

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE CÃES COM DOENÇA VALVAR
MITRAL, ESTÁGIOS B2 E C, SUPLEMENTADOS COM ÁCIDOS GRAXOS
ÔMEGA 3**

**CLINICAL AND LABORATORIAL ASPECTS OF DOGS WITH MITRAL VALVE
DISEASE, STAGES B2 AND C, SUPPLEMENTED WITH OMEGA 3 FATTY ACIDS**

RESUMO

A doença valvar mitral (DVM) é caracterizada clinicamente em sopro sistólico, assim a avaliação clínica é uma ferramenta que auxilia no diagnóstico e no acompanhamento da evolução da doença. Além dela, os exames laboratoriais são importantes, pois ocorre em maior frequência em cães idosos, nos quais podem estar presentes comorbidades. A suplementação com ômega 3 (ω -3) tem sido associada a melhora de fatores cardiovasculares, bem como à redução de mediadores inflamatórios e a manutenção do apetite e condição corporal. O objetivo do estudo foi avaliar a influência da suplementação com ω -3 em cães portadores de DVM, classes B2 e C, na evolução da doença e nos parâmetros clínicos e laboratoriais. Para tanto, 29 cães foram selecionados e acompanhados a cada três meses durante um ano. Houve aumento nos níveis séricos de IL-1 β , IL-6, TNF- α e proteína C-reativa, em maior amplitude no grupo controle, evidenciando o caráter inflamatório da doença. A suplementação manteve os cães nos escores de condição corporal desejados para cardiopatas e evitou a progressão da perda de massa magra. A evolução dentro dos estágios da doença foi menor no grupo tratado com ω -3, mantendo-os em estágios mais brandos da doença. Os parâmetros hematológicos, bioquímicos e dosagem de eletrólitos não foram alterados. Conclui-se que a suplementação com ω -3 é importante para a manutenção da condição corporal e a permanência dos cães em estágios mais brandos da doença, tornando-se benéfica, em associação com o tratamento farmacológico, para o controle da DVM.

Palavras-chave: óleo de peixe, escore de condição corporal, escore de condição muscular, degeneração valvar, canino.

ABSTRACT

The mitral valve disease (MVD) is clinically characterized by systolic heart murmur, that is why clinical evaluation is a tool that helps in the diagnosis and monitoring of disease progression. Besides clinical evaluation, laboratorial tests are important, since MVD occurs more frequently in old dogs, in which there might be comorbidities. The supplementation with omega 3 (ω -3) has been associated with the improvement of

cardiovascular factors and also to the reduction of inflammatory mediators and the maintenance of appetite and body condition. The aim of this study was to evaluate the influence of the supplementation with ω -3 in dogs with MVD, stage B2 and C, in the progression of the disease and in the clinical and laboratorial parameters. Thus, 29 dogs were chosen and monitored quarterly during 12 months. There was an increase in the serum IL-1 β , IL-6, TNF- α and C-reactive protein levels, mostly in the control group, pointing the inflammatory feature of the disease. The supplementation kept dogs in the desired body condition for cardiopaths and avoided the progression of loss of lean mass. The progression of the stages of the disease was less in the group treated with ω -3, maintaining these dogs in mild stages of the disease and with less chance of decompensating. The hematological and biochemical parameters and electrolytes dosage were not altered. The conclusion is that the supplementation with ω -3 is important to the maintenance of body condition and the permanence of dogs in mild stages of the disease, becoming benefic for MVD control.

Key words: fish oil, body condition score, muscle condition score, valve degeneration, canine.

1. INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral (DVM) é a doença cardiovascular mais importante na clínica de pequenos animais. Consiste em um processo degenerativo que gera uma regurgitação valvar, clinicamente caracterizada por sopro sistólico à auscultação cardíaca (ATKINS & HAGGSTROM, 2012). Assim, a avaliação clínica é uma ferramenta importante no diagnóstico da doença (CAMACHO & MUCHA, 2014). Além da avaliação clínica e de exames específicos do sistema cardiovascular (BORGARELLI & HAGGSTROM, 2010), o acompanhamento laboratorial é importante, uma vez que se trata de pacientes geriátricos e, nesta fase, podem ser observadas que acompanham o processo de envelhecimento (PATI et al., 2015).

