

JACQUELINE RIBEIRO DE CASTRO

Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:
Clínica Médica

Área de Concentração:
Clínica Veterinária

Orientador:
Prof. Dra. Denise Saretta Schwartz

São Paulo
2016

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.3311
FMVZ

Castro, Jacqueline Ribeiro de
Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração
valvar crônica de mitral em cães / Jacqueline Ribeiro de Castro. -- 2016.
156 f. il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2016.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Denise Saretta Schwartz.

1. Biomarcadores cardíacos. 2. Endocardiose. 3. Peptídeos natriuréticos. 4. Troponina I cardíaca. 5. Canino. I. Título.

RESUMO

CASTRO, J. R. **Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães.** [Galectin-3 as biomarker in heart failure secondary to chronic mitral valve degeneration in dogs]. 2016. 156 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

A degeneração valvar crônica mitral (DVCM) é uma cardiopatia de alta prevalência na clínica médica de pequenos animais e acomete principalmente cães idosos de raças de pequeno porte. A fim de se acompanhar a evolução da insuficiência cardíaca (IC), a galectina-3 (Gal-3) vem sendo utilizada como um biomarcador na identificação de doenças cardíacas pré-clínicas, progressão e descompensação em pacientes humanos. O objetivo deste estudo clínico foi estabelecer intervalos de referência da Gal-3 na população canina estudada e determinar a utilidade desse novo biomarcador sérico isoladamente ou em associação com o pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e a troponina cardíaca I (cTnI) para estimativa de prognóstico em curto prazo em cães com IC decorrente de DVCM. O delineamento fundamentou-se em um estudo clínico observacional transversal prospectivo com braço longitudinal. A amostra foi composta por 139 cães distribuídos em cinco grupos criteriosamente selecionados de acordo com o estadiamento da DVCM (Grupo controle: estágio A- composto por 60 cães hígidos de raças de pequeno porte com predisposição à DVCM, 28 cães em estágio B1, 20 cães em B2, 20 cães em estágio C e 11 cães em estágio D), advindos da rotina do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Os grupos B1, B2, C e D tiveram uma segunda coleta aos 60 dias. Foram dosados Gal-3 humana e canina, NT-proBNP e cTnI. Os valores de referência mensurados no grupo A para Gal-3 humana foram de 7,548 ng/mL ($P_{25\%-75\%}=8,933-10,960$). A recuperação da concentração de Gal-3 em cães clinicamente saudáveis obtida com kit canino foi significativamente mais baixa, com baixa repetibilidade e reprodutibilidade, em comparação com o kit humano, sugerindo assim menor sensibilidade do kit canino utilizado. Conclui-se que a magnitude e a variação nas concentrações de Gal-3 humana e canina não permitiram a detecção de diferenças entre os estágios da DVCM e também não foi

capaz de identificar pacientes em IC, diferente dos marcadores avaliados, NT-proBNP e cTnI, já consagrados na IC para a espécie canina.

Palavras-chave: Biomarcadores cardíacos. Endocardiose. Peptídeos natriuréticos. Troponina I cardíaca. Canino.

ABSTRACT

CASTRO, J. R. **Galectin-3 as biomarker in heart failure secondary to chronic mitral valve degeneration in dogs.** [Galectina-3 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães]. 2016. 156 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Chronic mitral valve degeneration (CMVD) is a highly prevalent heart disease in small animal internal medicine seen mainly in older small breed dogs. In order to follow the progression of heart failure (HF), galectin-3 (Gal-3) has been applied as a biomarker to identify pre-clinical cardiac diseases, progression and decompensation in human patients. This study aimed to establish reference intervals for Gal-3 in a canine population, and to determine the utility of this new biomarker, isolated or in association with Type B natriuretic pro-peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I to estimate short term prognosis in dogs with HF caused by CMVD. It was designed as an observational prospective cross-sectional clinical study with a longitudinal arm. One hundred thirty nine dogs were distributed among five groups with rigorous selection criteria, according to ACVIM CMVD staging (Control group: stage A- 60 healthy small breed dogs, predisposed to CMVD; 28 dogs in stage B1, 20 dogs in stage B2, 20 dogs in stage C and 11 dogs in stage D), recruited from the Cardiology Service from the Veterinary Teaching Hospital, School of Veterinary Medicine, University of São Paulo. Groups B1, B2, C and D had a second blood sampling at day 60. Measurements were obtained for human and canine Gal-3, NT-proBNP and cTnI. Reference values obtained for group A for human Gal-3 were 7.548 ng/mL ($P_{25\%-75\%}=8.933-10.960$). Gal-3 concentration recovery for healthy dogs obtained with canine kit was significantly lower, with low repeatability and reproducibility, compared to the human kit, suggesting lower sensitivity of the canine Gal-3 kit used. We concluded that the magnitude and variation observed in human and canine Gal-3 did not allow for detection of differences between stages of CMVD nor were capable of identifying patients in HF, compared to the other measured biomarkers, NT-proBNP and cTnI, already established for canine HF evaluation.

Keywords: Cardiac biomarkers. Endocardiosis. Natriuretic peptides. Cardiac troponin I. Canine.

1 INTRODUÇÃO

A degeneração valvar crônica mitral (DVCM) é a cardiopatia adquirida mais frequente na clínica médica de pequenos animais, acometendo principalmente cães idosos de raças de pequeno porte, sendo a principal causa de regurgitação mitral nessa espécie (ATKINS et al., 2009; BONAGURA; SCHOBER, 2009; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). Em cães de pequeno porte, a DCVM progride geralmente de forma lenta, com presença de sopro sistólico decorrente da regurgitação valvar mitral, presente anos antes do início das manifestações clínicas da insuficiência cardíaca (IC) (ATKINS et al., 2009; FOX, 2012).

Os testes diagnósticos complementares para a avaliação do sistema cardiovascular, comumente empregados na rotina clínica cardiológica veterinária, incluem os exames radiográfico de tórax, eletrocardiográfico, ecodopplercardiográfico e mensuração da pressão arterial sistêmica. Existem métodos, como a mensuração da pressão venosa central, marcadores bioquímicos, também denominados biomarcadores, angiociografia e biopsia endomiocárdica, os quais ainda estão limitados às pesquisas.

No Brasil, em medicina veterinária, a aplicabilidade diagnóstica e prognóstica dos biomarcadores ainda se encontra em geral restrita às pesquisas (YONEZAWA et al., 2010). Vale ressaltar que a dosagem desses biomarcadores deve ser avaliada conjuntamente ao exame clínico detalhado, para adequada interpretação dos resultados.

