effects of gradual volume loading on left ventricular diastolic function in dogs: implications for the optimisation of cardiac output. **Heart**, v. 75, n. 4, 1996.

HEZZELL, M. J., BOSWOOD, A., MOONARMART, W., ELLIOTT, J.; Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, 2012.

KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. D.; FOX, P. R.; HÄGGSTRÖM, J.; FUENTES, V. L.; OYAMA, M. A.; RUSH, J. E.; STEPIEN, R.; UECHI, M.; ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n.3, 2019.

MORGAN, K. R. S.; MONTEITH, G.; RAHEB, S.; COLPITTS, M.; FONFARA, S. Echocardiographic parameters for the assessment of congestive heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease and moderate to severe mitral regurgitation. **The Veterinary Journal**, v. 263, 2020.

MYRENG, Y.; SMISETH, O. A.; Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. **Circulation**, v. 81, n. 1, 1990.

OHNO, M.; CHENG, C. P.; LITTLE, W. C.; Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. **Circulation**, v. 89, n. 5, 1994.

PETRUS, L. C.; GIMENES, A. M.; MONTOVANI, M. M. Degeneração mixomatosa valvar. In: LARSSON, M. H. M. A. (Orgs). **Tratado de cardiologia de cães e gatos**. São Caetano do Sul: Interbook, 2020, p. 155-167.

SARGENT, J.; MUZZI, R.; MUKHERJEE, R.; SOMARATHNE, S.; SCHRANZ, K.; STEPHENSON, H.; CONNOLLY, D.; BRODBELT, D.; FUENTES, V. L.; Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 1, 2015.

SCHOBER, K. E.; FUENTES, V. L.; Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 9, 2001.

SCHOBER, K. E.; BONAGURA, J. D.; SCANSEN, B. A.; STERN, J. A.; PONZIO, N. M.; Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 8, 2008.

SCHOBER, K. E.; HART, T. M.; STERN, J. A.; LI, X.; SAMII, V. F.; ZEKAS, L. J.; SCANSEN B. A.; BONAGURA, J. D.; Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, 2010.

EZZOSI, T.; GROSSO, G.; TOGNETTI, R.; MEUCCI, V.; PATATA, V.; MARCHESOTTI, F.; DOMENECH, O. The Mitral Insufficiency Echocardiographic score: A severity classification of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 3, 2021.