Com o avançar da doença os cães podem desenvolver caquexia cardíaca, um processo multifatorial relacionado à elevação de citocinas inflamatórias. Assim, além da terapia farmacológica, os fatores dietéticos são importantes no manejo destes pacientes (FREEMAN, 1998; DEVI & JANI, 2009). A suplementação com ácidos graxos ômega 3 (ω -3) tem mostrado benefícios, pois após sua metabolização gera

mediadores com atividade anti-inflamatória (CASA NOVA & MEDEIROS, 2011). Sabe-se que no desenvolvimento da ICC e da caquexia cardíaca são produzidas citocinas inflamatórias, deste modo, a suplementação com ω -3 pode atuar na modulação da produção dessas substâncias, auxiliando na manutenção da condição corporal e da doença (FREEMAN, 2010). O objetivo do estudo foi avaliar qual a influência da suplementação com ω -3 na evolução da doença, na concentração de marcadores inflamatórios e nos parâmetros clínicos e laboratoriais de cães portadores de DVM.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram atendidos pelo Setor de Cardiologia do Hospital Veterinário da UFG, 1058 cães durante os anos de 2015 e 2016. Destes, 326 foram diagnosticados com DVM. Os critérios de inclusão no estudo foram presença de sopro sistólico na válvula mitral, ou em ambas válvulas atrioventriculares; radiografia com evidência de remodelamento cardíaco (VHS > 10,5 vértebras); e presença de regurgitação e espessamento de folhetos valvares e relação AE/Ao maior que 1,6 no exame ecodopplercardiográfico. Foram excluídos os cães previamente suplementados com ω -3 e os com outras doenças sistêmicas. Assim, 29 cães foram recrutados, sendo as raças mais presentes os Poodles (41,4%), Pinschers (20,6%) e os sem raça definida (17,2%).

Os cães foram distribuídos em maneira aleatório e duplo-cega em dois grupos e posteriormente classificados e tratados segundo ATKINS et al. (2009) em estágio B2 e estágio C. No grupo ω -3 foram incluídos 16 cães, com média de 11,81 anos, 37,5% fêmeas e 62,5% machos. Após o estadiamento, oito animais foram classificados no estágio B2 e oito no estágio C. O grupo controle foi formado por 13 cães, com 12,15 anos em média, sendo 46,15% fêmeas e 53,85% machos. Neste grupo oito animais foram classificados no estágio B2 e seis no estágio C. As raças mais prevalentes

foram os Poodles, os sem raça definida e Pinschers. O grupo ω -3 recebeu alimento seco específico para cães cardiopatas suplementado com ω -3 em sua composição (4000mg/kg de EPA e 3000mg/kg de DHA) e o grupo controle recebeu o mesmo alimento sem a suplementação com ω -3.

O estudo foi prospectivo. As avaliações clínicas, hematológicas, bioquímicas séricas e eletrólitos foram realizadas na primeira visita (T0), e com três (T3), seis (T6), nove (T9) e doze (T12) meses após o início do tratamento. As dosagens dos marcadores inflamatórios foram realizadas no T0, T3 e T9. Os tutores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e toda a metodologia foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFG (094/14).

Foram avaliadas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), frequência de pulso (FP), temperatura ($^{\circ}$ C), hidratação, coloração das mucosas e tempo de preenchimento capilar (TPC). A auscultação cardíaca foi realizada nos focos de auscultação mitral, pulmonar, aórtico e tricúspide, identificando-se o grau do sopro. A auscultação pulmonar abrangeu toda a região torácica, avaliando-se a presença de ruídos adventícios. A condição corporal foi medida por meio da inspeção visual e palpação, classificando o animal segundo o ECC (em uma escala de um a nove) e ECM (em normal, leve, moderada e grave) segundo BALDWIN et al. (2010).

As amostras de sangue foram coletadas por venopunção jugular, após jejum alimentar de 12 horas. A determinação do volume globular foi feita em microcentrífuga e as contagens globais de hemácias, plaquetas e leucócitos e as dosagens da hemoglobina foram realizadas por meio com equipamento automático ABC 7 Vet (Animal Blood Counter[®]). As contagens diferenciais dos leucócitos foram realizadas em esfregaços de sangue corados por corante de rotina. As dosagens séricas das enzimas alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), perfil lipídico

(colesterol total, triglicérides, HDL e LDL) e determinação das concentrações de ureia e creatinina foram realizadas por meio de método cinético ou colorimétrico (Biotécnica®; Doles®) em equipamento de bioquímica automática (Wiener Lab® modelo CM 250). A análise dos eletrólitos potássio, sódio e cloro foram feitas por meio do aparelho de gasometria (Roche® modelo Cobas b 121).