Com isso, diversos biomarcadores destacam-se em pesquisas atuais, em busca de diagnosticar e prognosticar as principais cardiopatias em cães. Na DVCM, ressalta-se o emprego dos peptídeos natriuréticos (Pró-peptídeo natriurético tipo A - NT-proANP e o pró-peptídeo natriurético tipo B - NT-proBNP) e das troponinas (troponinas cardíacas I - cTnI e T - cTnT) (OYAMA; SISSON, 2004; BOSWOOD et al., 2008; ÁLVAREZ; URIBE; DUARTE, 2012; REYNOLDS et al., 2012; FALK et al., 2013). Em decorrência da regurgitação mitral secundária à DVCM, ocorre sobrecarga de volume, consequente hipertrofia excêntrica, com ativação dos sistemas neuroendócrino e inflamatório, caracterizando a síndrome da IC (BOSWOOD, 2009; BORGARELLI; HÄGGSTRÖM, 2010). Com isso, diversas

substâncias são liberadas, como por exemplo, a Galectina-3 (Gal-3), considerada um biomarcador de remodelamento e fibrose miocárdica (DE BOER et al., 2007; TANG et al., 2011).

A Gal-3 é uma molécula pró-fibrótica e pró-inflamatória, que possui um papel regulatório no processo inflamatório, sendo considerada uma mediadora no desenvolvimento e progressão da síndrome da IC na espécie humana (DE BOER et al., 2007). Pesquisas demonstraram que pacientes humanos com IC aguda e crônica em classe funcional avançada, próximos à agudização do quadro, apresentaram elevações séricas de Gal-3 e consideraram este biomarcador como um bom preditor de mortalidade (MILTING et al. 2008; CHRISTENSON et al.; 2010; TANG et al., 2011; DE BOER et al., 2012).

O presente estudo se justifica para a avaliação da Gal-3, um novo biomarcador já utilizado em medicina humana (MILTING et al. 2008; TANG et al., 2008; CHRISTENSON et al., 2010; DE BOER et al., 2012), com o intuito de acrescer informação diagnóstica e prognóstica que compense as limitações de cada método individual utilizado rotineiramente na clínica cardiológica veterinária, na avaliação de cães com IC decorrente da DVCM em cães.

Além disso, a avaliação da Gal-3 foi combinada a outros biomarcadores já tradicionais (NT-proBNP e cTnI), atendendo dessa forma uma abordagem com multimarcadores, a qual define uma nova visão no manejo diagnóstico e prognóstico nas doenças cardiovasculares, que tem sido proposto em medicina humana (WANG et al., 2006) e em veterinária (BOSWOOD, 2009).

Mediante as informações dispostas, aventou-se a hipótese de que os cães com IC decorrente da DVCM apresentam concentrações séricas mais elevadas de Gal-3 perante pacientes saudáveis e à medida que a doença evoluísse. Com isso, objetivou-se determinar a utilidade da Gal-3 como um biomarcador cardíaco na detecção de pacientes caninos em IC decorrente da DVCM.

9 CONCLUSÕES

Conclui-se que a magnitude e a associação das alterações de concentrações de Gal-3 humana e canina não detectaram diferenças nos estágios da DVCM e nem foi capaz de identificar pacientes em IC, diferente dos marcadores avaliados, NT-proBNP e cTnI, tradicionais para a detecção de IC em cães. A concentração de Gal-3 em cães clinicamente saudáveis obtida com kit canino foi significativamente mais baixa em comparação com o kit humano, sugerindo menor sensibilidade do kit canino.

REFERÊNCIAS

- AGOSTON-COLDEA, L.; LUPU, S.; PETROVAI, D.; MOCAN, T.; MOUSSEAUX, E. Correlations between echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction and Galectin-3 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. **Medical Ultrasonography Journal**, v. 17, n. 4, p. 487-495, 2015. Disponível em: <<http://www.medultrason.ro/assets/Magazines/Medultrason-2015-vol17-no4/articole-doi/11-Agoston.pdf>> Acesso em: 15 de jan. 2016.
- ATALLAH, A. N. A incerteza, a ciência e a evidência. **Diagnóstico e tratamento**, v. 9, n. 1, p. 27-28, 2004. Disponível em: <http://www.centrocochranedobrasil.org.br/cms/apl/artigos/artigo_442.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2013.
- ATKINS, C. E.; 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 valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x/full>>. Acesso em: 29 jun. 2012.
- ÁLVAREZ, I.; URIBE, A.; DUARTE, S. Heart failure biomarkers in small animals. **Revista de Medicina Veterinaria**, n. 24, p. 59-70, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/rmv/n24/n24a06.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2014.
- BANSAL, S.; DESTEFANO, A. Key Elements of bioanalytical method validation for small molecules. **The AAPS Journal**, v. 9 n. 1, p. E109-114, 2007. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1208/aapsj0901011>>. Acesso em: 18 jan. 2013.
- BARONDES, S. H.; COOPER, D. N.; GITTE, M. A.; LEFFLER, H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 33, p. 20807-20810, 1994. Disponível em: <<http://www.jbc.org/content/269/33/20807.full.pdf+html>> Acesso em: 24 mar. 2012.
- BARTUNEK, J. Biomarkers: old-new, cardiac-noncardiac, all paving the way for better stratification in heart failure. **Biomarkers in Medicine**, v.3, n.5, p.435-437, 2009. Acesso em: <<http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/bmm.09.64>>. Acesso em: 30 mar. 2013.
- BENCH (BENAZEPRIL IN CANINE HEART DISEASE). The effect of benazepril on survival time and clinical signs of dogs with congestive heart failure. Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long-term clinical trial. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.1, n.1, p.7-18, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176027340670025X>>. Acesso em: 10 jun. 2014.
- BERNAY, F.; BLAND, J. M.; HÄGGSTRÖM, J.; BADUEL, L.; COMBES, B.; LOPEZ, A.; KALTOSATOS, V. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 2, p. 331-341, 2010. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0467.x/full>>. Acesso em: 15 set. 2012.

BERWANGER, O.; GUIMARÃES, H. P. G.; AVEZUM, A.; PIEGAS, L. S. Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado – princípios para avaliação crítica da literatura médica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 65-70, 2006. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/13-1/16-dez-mandamentos.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2013.