As dosagens dos mediadores inflamatórios foram feitas por ensaio imunoenzimático (ELISA) e a leitura foi realizada na Leitora Stat Fax modelo 2100 (Awareness Technology) em programa MultiCalc. Para análise da interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi utilizado o kit *Multiplex Canine Cytokine Magnetic Bead Panel* CYTOMAG-90K-02 (Millipore – St Charles- Missouri – Estados Unidos). As dosagens de proteína C reativa (PCR) foram realizadas utilizando-se o kit ECA0006-PCR canino (Wuhan Fine Biological Technologic Co – China) e as dosagens de interleucina 1 β (IL-1 β) foram feitas utilizando-se o kit E-ELC-IL1B canino (RayBiotech /Norcross – Estados Unidos).

A análise estatística das variáveis qualitativas foram realizadas utilizando o teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado de Pearson. As variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney (diferenças entre tratamentos) e o teste de Kruskal-Wallis (diferenças entre tempos). Adotou-se nível de significância de 0,05.

3. RESULTADOS

Durante a realização do estudo houveram óbitos e desistência. No grupo controle dois cães morreram após o T0, um após o T3 3 dois após o T9. Neste grupo um tutor desistiu de seguir no estudo. No grupo ω -3 seis cães morreram após o T0, dois após o T3 e um cão após o T9. Ao final do estudo ambos os grupos tinham sete cães.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos e dentro dos tempos para os parâmetros clínicos FC, FR, FP, temperatura, hidratação e TPC. Houve predominância de mucosas normocoradas no grupo controle (82,5%) e no grupo ω -3 (94,16%). Todos os cães de ambos os grupos apresentaram à auscultação cardíaca bulhas rítmicas e normofonéticas com presença de sopro sistólico, à exceção de um cão do grupo controle que passou a apresentar bulhas arrítmicas após o T6. Considerando a evolução do sopro no foco mitral, apenas pacientes do grupo controle chegaram à última avaliação apresentando frêmito (sopros grau 5/6 e 6/6) (Figura 1).

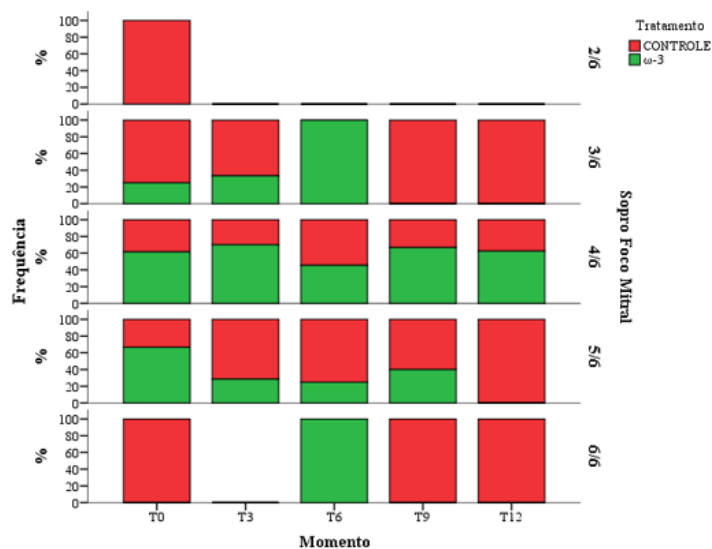


FIGURA 1. Representação gráfica dos graus de sopro auscultados no foco mitral de cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde) ao longo de 12 meses. À direita grau de sopro no foco mitral e à esquerda frequência de ocorrência.

A auscultação pulmonar não diferiu entre os tratamentos. No T0 os cães do grupo controle não apresentavam alterações à auscultação pulmonar. Ao contrário do grupo ω -3, que possuía cães apresentando crepitações (13,3%). Entretanto, no tempo T12, todos os cães do grupo ω -3 apresentavam auscultação pulmonar normal, enquanto que no grupo controle 14,3% apresentaram crepitações.

Avaliando-se o ECC, os cães do grupo controle apresentaram predominância dos escores 3/9-4/9 e 7/9-8/9, enquanto os do grupo ω -3 apresentaram predominantemente escores 5/9-7/9. Considerando o ECM, observou-se predominância de ECM normal e leve perda de massa magra em ambos os grupos. Apenas os cães do grupo controle evoluíram para perda moderada de massa magra (Figura 2).

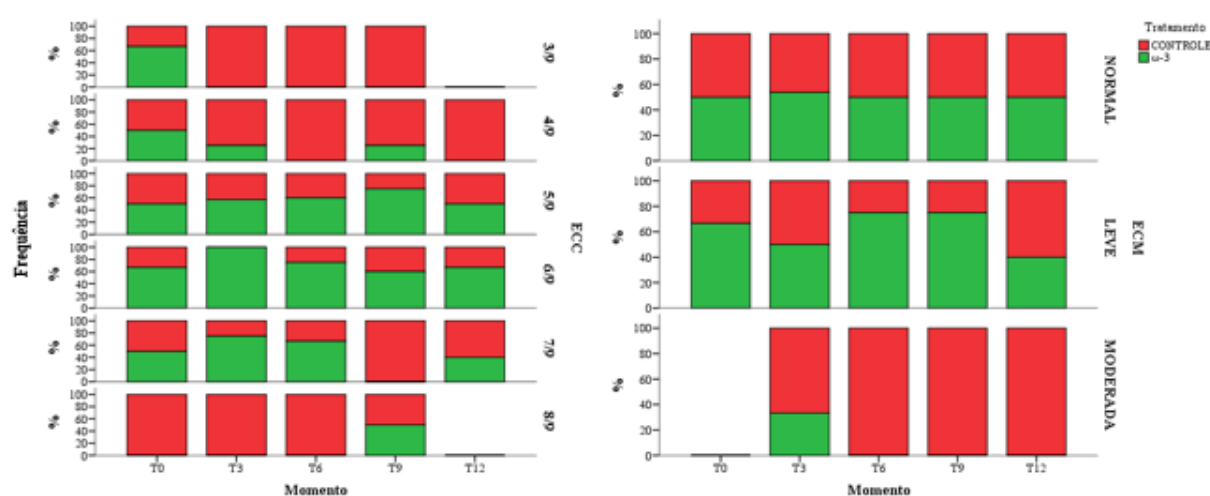


FIGURA 2. Representação gráfica dos escores de condição corporal (ECC) e de condição muscular (ECM) apresentados pelos cães do grupo controle (vermelho) e ω -3 (verde) ao longo de 12 meses.

A Figura 4 apresenta a evolução dos estágios da ICC ao longo do tempo. O grupo controle apresentou maior porcentagem de animais que evoluíram do estágio B2 para estágio C (40%), assim como do estágio B2 para o óbito (20%). O grupo ω -3 apresentou maior porcentagem de evolução entre o estágio C e óbito (30%) e maior manutenção em estágio B2 (40%).

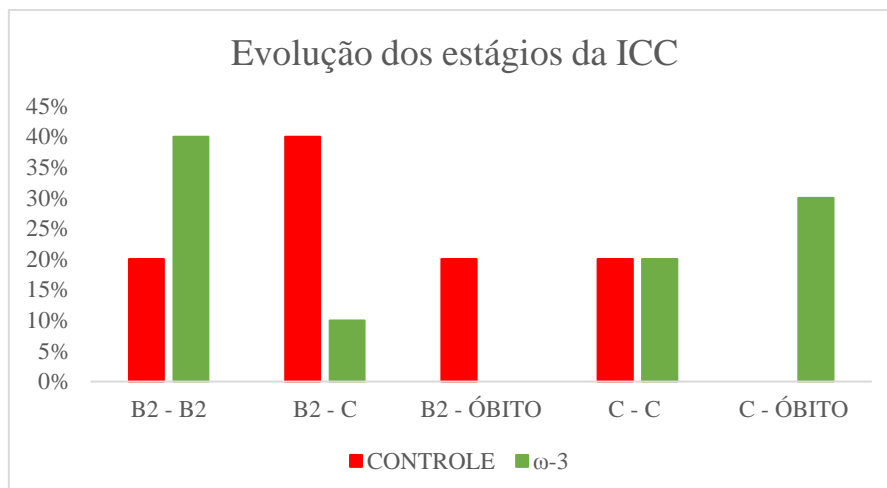


FIGURA 4. Evolução do estadiamento da doença baseado na classificação proposta por ATKINS et al. (2009) de cães do grupo controle e submetidos a suplementação dietética com ω -3 ao longo de um período de 12 meses.