BONAGURA, J. D.; SCHOOBER, K. E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? **The Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 1, p. 12-24, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2009.00803.x/epdf>>. Acesso em: 03 nov. 2013.

BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: _____. **Veterinary echocardiography**. 2nd ed. New Jersey: J. Willey, 2011. p. 151-260.

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M.; BELLINO, C.; LA ROSA, G.; ZANATTA, R.; HÄGGSTRÖM, 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, p. 120-128, 2008. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x/full>>. Acesso em: 10 out. 2013.

BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 4, p. 651- 663, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561610000367>>. Acesso em: 07 jun. 2013.

BORGARELLI, M; BUCHANAN, J. W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 93-101, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273412000239>>. Acesso em: 17 set. 2014.

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, p. 69-75, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2011.00860.x/pdf>>. Acesso em: 15 ago 2014.

BOSWOOD, A. Editorial: The rise and fall of the cardiac biomarker. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 797-799, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02624.x/epdf>>. Acesso em: 13 ago. 2014.

BOSWOOD, A.; DUKES-MCEWAN, J.; LOUREIRO, J.; JAMES, R. A.; MARTIN, M.; STAFFORD-JOHNSON, M.; SMITH, P.; LITTLE, C.; ATTREE, S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac

disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 1, p. 26-32, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2007.00510.x/full>>. Acesso em: 23 jan 2013.

BOSWOOD, A. Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, n. SUPPL. 1, p. S23-S32, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273409000125>>. Acesso em: 15 set. 2015.

BOSWOOD, A.; DUKES-MCEWAN, J.; LOUREIRO, J.; JAMES, R. A.; MARTIN, M.; STAFFORD-JOHNSON, M.; ATTREE, S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 1, p. 26-32, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2007.00510.x/epdf>> Acesso em: 12 jan. 2014.

BRAUNWALD, E. Biomarkers in Heart Failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 20, p. 2148-2159, 2008. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0800239>>. Acesso em: 17 dez. 2012.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03005.x/pdf>>. Acesso em: 13 set. 2012.

BUCHANAN, J. W.; BÜCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 206, n. 2, p. 194-199, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751220>>. Acesso em: 15 out. 2013.

CARRETÓN, E.; CORBERA, J. A.; JUSTE, M. C.; MORCHÓN, R.; SIMÓN, F.; MONTOYA-ALONSO, J. A. *Dirofilaria immitis* infection in dogs: Cardiopulmonary biomarker levels. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 4, p. 313–316, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401711000483>>. Acesso em: 29 mar. 2013.

CASTIEL, L. D.; PÓVOA, E. C. Medicina baseada em evidências: “Novo paradigma assistencial e pedagógico”. **Interface: Comunicação, Saúde e Educação**, v. 6, n. 11, p.117-132, 2002. Disponível em: <<http://interface.org.br/wp-content/uploads/2015/02/11.1.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2013.

CHAMAS, P. P. C.; SALDANHA, I .R. R.; COSTA, R. L.O; OLIVEIRA, R. L. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 214-217, 2011. Disponível em: <http://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2011/03_jul-set/V29_n3_2011_p214-218.pdf>. Acesso em: 08 dez. 2013.

CHEN, A.; HOU, W.; ZHANG, Y.; CHEN, Y.; HE, B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 182, n. 1, p.168-170, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527314025613>>. Acesso em: 10 mar 2016.

CHEN, Y.S.; GI, W.T.; LIAO, T.Y.; LEE, M.T.G.; LEE, S.H.; HSU, W.T.; CHANG, S.S.; LEE, C.C. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Biomarkers in Medicine**, v. 10, n. 3, p. 329-42, 2016. Disponível em: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm.15.121>. Acesso em: 21 fev. 2016.

CHETBOUL, V. Tissue Doppler imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 4, n. 2, p. 7-12, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273406700339>>. Acesso em: 08 dez. 2012.

CHETBOUL, V.; ESCRIOU, C.; TESSIER, D.; RICHARD, V.; POUCHELON, J. L.; THIBAULT, H.; DERUMEAUX, G. Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. **European Heart Journal**, v. 25, n. 21, p.1934-1939, 2004. Disponível em: <<https://eurheartj.oxfordjournals.org/content/25/21/1934.full>>. Acesso em: 08 dez. 2012.

CHETBOUL, V.; SERRES, F.; TISSIER, R.; LEFEBVRE, H. P.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUNI, V.; POUJOL, L.; HAWA, G.; POUCHELON, J. L. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 5, p. 984-94, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0347.x/full>>. Acesso em: 31 ago. 2015.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 127-148, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273412000173>>. Acesso em: 13 set. 2015.

CHRISTENSON, R. H; DUH, S. H.; WU, A. H. B.; SMITH, A.; ABEL, G.; FILIPPI, C. R; WANG, S.; ADOURIAN, A.; ADILETTO, C.; GARDINER, P. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. **Clinical Biochemistry**, v. 43, n. 7, p. 683-690, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912010000603>>. Acesso em: 10 dez. 2015.

COLLINS, S. A.; PATTESON, M. W.; CONNOLLY, D. J.; BRODBELT , D. C.; TORRANCE, A. G.; HARRIS J. D. Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 12, n. 1, p. 41-48, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273410000093>>. Acesso em: 29 jul. 2014.

COLLINSON, P. O.; BOA, F. G., GAZE, D. C. Measurement of cardiac troponins. **Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 5, p. 423-449, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587122>>. Acesso em: 14 jun. 2014.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2006. 225p.

CORNELL, C. C.; KITTELESON, M. D.; DELLA TORRE, P.; HÄGGSTRÖM, J.; LOMBARD, C. W.; PEDERSEN, H. D.; VOLLMAR, A.; WEY, A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 3, p. 311-21, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02551.x/epdf>>. Acesso em: 03 jan. 2013.

DE BOER, R. A.; VOORS, A.A.; MUNTENDAM, P.; VAN GILST, W. H.; VAN VELDHUISEN, D. J. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. **The European Journal of Heart Failure**, v. 11, n. 9; p. 811-817, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfp097/pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2013.

DE BOER, R. A.; YU, L.; VAN VELDHUISEN, D. J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. **Current Heart Failure Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s11897-010-0004>>. Acesso em 09 jun. 2013.

DE BOER, R. A., LOK, D. J.; JAARSMA, T.; VAN DER MEER, P.; VOORS, A. A.; HILLEGE, H. L.; VAN VELDHUISEN, D. J. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced anpreserved ejection fraction. **Annals of Medicine**, v. 43, n. 1, p. 60-8, 2011. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07853890.2010.538080>>. Acesso em: 24 jun. 2015.

DE BOER, R. A; VAN VELDHUISEN, D. J.; GANSEVOORT, R. T.; KOBOLD, A. C. M.; VAN GILST, W. H.; HILLEGE, H. L; BAKKER, S. J. L.; HARST, V. D. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. **Journal of Internal Medicine**, v. 272, n. 1, p. 55–64, 2012. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x/epdf>. Acesso em: 23 nov. 2014.

DE BOER, R. A.; VAN DER VELDE, A. R.; MUELLER, C.; VAN VELDHUISEN, D. J.; ANKER, S. D.; PEACOCK, W. F.; ADAMS, K. A.; MAISEL, A. Galectin-3: A modifiable risk factor in heart failure. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 28, n. 3, p. 237-246, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s10557-014-6520-2>> Acesso em: 15 jan. 2016.

DEFRANCESCO, T. C.; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E.; HANSEN, B. D.; KEENE, B. W.; MOORE, D. T.; ATKINS, C. E. Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 243-250, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02956.x/epdf>> Acesso em: 29 mai. 2013.

DE MADRON, E.; KING, J. N.; STREHLAU, G.; WHITE, R. V. Survival and echocardiographic data in dogs with congestive heart failure caused by mitral valve disease and treated by multiple drugs: a retrospective study of 21 cases. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 52, n. 11, p. 1219-1225, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196016/>> Acesso em: 22 jan 2016.

DE OLIVEIRA, J. T.; DE MATOS, A. J.; BARROS, R.; RIBEIRO, C.; CHEN, A.; HESPAÑHOL, V.; GAERTNER, F. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in canine non-malignant and malignant mammary tissues and in progression to metastases in mammary tumors. **Anticancer Research**, v. 34, n. 5, p. 2211-2221, 2014. Disponível em: <<http://ar.iuarjournals.org/content/34/5/2211>>. Acesso: em: 14 fev. 2016.

DÈSBENE, C.; GAILLARD, O. Caractéristiques immunoanalytiques de la galectine-3. **Annales de Biologie Clinique**, v. 72, n. 4, p. 491-499, 2014. Disponível em: <http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/caracteristiques_immunoanalytiques_de_la_galectine_3_302272/article.phtml> Acesso em: 13 set. 2015.

DINIZ, P. P. V. P.; MORAIS, H. S. A.; BREITSCHWERDT, E. B.; SCHWARTZ, D. S. Serum cardiac Troponin I concentration in dogs with Ehrlichiosis, **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 22, n. 5, p. 1136-1143, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0145.x/full>>. Acesso em: 12 out. 2012.

DUNN, M. E.; COLUCCIO, D.; HIRKALER, G.; MIKAELIAN, I.; NICKLAUS, R.; LIPSHULTZ, S. E.; GENG, W. The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. **Toxicology Science**, v. 123, n. 2, p. 368-373, 2011. Disponível em: <<http://toxsci.oxfordjournals.org/content/early/2011/07/20/toxsci.kfr190.full.pdf+html>>. Acesso em: 14 fev. 2013.

DUREN, D. R.; BECKER, A. E.; DUNNING, A. J. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: A prospective study. **Journal American College Cardiology**, v. 11, n. 1, p. 42-47, 1988. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109788901647>>. Acesso em: 16 jul. 2014.

EBISAWA, T.; OHTA, Y.; FUNAYAMA, M.; MORITA, K.; UECHI, M. Clinical use of n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for assessing the severity and prognosis of myxomatous mitral valve disease in dogs. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 10, n. 3, p. 234-242, 2012. Disponível em: <<http://www.jarvm.com/articles/Vol10Iss3/Vol10%20Iss3%20Uechi.pdf>>. Acesso em: 13 jan. 2014.

EMDIN, M.; VITTORINI, S.; PASSINO, C.; CLERICÒ, A. Old and new biomarkers of heart failure. **The European Journal of Heart Failure**, v. 11, n. 4, p. 331-335, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjh/fhp035/epdf>> Acesso em: 16 nov. 2013.

ETTINGER, S. J.; SUTER, P. F. The recognition of cardiac disease and congestive heart failure. In: ETTINGER, S. F.; DUTER, P. F. **Canine cardiology**. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1970: p. 5.

ETTINGER, S. J.; FARACE, G.; FORNEY; FRYE, M.; BEARDOW, A. Evaluation of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with and without cardiac disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 2, p.171-180, 2012. Disponível em <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdfplus/10.2460/javma.240.2.1>> Acesso em: 19 de out. 2015.

EXPERT GROUP ON BIOMARKERS. Biomarkers in cardiology - Part 2: in coronary heart disease, valve disease and special situations. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 104, n. 5, p. 337-346, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v104n5/0066-104-05-0337.pdf>>. Acesso em: 26 fev. 2016.

FALK, T.; LJUNGVALL, I.; ZOIS, N. E.; HÖGLUND, K.; OLSEN, L. H.; PEDERSEN, H. D.; HÄGGSTRÖM, J. Cardiac Troponin-I Concentration, Myocardial Arteriosclerosis and Fibrosis in Dogs with Congestive Heart Failure because of Myxomatous Mitral Valve Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 500-506, 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12075/full>>. Acesso em: 03 jul. 2013.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária – A arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2004. 807p.

FERREIRA, C. E. S. **Biomarcadores em Cardiologia: Biomarcadores na prática clínica**. São Paulo: Sarvier, 2012.1-23p.

FERMANN, G. J.; LINDSELL, C. J.; STORROW, A. B.; HART, K.; SPERLING, M.; ROLL, S. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. **Biomarkers**, v. 17, n. 8, p. 706-713, 2012. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/10.3109/1354750X.2012.719037>>. Acesso em: 29 dez. 2015.

FILIPE, M. D.; MEIJERS, W. C.; VAN DER VELDE, A. R.; BOER, R. A. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction e clinical utility. **Clinica Chimica Acta**, v. 30, n. 443, p. 48-56, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898114004409>>. Acesso em: 20 mar 2016.

FONFARA, S.; LOUREIRO, J.; SWIFT, S.; JAMES, R.; CRIPPS, P.; DUKES-MCEWAN, J. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. **Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 334-339, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023309001464>>. Acesso em: 02 abr. 2014.