Na avaliação hematológica foram observadas diferenças significativas para as hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM e monócitos. As dosagens bioquímicas de ALT, ureia, creatinina, colesterol total, triglicérides, colesterol HDL e colesterol LDL e cloreto não diferiram estatisticamente. Para a fosfatase alcalina foram observadas diferenças entre tratamentos no T3. As concentrações de sódio e potássio foram inferiores no grupo ω -3. As médias de cloreto foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, todos os valores obtidos nestas análises estavam dentro dos intervalos normais para cães.

Considerando a análise dos marcadores inflamatórios, para a IL-1 β foram encontradas diferenças entre os tempos dentro do grupo controle e na interação tempo/tratamento. Nos dois grupos as concentrações se elevaram. Para os demais marcadores não foram encontradas diferenças significativas, embora tenha-se notado uma tendência a elevações nos níveis de IL-6 e TNF- α no grupo controle (Tabela 1).

TABELA 1. Dosagens de marcados inflamatórios de cães portadores de doença valvar mitral submetidos a suplementação dietética com ômega-3.

Variáveis	Tempo s	Tratamentos			p*	p**
		n	Controle	N		

IL-1β (ng/mL)	T0	13	26,75	\pm	23,44	16	63,05	\pm	77,22	0,143	0,028
	T3	10	31,66	\pm	26,76	10	48,68	\pm	38,25	0,105	
	T9	9	81,96	\pm	68,51	8	105,88	\pm	52,23	0,328	
	p***				0,013					0,110	
IL-6 (pg/mL)	T0	13	9,19	\pm	7,89	16	23,30	\pm	54,47	0,631	0,402
	T3	10	9,56	\pm	11,22	10	46,98	\pm	126,20	0,684	
	T9	9	297,01	\pm	816,51	8	6,23	\pm	2,22	0,529	
	p***				0,927					0,726	
TNF-α (pg/mL)	T0	13	9,38	\pm	6,68	16	30,99	\pm	77,06	0,579	0,410
	T3	10	10,09	\pm	9,49	10	51,65	\pm	142,49	0,684	
	T9	9	196,23	\pm	506,29	8	5,13	\pm	1,09	0,776	
	p***				0,872					0,940	
PCR (ng/mL)	T0	13	36,78	\pm	11,72	16	28,70	\pm	9,21	0,075	0,311
	T3	10	28,24	\pm	15,32	10	40,00	\pm	22,93	0,353	
	T9	9	42,65	\pm	16,85	8	35,83	\pm	20,94	0,181	
	p***				0,105					0,701	

p*: diferença estatística entre tratamentos; p**: diferença estatística entre os tempos; p***: diferença estatística na interação tratamentos/tempos. Teste de Kruskal-Wallis, adotando-se nível de significância de 5%.

4. DISCUSSÃO

Os parâmetros clínicos FC, FP, FR e temperatura foram semelhantes entre os grupos, todos os valores obtidos foram normais (FEITOSA, 2014). Da mesma forma, hidratação e TPC foram semelhantes, ocorrendo em baixa frequência mucosas cianóticas. A avaliação da hidratação e TPC, associados à coloração de mucosas são de grande importância dentro da avaliação clínica de pacientes cardiopatas, pois são parâmetros que permitem estimar a perfusão periférica (WARE, 2015). Assim, acredita-se que os cães neste estudo apresentavam boa perfusão periférica.

Todos os cães incluídos no estudo tinham sopro sistólico de regurgitação. A presença de sopro compreende uma característica clínica da DVM (FOX, 2012). Foi possível notar que os cães do grupo controle evoluíram mais no grau do sopro ao longo do tempo, sendo os únicos a apresentar frêmito ao final do estudo. A intensidade do sopro audível na válvula mitral está diretamente relacionada à severidade da doença. Assim, sopros classificados em graus 5/6 e 6/6 estão associados a doença severa (KITTLESON, 2003). Neste contexto, os cães do grupo controle, apresentaram um maior acometimento valvar e doença mais severa.

Observou-se o surgimento de alterações na auscultação pulmonar no grupo controle com o passar do tempo, ao contrário do que ocorreu no grupo tratado com ω -3. A presença de ruídos respiratórios adventícios, associado a taquipneia ou dispneia caracterizam um grau avançado de doença, pois são indicativos da presença de edema pulmonar (GUGLIELMINI, 2003). A utilização de alimentos específicos para cardiopatas suplementados com ω -3 tem sido associado a um melhor controle na sobrecarga de volume gerada pela cardiopatia, auxiliando assim no controle da ICC (KROLL et al., 2010), assim como observado nos pacientes do grupo ω -3.

Uma maior porcentagem de cães do grupo controle apresentaram-se caquéticos (3/9 e 4/9) ou obesos (8/9). Os ECC muito baixos são associados a um pior prognóstico (FREEMAN et al., 2011). Por outro lado, a obesidade, pode promover efeitos deletérios como redução no débito cardíaco, alterações na pressão arterial e na função pulmonar (SLUP et al., 2008). Para os cães cardiopatas é desejável a manutenção do ECC entre 5/9-7/9, devido a predisposição ao desenvolvimento de caquexia cardíaca (FREEMAN, 2017), assim como observado no grupo ω -3.

Os cães do grupo controle evoluíram dentro dos ECM, avançando para perda moderada de massa muscular, o que não ocorreu no grupo ω -3. A avaliação da condição corporal é importante nos pacientes cardiopatas, uma vez que, a presença da DVM associada a ICC alteram uma série de mediadores inflamatórios que diminuem a capacidade do organismo de fazer adaptações metabólicas (FREEMAN, 1998; MICHAUD et al., 2013). Desse modo, o organismo passa a utilizar os aminoácidos como fonte de energia, ocorrendo o catabolismo dos músculos, que resulta na perda de massa magra e no desenvolvimento de caquexia cardíaca (FREEMAN, 2012). A suplementação com ω -3 tem sido relacionada com a

manutenção da condição corporal de cães cardiopatas, por meio da manutenção do apetite e da redução de mediadores inflamatórios (FREEMAN & RUSH, 2012).

Os parâmetros hematológicos, bioquímicos e dosagens de eletrólitos apresentaram valores normais relatados para a espécie canina (KANEKO et al., 2008; WEISS et al., 2010), não sendo alterados pela suplementação com ω -3. Em pacientes geriátricos podem ser observadas alterações nos exames hematológicos como reduções de número de hemácias, hemoglobina e hematócrito, entretanto, estas alterações não foram encontradas no presente estudo (PATI et al., 2015). Os resultados se assemelham aos obtidos em estudo com pacientes idosos (WILLEMS et al., 2017). A suplementação com ω -3 reduziu os níveis de colesterol em cães saudáveis (ARAÚJO et al., 2012), entretanto, este efeito não foi observado no presente estudo.

No grupo controle foi observado em proporções diferentes, um aumento gradativo dos níveis de IL-1 β , IL-6, TNF- α e PCR, assim como para a IL-1 β e PCR no grupo ω -3. Os resultados aqui apresentados evidenciam um aumento gradual nos níveis dos mediadores inflamatórios, confirmando que no desenvolvimento da cardiopatia e da ICC é induzido um efeito inflamatório. São relatados em estudos realizados com cães cardiopatas o aumento da expressão de genes de IL-1 β (KICZAK et al., 2008; FONFARA et al., 2012) e elevações nos níveis de PCR (CUNNINGHAM et al. 2012; REIMMAN et al., 2016), associando mais uma vez, a inflamação ao desenvolvimento de ICC. As concentrações de IL-1 β também se elevaram no estudo conduzido por CAMACHO et al. (2017), entretanto, foram superiores às do presente estudo.