FOX, P. R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 103-126, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386587>>. Acesso em: 07 jan. 2013.

FOX, P. R.; OYAMA, M. A.; HEZZELL, M. J.; RUSH, J. E.; NGUYENBA, T. P.; DEFRAZESCO, T. C.; LEHMKUH, L. B.; KELLIHAN, H. B.; BULMER, B.; GORDON, S. G.; CUNNINGHAM, S. M.; MACGREGOR, J.; STEPIEN, R. L.; LEFBOM, B.; ADIN, D.; LAMB, K. Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 1, p. 171-179, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12472/full>>. Acesso em: 15 jul 2015.

FRUSTACI, A.; CHIMENTI, C.; BELLOCCHI, F.; MORGANTE, E.; RUSSO, M. A.; MASERI, A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. **Circulation**, v. 96, n. 4, p. 1180-1184, 1997. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/96/4/1180.full>>. Acesso em: 25 mar. 2016.

GEDDES, R. F.; FINCH, N. C; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 2, p. 234-241, 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12044/full>>. Acesso em: 30 ago. 2014.

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. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 1, p. 9-13, 2009. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/71/1/71_1_9/_pdf>. Acesso em: 15 dez. 2013.

GUPTA, S.; DRAZNER, M. H.; DE LEMOS, J. A. Newer biomarkers in heart failure. **Heart failure clinics**, v. 5, n. 4, p. 579-588, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551713609000312>> Acesso em: 25 mar. 2016.

GUPTA, S. Galectin 3- Forms, fuctions and clinical manifestations. IN: **Animal Lectins: Form, Function and Clinical Applications**, Springer: Datenschutz, 2012, p.265-290.

GURSES, K. M.; YALCIN, M. U.; KOZYIGIT, D.; CANPINAR, H.; EVRANOS, B.; YORGUN, H.; OTO, M. A. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. **The American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 5, p. 647-651, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291491402284X>>. Acesso em: 29 mar. 2016.

GUYTON, A. C.; HALL J. E. **O músculo cardíaco; o coração como uma bomba e a função das valvas cardíacas** IN: Tratado de fisiologia médica. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.107-119, 2011.

HADIAN, M.; CORCORAN, B. M.; HAN, R. I.; GROSSMANN, J. G.; BRADSHAW, J. P. Collagen organization in canine myxomatous mitral valve disease: An X-ray diffraction study. **Biophysical Journal**, v. 93, n. 7, p. 2472-2476, 2007. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349507715023>>. Acesso em: 22 jan. 2015.

HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; HANSSON, K. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, n. 2, p. 75-85, 1995. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03276.x/epdf>>. Acesso em: 15 fev. 2014.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KVART, C.; KARLBERG, B. E.; VUOLTEENAHO, O.; OLSSON, K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 1, p. 77-82, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989501>>. Acesso em: 05 ago. 2013.

HÄGGSTRÖM, J.; HANSSON, K.; KVART, C.; PEDERSEN, H. D.; VUOLTEENAHO, O.; OLSSON, K.. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 2, n. 1, p. 7-16, 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273406700029>>. Acesso em: 15 set 2012.

HÄGGSTRÖM, J.; KVART, C.; PEDERSEN, H. D. Acquired valvular disease. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 6 th ed. St Louis: Elsevier, 2005. p.1022–1039.

HÄGGSTRÖM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; JONS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J. G.; PATTESON, M.; ABLAD, B.; BUSSADORI, C. M.; GLAUS, T.; KOVACEVIC, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R. A.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M. C.; DEINERT, M.; LITTLE, C. J.; KVART, C.; FRENCH, A.; RONN-LANDBO, M.; WESS, G.; EGGERTSODOTTIR, A. V.; O'SULLIVAN, M. L.; SCHNEIDER, M.; LOMBARD, C. W.; DUKES-MCEWAN, J.; WILLIS, R.; LOUVET, A.; DIFRUSCIA, R. 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. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1124-1135, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638016>>. Acesso em: 25 out. 2013.

HANSSON, K.; HAGGSTROM, J.; KVART, C.; LORD, P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M- mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 43, n. 6, p. 568–575, 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x/epdf>>. Acesso em: 14 nov. 2012.

HERRMANN, J.; TURCKLL, C. W.; ATCHISON, R. E.; HUFLEJT, M.E.; POULTER, L.; GITT, M. A.; BURLINGAMEJ, A. L.; BARONDES, S. H.; LEFFLE, H. Primary structure of the soluble lactose binding lectin I-29 from rat and dog and interaction of its non-collagenous proline-, glycine-, tyrosine-rich sequence with bacterial and tissue collagenase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 35, p. 26704-26711,

1993. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x/epdf>>. Acesso em: 15 nov. 2013.

HEZZELL, M. J.; BOSWOOD, A.; CHANG, Y. M.; MOONARMART, W.; SOUTTAR, K.; ELLIOTT, J. The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 302-311, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2012.00894.x/full>>. Acesso em: 19 set. 2015.

HINKLE, D.E.; WIERSMA, W.; JURS, S.G. **Applied Statistics for the Behavioral Sciences**. 5 ed. Boston: Houghton Mifflin, 2003. p.756.

HO, J.E.; LIU, C.; LYASS, A.; COURCHESNE, P.; PENCINA, M. J.; VASAN, R. S.; LARSON, M. G.; LEVY, D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 14, p. 1249-1256, 2012. Disponível em: <<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1355812>>. Acesso em: 27 jan. 2014.

JANUZZI, J. L. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: From the bench to the bedside. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 6, n. 4, p. 493-500, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558647>>. Acesso em: 17 fev. 2016.

KIM, H.; LEE, J.; HYUN, J. W.; PARK, J. W.; JOO, H.G.; SHIN, T. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. **Cell Biology International**, v. 31, n. 7, p. 655-662, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1065699506003039>>. Acesso em: 01 mai. 2015.

LANGHORN, R.; WILLESEN, J. L. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n.1, p. 36-50, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.13801/full>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

LIU Y.; AMBROSIO M.; LIAO, T.; PENG,H.; RHALEB,N.; SHARMA,U.; ANDRÉ S.; GABIUS, H.; CARRETERO, O. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 296, n. 2, p. 404-412, 2009. Disponível: <<http://ajpheart.physiology.org/content/296/2/H404.full-text.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2012.