Observou-se uma tendência de aumento nos níveis de IL-6 e TNF- α no grupo controle, o que não ocorreu no grupo ω -3. O aumento nos níveis destes mediadores é diretamente correlacionado à gravidade de diversas doenças, independentemente de sua etiologia (BATTISTONI et al., 2012). As concentrações encontradas nos cães ω -

3 foram semelhantes às obtidas em cães portadores da doença em estudo (CAMACHO et al., 2017). A suplementação com óleo de peixe (rico em ω -3) em cães saudáveis reduziu os níveis de IL-1 e IL-6 (LEBLANK et al., 2008). Em cães com cardiomiopatia dilatada sua utilização também foi benéfica, associada a diminuição de IL-1 e TNF- α (PORSANI et al., 2015). As pesquisas com humanos também mostram que a suplementação com ω -3 inibe a produção de TNF- α e induzem a redução nos níveis de outras citocinas inflamatórias (COLUSSI et al., 2014).

Avaliando a progressão dos cães dentro da classificação da DVM foi possível observar uma maior porcentagem de cães do grupo controle que evoluíram de assintomáticos para a ICC e para o óbito. Em contrapartida, nos cães do grupo ω -3 grande parte permaneceu assintomático durante todo o período de avaliação, e os que morreram já haviam desenvolvido ICC quando foram incluídos no estudo. Os pacientes incluídos no estágio C, já passaram por pelo menos um episódio de ICC, e estão, portanto, em uma fase mais avançada da doença, apresentando pior prognóstico e menor sobrevida (ATKINS et al., 2009; BORGARELLI et al., 2012).

5. CONCLUSÕES

A suplementação com ácidos graxos ω -3 não altera os parâmetros laboratoriais e clínicos e mantém os pacientes em ECC e ECM mais satisfatórios, prevenindo-os da caquexia cardíaca. Também auxilia na permanência dos cães em estágios mais brandos da doença. A elevação das concentrações dos mediadores inflamatórios confirma o caráter inflamatório da doença valvar. Conclui-se que a suplementação com ω -3 tende a ser uma medida terapêutica benéfica que, combinada ao tratamento farmacológico, pode auxiliar no controle da DVM

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, M. M. G.; SANTOS, T. H. Y.; LOURENÇO, M. L. G.; TAKAHIRA, R. K.; MACHADO, L. H. A.; CARVALHO, L. R. Avaliação de colesterol e triglicerídeos séricos em cães saudáveis suplementados com ômega n-3. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, n.64, v.6, p.1491-1496, 2012.
- ATKINS, C, BONAGURA, J, ETTINGER, S, FOX, P, GORDON, S, HAGGSTROM, J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.23, p.1142-1150, 2009.
- ATKINS, C. E.; HAGGSTROM, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, n.14, p.165-184, 2012.
- BALDWIN, K.; BARTGES, J.; BUFFINGTON, T.; FREEMAN, L. M.; GRABOW, M.; LEGRED, J.; OSTWALD, J. R. D. AAHA Nutritional assessment guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, n.46, p.285-296, 2010.
- BATTISTONI, A.; RUBATTU, S.; VOLPE, M. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular disease. **International Journal of Cardiology**, n.157, p.160-168, 2012.
- 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**, n.26, p.69-75, 2012.
- BORGARELLI, M.; HAGGSTROM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, n.40, p.651-663, 2010.
- CAMACHO, A. A.; MUCHA, C. J. Semiologia do Sistema Circulatório de Cães e Gatos. In: Feitosa FLF. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 3 ed, 2014. p.282-311.
- CAMACHO, R. R.; CARVALHO, E. R.; PEREIRA, E. Z.; GAVA, F. N.; CAMACHO, A. A.; SOUSA, M. G. Perfil inflamatório em cães com doença mixomatosa da valva mitral. **Archives of Veterinary Science**, n.22, v.8, p.1-8, 2017.
- CASA NOVA, M. A.; MEDEIROS, F. Recentes evidências sobre os ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-3 na doença cardiovascular. **Revista HUPE**, n.1, v.10, p.74-80, 2011.
- COLUSSI, G.; CATENA, C.; SECHI, L. A. ω -3 Polyunsaturated fatty acids effects on the cardiometabolic syndrome and their role in cardiovascular disease prevention: na update from the recente literature. **Recent Advances in Cardiovascular Drug Discovery**, n.9, v.2, p.78-96, 2014.

CUNNINGHAM, S. M.; RUSH, J. E.; FREEMAN, L. M. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in dogs with congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.26, p.547-557, 2012.

DEVI, S.; JANI, R. G. Review on nutritional management of cardiac disorders in canines. **Veterinary World**, n.2, v.12, p.482-485, 2009..

FEITOSA, F. L. F. Exame físico geral ou de rotina. In: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 3ed, 2014. p.77-102.

FONFARA, S.; TEW, S. R.; CRIPPS, P.; DUKES-MCEWAN, J.; CLEGG, P. D. Increased blood mRNA expression of inflammatory and anti-fibrotic markers in dogs with congestive heart failure. **Research in Veterinary Science**, n.93, p. 879-885, 2012.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, n.14, p.103-126, 2012.

FREEMAN, L. M. Beneficial effects of ômega-3 fatty acids in cardiovascular disease. **Journal of Small Animal Practice**, n.51, p.462-470, 2010.

FREEMAN, L. M. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.26, p.1-17, 2012.

FREEMAN, L. M. Feeding for two: nutrition for the cardiac patient with concurrent disease. [online] 2017. [acesso 04 dez 2017]. Disponível em: <https://ae39b25abd9fd8676b05f288fbab77b35cb63e707ab35e121d66.ssl.cf1.rackcdn.com/410274.pdf>.

FREEMAN, L. M. Interventional nutrition for cardiac disease. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, n.13, v.4, p.232-237, 1998.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Nutritional management of cardiocascular disease. In: FASCETTI, A. J.; DELANEY, S. J. **Applied veterinary clinical nutrition**. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. p.301-13.

FREEMAN, L.; BECVAROYA, I.; CAVE, N.; MACKAY, C.; NGUVEN, P.; RAMA, B.; et al. WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, n.13, v.7, p.516-525, 2011.

GUGLIELMINI, C. Cardiovascular disease in the ageing dog: diagnostic and therapeutic problems. **Veterinary Research Communications**, n.27 v.1, p.555-560, 2003.

KANEKO, J. J.; HERVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Amsterdam: Elsevier, 6ed. 2008, 916p.

KICZAK, L.; PASLAWSKA, U.; BANIA, J.; UGORSKI, M.; SAMBOR, I.; et al. Increased expression. Of interleukin-1b and its novel splice variant in canine hearts with volume overload. **Cytokine**, n.44, p.352-360, 2008.

KITTLESON, M. D. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON, M. D. **Textbook of Cardiovascular Medicine**. St. Louis: Mosby DVD, 3ed, 2006.

LEBLANK, C. J.; HOROHOV, D. W.; BAUER, J. E.; HOSGOOD, G.; MAULDIN, G. E. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, n.69, p. 486-493, 2008.

MICHAUD, M.; BALARDY, L.; MOULIS, G.; GAUDIN, C.; PEYROT, C.; VELLAS, B.; CESARI, M.; NOURHASHEMI, F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. **Journal of the American Medical Directors Associations**, n.14, p.877-882, 2013.

PATI, S.; PANDA, S. K.; ACHRYA, A. P.; SENEPATI, S.; BEHERA, M.; BEHERA, S. S. Evaluation of geriatric changes in dogs. **Veterinary world**, n.8, v.3, p.273-278, 2015.

PORSANI, M. Y. H.; MUZZI, R. A. L.; LIMA, I. G.; PEREIRA, C. S.; KURTH, S. M. C. Uso da vitamina E e ômega 3 no tratamento de caquexia cardíaca secundária à insuficiência cardíaca congestiva. **Ciência Animal Brasileira**, n.8, p.615-637, 2015.

REIMMAN, M. J.; LJUNGVALL, I.; HILLSTROM, A.; MOLLER, J. E.; HAGMAN, R.; et al. Increased sérum C-reactive protein concentrations in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mtral valve disease. **The Veterinary Journal**, n.209, p.113-118, 2016.

SLUP, J. L.; FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.22, v.1, p.561-565, 2008.

WARE, W. A. In: NELSON, R. W.; COUTO, G. C. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. São Paulo: Elsevier; 5ed, 2015. p.115-23.

WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm´s Veterinary Hematology**. New Jersey: Wiley-Blackwell, 6ed. 2010. 1232p.

WILLEMS, A.; PAEPE, D.; MARYNISSSEN, S.; SMETS, P.; VAN DE MAELE, I.; et al. Results of screening of apparently healthy senior and geriatric dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.31, p.81-92, 2017.