LJUNGVALL, I.; AHLSTROM. C.; HOGLUND, K.; HULT, P.; KVART, C.; BORGARELLI, L.; ASK, P.; HÄGGSTRÖM, J. Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 5 , p. 604-613, 2009. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/pdf/10.2460/ajvr.70.5.604>> Acesso em: 23 mar. 2013.

LJUNGVALL, I.; TIDHOLM, K. H. A.; OLSEN, L.H.; BORGARELLI, M.; VENGE, P.; HÄGGSTRÖM, P. Cardiac Troponin I Is Associated with severity of myxomatous

mitral valve disease, age, and c-reactive protein in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 153-159, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0428.x/full>> Acesso em: ago. 2013.

LOK, D. J.; VAN DER MEER, P.; LIPSIC, E.; VAN WIJNGAARDEN, J.; HILLEGES, H. L.; VAN VELDHUISEN, D. J. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. **Clinical Research in Cardiology**, v. 99, n. 5, p. 323-328, 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00392-010-0125>> Acesso em: 10 set. 2015.

MCCULLOUGH, P. A. Practical experience using galectin-3 in heart failure. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 52, n. 10, p. 1425-1431, 2014. Disponível em: <<http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2014.52.issue-10/cclm-2014-0278/cclm-2014-0278.xml>>. Acesso em: 10 set. 2015.

MACDONALD, K. A.; KITTELESON, M. D.; MUNRO, C.; KASS, P. Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 2, p. 172-177, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02430.x/epdf>>. Acesso em: 27 dez. 2014.

MAISEL, A.; XUE, Y.; VAN VELDHUISEN, D. J.; VOORS, A. A.; JAARSMA, T.; PANG, P. S.; BUTLER, J.; PITTS, B.; CLOPTON, P.; BOER, R. A. Effect of Spironolactone on 30-Day Death and Heart Failure Rehospitalization (from the COACH Study). **The American Journal of Cardiology**, v. 114, n. 5, p. 737-42, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914914013>> Acesso em: 10 set. 2015.

MILTING, H.; ELLINGHAUS, P.; SEEWALD, M.; CAKAR, H.; BOHMS, B.; KASSENER, A.; KORFER, R.; KLEIN, M.; KRAHN, T.; KRUSKA, L.; BANAYOSY, A. E.; KRAMER, F. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 27, n. 2, p. 589-596, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249808001873>>. Acesso em: 15 set. 2012.

MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAÚJO, R. B. Endocardiose de válvula mitral: métodos de diagnóstico. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 5, n. 27, p. 29-34, 2000.

NOVAK, R.; DABELIC, S.; DUMIC, J. Galectin-1 and galectin-3 expression profiles in classically and alternatively activated human macrophages. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1820, n. 9, p. 1383-1390, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416511002911>>. Acesso em: 16 dez. 2012.

OLSEN, L. H.; FREDHOLM, M.; PEDERSEN, H. D. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 13, n. 5, p. 448-456, 1999. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01462.x/epdf>. Acesso em: 16 mar. 2014.

OLSEN, L. H.; HÄGGSTRÖM, J; PETERSEN, H. D. Acquired valvular disease. In: ETTINGER S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 7. ed. Saint Louis: Elsevier Saunders. 2010. p.1299-1319.

OYAMA, M. A.; SISSON, D. D. Cardiac Troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 831-839, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02629.x/epdf>>. Acesso em: 15 jan 2015.

OYAMA, M. A; FOX P. R.; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E. A.; LESSER, M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 10, p. 1496-1503, 2008. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.232.10.1496>>. Acesso em: 14 jun 2014.

OYAMA, M. A; RUSH, J. E.; ROZANSKI, E. A.; FOX P. R.; REYNOLDS, C. A.; GORDON, S. G.; BULMER, B. J.; LEFBOM, B. K.; BROWN, B. A.; LEHMKUHL, L. B.; PROSEK, R.; LESSER, M. B.; KRAUS, M. S.; BOSSBALY, M. J.; RAPOPORT, G. S.; BOILEAU, J. S. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n.11, p. 1319-1325, 2009. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.235.11.1319>>. Acesso em: 16 dez. 2013.

OYAMA, M. A.; MACHEN, M. C.; TRAFNY, D. J.; SINGLETON, G. E.; GUPTA, R. C.; SAINGER, R.; SABBAH, H. N. Survey of six potential cardiac biomarkers in dogs with heart disease: chromogranin-a, endoglin, galectin-3, NT-proBNP, ST2, and osteopontin. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 725-725, 2012. Trabalho apresentado ao ACVIM Forum, New Orleans, Louisiana, 2012. c.53. Disponível em: <http://ikvh.ku.dk/english/employees/?pure=files%2F44753472%2Fside_713_konferenceAbstracts_ACVIM2012.pdf>. Acesso em: 10 jan 2016.

OYAMA, M. A. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 43, n. 6, p. 1261-1272, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271215000475>>. Acesso em: 14 dez. 2015.

PASCUAL-FIGAL, D. A.; MANZANO-FERNÁNDEZ, S.; BORONAT, M.; CASAS, T.; GARRIDO, I. P.; BONAQUE, J. C.; PASTOR-PEREZ, F.; VALDÉS, M.; JANUZZI, J. L. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. **The European Journal of Heart Failure**, v. 13, n. 7, p. 718-25, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfr047/epdf>>. Acesso em: 14 jul. 2014.

PEDERSEN, H. D; HÄGGSTRÖM, J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. **Cardiovascular Research**, v. 47, n. 2, p. 234-243,

2000. Disponível em: <cardiovascres.oxfordjournals.org/content/47/2/234.full.pdf>. Acesso em: 06 nov. 2013.

PEREIRA, A. R; FALCÃO, L. M. Galectina-3: indicador de prognóstico. Alvo de intervenção terapêutica? **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 34, n. 3, p. 201-208, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255115000359>>. Acesso em: 09 fev 2016.

PITT, B.; ZANNAD, F.; REMME, W. J.; CODY, R.; CASTAIGNE, A.; PEREZ, A.; PALENSKY, J.; WITTES, J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 709-717, 1999. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199909023411001>>. Acesso em: 10 jan. 2014.

PITT, B.; REMME, W.; ZANNAD, F.; NEATON, J.; MARTINEZ, F.; RONIKER, B.; BITTMAN, R.; HURLEY, S.; KLEIMAN, J.; GATLIN, M. For the eplerenone post acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 14, p. 1309-1321, 2003. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa030207>>. Acesso em: 14 jun. 2013.

PORCIELLO, F.; RISHNIW, M.; HERNDON, W. E; BIRETTONI, F.; ANTOGNONI, M .T; SIMPSON, K. W. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 86, n. 10, p. 390-394, 2008. Disponível: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-0813.2008.00345.x/epdf>>. Acesso em: 15 jul. 2013.

PROSEK, R.; SISSON,D. D.; OYAMA, M. A.; SOLTER, P.F. Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, b-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 238-242, 2007 Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02955.x/epdf>>. Acesso em: 20 jul. 2014.

PROSEK, R. ETTINGER, S. J. Biomarkers in cardiovascular disease. In: _____. **Textbook of veterinary internal medicine**: diseases of the dog and cat. 7. ed. Saint Louis: Elsevier Saunders. 2010. p.1178-1196.

REYNOLDS, C.; OYAMA, M. A. Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. **Veterinary Focus**, v. 18, n. 3, p. 2-6, 2008. Disponível em <[file:///C:/Users/User/Downloads/biomarkers+Canine+heart+disease%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/biomarkers+Canine+heart+disease%20(1).pdf)>. Acesso em: 17 fev. 2013.

REYNOLDS, C. A.; BROWN, D. C.; RUSH, J. E.; FOX, P. R.; NGUYENBA, T.P.; LEHMKUHL, L. B.; GORDON, S. G.; KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L.; LEFBOM, B. K.; MEIER, C. K.; OYAMA, M. A. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: The PREDICT cohort study. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 193–202, 2012. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273412000185>>. Acesso em: 16 jul 2014.

RICHARDS, A. M. What we may expect from biomarkers in heart failure. **Heart Failure Clinics**, v. 5, n. 4, p. 463-470, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551713609000385>> Acesso em: 15 ago. 2015.

RICHARDS, A. R. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. **Revista Española de Cardiología**, v. 63, n. 6, p. 635-639, 2010. Disponível em: <<http://www.revespcardiol.org/en/nuevos-biomarcadores-insuficiencia-cardiaca-aplicaciones/articulo/13152388/>>. Acesso em: 26 jan. 2014.

RISHNIW, M.; BARR, S. C.; SIMPSON, K. W.; WINAND, N. J.; WOOTTON, J. A. Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 65, n. 1, p. 53-58, 2004. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2004.65.53>>. Acesso em: 20 set. 2014.

RUAUX, C.; SCOLLAN, K.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M.; SISSON, D. D. Biologic variability in NT-proBNP and cardiac troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 44, n. 3, p. 420-430, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vcp.12268/epdf>>. Acesso em: 16 mar. 2016.

SAKARIN, S.; RUNGSIPIPAT, A.; SURACHETPONG, S. D. Galectin-3 in cardiac muscle and circulation of dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 18, n. 1, p. 34-46, 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176027341500137X>> Acesso em: 10 mar. 2016.

SANT'ANA, J. M. A.; MENDONÇA, D. F.; CHAMMAS; R.; NONOGAKI, S.; CARDOSO, S. V.; LOYOLA, A. M.; FARIA, P. R. Expressão de galectina-3 e beta-catenina em lesões pré-malignas e carcinomatosas de língua de camundongos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 1, p. 49-56, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v47n1/07.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2013.

SANTOS, C. **Estatística descritiva - manual de auto-aprendizagem**. 2. ed. Lisboa: Edições Síbalo, 2010. 264 p.

SCHIMIDT, P. L. Evidence-based veterinary medicine: evolution, revolution, or repackaging of veterinary practice? **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, n. 3, p. 409-417, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561607000022>> Acesso em: 10 mar. 2013.

SCHOBER, K. E.; CORNAND, C.; KIRBACH, B.; AUPPERLE, H.; OECHTERING, G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric

dilatation-volvulus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 3, p. 381-388, 2002. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2002.221.378>>. Acesso em: 14 jun. 2015.

SCHOBER, K. E.; HART, T.M.; STERN, J.A.; LI, X.; SAMII, V. F.; ZEKAS, L. J.; BONAGURA, J. D. Detection of congestive heart failure in dogs by doppler echocardiography. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1358-1368, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2010.0592.x/full>>. Acesso em: 18 set. 2013.

SCHINDLER, E. I.; SZYMANSKI, J. J.; HOCK, K. G. H.; GELTMAN, E. M.; SCOTT, M. G. Short- and long-term biologic variability of Galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults. **Clinical Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 360–366, 2016. Disponível em: <<http://www.clinchem.org/content/early/2015/11/03/clinchem.2015.246553.full.pdf+html>>. Acesso em: 28 fev. 2016.

SCHULLER, S.; VAN ISRAEL, N.; VANBELLE, S.; CLERCX, C.; MCENTEE, K. Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**, v. 34, n. 4, p. 322-331, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950346>>. Acesso em: 21 nov. 2013.

SERRES, F.; CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUNI, V.; NICOLLE, A.P.; POUCHELON, J.L. Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 258-264, 2007. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Francois_Serres/publication/229954777>. Acesso em: 11 nov. 2013.

SERRES, F.; POUCHELON, J. L.; POUJOL, L.; LEFEBVRE, H. P.; TRUMEL, C.; DASTE, T.; CHETBOUL, V. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 11, n. 2, p. 103-121, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273409000563>>. Acesso em: 15 out. 2012.

SHAH, R. V.; JANUZZI, J. L. Soluble ST2 and Galectin-3 in heart failure. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 34, n. 1, p. 87-97, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027227121300098X>> Acesso em: 13 ago. 2015.

SHAW, S. P.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 3, p. 322-324, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02552.x/epdf>>. Acesso em: 19 nov. 2014.

SHARMA, U. C.; POKHAREL, S.; BRAKEL, T. J.; BERLO, J. H.; CLEUTJENS, J.; SCHROEN, B.; ANDRE, S.; CRIJNS, H. J. G. M.; GABIUS, H.; MAESSEN, J.;

- PINTO, Y. M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. **Journal of the America Heart Association**, v. 110, n. 19, p. 3121-3128, 2004. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/110/19/3121.full.pdf>>. Acesso em: 18 out. 2013.
- SLEEPER, M. M. Special diagnostic techniques for evaluation of cardiac disease. In: TILLEY, L. P.; SMITH JR., F. W. K.; OYAMA, M. A.; SLEEPER, M. M. **Manual of Canine and Feline Cardiology**. Saunders-Elsevier, 4 ed., p. 99-107, 2008.
- SOARES, E. C.; LARSSON, M. H. M. A.; PINTO, A. C. B. C. F. Aspectos radiográficos da doença valvar crônica. **Ciencias Rural**, v. 34, n. 1, p. 119-124, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v34n1/a18v34n1.pdf>>. Acesso em: 05 jan. 2013.
- SPRATT, D. P.; MELLANBY, R. J.; DRURY, N.; ARCHER, J. Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, n. 3, p. 139-145, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00304.x/epdf>>. Acesso em: 23 jul. 2013.
- SUZUKI, R.; MATSUMOTO, H.; TESHIMA, T.; KOYAMA, H. Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 15, n. 1, p. 41-49, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1760273413000040>>. Acesso em: 09 mar. 2014.
- STRUTHERS, A. D. Aldosterone: cardiovascular assault. **American Heart Journal**, v. 144, n. 5, p. S2-S7, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870302002107>>. Acesso em: 05 jan. 2013.
- TANG, W. H. W.; SHRESTHA, K.; SHAO, Z.; BOROWSKI, A. G.; TROUGHTON, R. W.; THOMAS, J. D.; KLEIN, A. L. Usefulness of plasma Galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. **The American Journal of Cardiology**, v. 108, n. 3, p. 385-390, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914911013518>>. Acesso em: 16 jun. 2013.
- TARNOW, I.; OLSEN, L.H.; KVART, C.; HOGLUND, K.; MOESGAARD, S. G.; KAMSTRUP, T. S.; PEDERSEN, H. D.; HAGGSTROM, J. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. **The Veterinary Journal**, v. 180, n. 2, p. 195-201, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109002330800004X>>. Acesso em: 25 mar. 2015.
- TECHNICAL BRIEF. **Cardiac troponina I- Cartridge handling and sample analysis**. Heska Corporation, 2007. Disponível em: <http://www.woodleyequipment.com/images/document/tb_i_stat_1_troponin_cartridge_handling_242352.pdf>. Acesso em: 19 out. 2012.

TIDHOLM, A.; LJUNGVALL, I.; HÖGLUND, K.; WESTLING, A. B.; HÄGGSTRÖM, J. Tissue Doppler and strain imaging in dogs with myxomatous mitral valve disease in different stages of congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1197-1207, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0403.x/full>>. Acesso em: 03 out. 2013.

TILLEY L.P.; GOODWIN, J.K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3 ed. São Paulo: Editora Roca. 2002. 489p.

THOMAS, W. P.; GABER, C. E.; JACOBS, G. J.; KAPLAN, P. M.; LOMBARD, C. W.; MOÏSE, N. S.; MOSES, B. L. Recommendations for standars in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 247-252, 1993. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01015.x/epdf>>. Acesso em: 23 ago. 2013.

TURK, J. R. Physiologic and pathophysiologic effects of natriuretic peptides and their implications in cardiopulmonary disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 12, p. 1970-1976, 2000. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2000.216.1970>>. Acesso em: 01 dez. 2012.

VERGARO, G.; DELFRANCO, A.; GIANONNI, A.; PRONTERA, C.; RIPOLI, A.; BARISON, A.; MASCI, P.A.; AQUARO, G. D.; SOLAL, A. C.; PEDELETTI, L.; PASSINO, C.; EMDIN, M. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 184, n. 1, p. 96-100, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315001254>>. Acesso em: 09 fev. 2016.

WANG, T. J.; GONA, P.; LARSON, M. G.; TOFLER, G. H.; LEVY, D.; NEWTON-CHEH, C.; JACQUES, P. F.; RIFAI, N.; SELHUB, J.; ROBINS, S. J.; BENJAMIN, E. J.; D'AGOSTINO, R. B.; VASAN, R. S. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 25, p. 2631-2639, 2006. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa055373>>. Acesso em: 17 jul. 2013.

WELLS, S. M.; SLEEPER, M. M. Cardiac troponins. **Journal Veterinary Emergency Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 235–245, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-4431.2008.00307.x/epdf>>. Acesso em: 15 jul. 2014.

WEIR R. A.; TSORLALIS, I. K.; STEEDMAN, T.; DARGIE, H. J.; FRASER, R.; McMURRAY, J. J.; CONNELL, J. M. Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodelling following myocardial infarction. **European Journal of Heart Failure**, v. 13, n. 12, p. 1305-1313, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfr129/full>>. Acesso em: 14 jun. 2014.

WESSELOWSKI, S.; BORGARELLI, M; BELLO, N. M.; ABBOTT, J. Discrepancies in identification of left atrial enlargement using left atrial volume versus left atrial-to-aortic root ratio in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 5, p.

1527-1533, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12410/full>>. Acesso em: 15 jan. 2015.

WU, A. H. B.; WIANS, F.; JAFFE, A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. **American Heart Journal**, v. 165, n. 6, p. 995–999, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870313001592>>. Acesso em: 21 dez. 2014.

YANG, R. Y.; RABINOVICH, G. A.; LIU, F. T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. **Expert reviews in molecular medicine**, v.10, p. e17, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549522>>. Acesso em: 29 fev. 2015.

YLMAS, H.; CAKMAK, M.; INAN, O.; DARÇİN, T.; AKÇAY, A. Increased levels of galectin 3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 38, n. 5, p. 527-533, 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s40618-014-0222-2>>. Acesso em: 30 mar. 2016.

YONEZAWA, L. A.; SILVEIRA, V. F.; MACHADO, L. P.; KOHAYAGAWA, A. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 222-230, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/2009nahead/a397cr1068.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2013.

ZALDÍVAR-LÓPEZ, S.; MARÍN, L. M.; IAZBIK, M.; WESTENDORF-STINGLE, N.; HENSLEY, S.; COUTO, C. G. Clinical pathology of Greyhounds and other sighthounds. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 4, p. 1-19, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-165X.2011.00360.x/full>>. Acesso em: 10 jan. 2014.

ZUPPIROLI, A.; RINALDI, M.; KRAMER-FOX, R.; FAVILLI, S.; ROMAN, M. J.; DEVEREUX, R. B. Natural history of mitral valve prolapse. **American Journal Cardiology**, v. 75, n. 15, p. 1028-1032, 1995. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914999807188>>. Acesso em: 25 jul. 2013.