

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Síndrome cardiorenal e hipertensão arterial em cães e gatos - interações sistêmicas e  
injúria de órgãos alvo**

**Autor: Laura Martins Lorscheitter**

**PORTO ALEGRE**

**2016/01**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Síndrome cardiorenal e hipertensão arterial em cães e gatos - interações sistêmicas e  
injúria de órgãos alvo**

**Autor: Laura Martins Lorscheitter**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para a  
obtenção da graduação em Medicina  
Veterinária.**

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo  
Monteiro**

**Coorientadora: Msc. Luciana Branquinho  
Queiroga**

**PORTO ALEGRE**

**2016/01**

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer às pessoas que fizeram parte dessa etapa da minha vida e expressar minha felicidade em estar concluindo-a. É inevitável não começar agradecendo aos meus pais, Denise e Paulo Ricardo, certamente, sem eles eu jamais chegaria tão longe. Espero um dia retribuir a altura e em dobro. Afinal, “filho é um ser que nos foi emprestado para um curso intensivo de como amar alguém além de nós mesmos, de como mudar nossos piores defeitos para darmos os melhores exemplos” *José Saramago*. E hoje agradeço por terem sido esse exemplo de conduta e por terem me preparado para enfrentar as adversidades e o futuro que me espera. Sei que não foi fácil compreender minhas ausências nos churrascos de domingo, nos dias dos pais/mães e nos aniversários, o bom e velho, não posso tenho plantão/estágio/prova, mas eu estava fazendo o que me ensinaram: lutando pelos meus objetivos. Muito obrigada pelo amor e pelo apoio incondicional.

A minha irmã, Betina, gostaria de dizer que és muito mais do que minha irmã gêmea, minha cara metade, minha cópia autenticada, eu jamais poderia desejar uma amiga que me desse tanto carinho e tanto amor. Nossa relação não tem explicação, os sentimentos que nos envolvem são os mais puros e eternos.

Além da minha família, não poderia deixar de citar àquelas pessoas que fizeram parte da minha graduação me dando muito apoio nos bons e maus momentos, começando por uma pessoa que fez toda diferença na minha jornada, sendo aquele ombro amigo e me dando os melhores conselhos, Luiz Gilberto (Bob), você só me enche de orgulho do grande profissional que se tornou. Não poderia faltar nesta lista meus amigos e futuros colega de profissão que a veterinária me presenteou. Nós choramos, sorrimos e nos escabelamos, mas no final tudo sempre acabava em muitas risadas. Irei sentir falta desses nossos momentos intensos pré e pós provas.

E por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer ao meu orientador, Eduardo Raposo Monteiro, que não pensou duas vezes antes de aceitar meu convite e a minha coorientadora, Luciana Branquinho Queiroga, a quem gostaria de fazer um agradecimento especial e de lhe dizer que levo teus ensinamentos e “puxões de orelha” do período que fiz parte da família do bloco cirúrgico de ensino do HCV-UFRGS comigo nessa nova etapa que vem pela frente.

Muito obrigada!

## RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica se caracteriza pelo aumento sustentado da pressão sanguínea. A prevalência de hipertensão arterial em cães e gatos não é bem conhecida e a falta de um padrão de medição, entre outros fatores, torna o diagnóstico de hipertensão em medicina veterinária difícil. Danos resultantes da presença de hipertensão arterial sustentada são comumente referidos como lesão a órgãos-alvo.

Transtornos primários do coração ou dos rins muitas vezes resultam em disfunção secundária ou injúria do outro. Tais interações representam a base fisiopatológica da síndrome cardiorenal (SCR). Esta, embora geralmente definida como uma condição caracterizada por lesão renal aguda ou progressão da insuficiência renal secundária à insuficiência cardíaca, também pode ser utilizada para descrever os efeitos negativos da reduzida função renal sobre o coração e a circulação. A visão simplista da SCR é que um rim relativamente normal está disfuncional devido a uma doença cardíaca, com o pressuposto de que, na presença de um coração saudável, o mesmo rim poderia realizar sua função normalmente.

O conhecimento da fisiopatologia dessas interações sistêmicas é importante para se estabelecer o diagnóstico clínico da doença primária que cursa com prejuízo a outros órgãos e, dessa forma, poder realizar o tratamento mais adequado prevendo os possíveis desdobramentos e consequências secundárias a órgãos alvo.

**Palavras-chave:** coração, injúria, órgãos alvo e rins.

## **ABSTRACT**

*Systemic hypertension is synonymous with sustained increases in blood pressure. The prevalence of hypertension in dogs and cats is not well known and the lack of uniform measurement techniques, among other factors, establishing a diagnosis of hypertension in veterinary medicine make it difficult. Damage that results from the presence of sustained high blood pressure is commonly referred to as target-organ damage.*

*Primary disorders of 1 of these 2 organs often result in secondary dysfunction or injury to the other. Such interactions represent the pathophysiological basis for a clinical entity called cardiorenal syndrome (CRS). Although generally defined as a condition characterized by the initiation and/or progression of renal insufficiency secondary to heart failure, the term CRS is also used to describe the negative effects of reduced renal function on the heart and circulation. The simplistic view of CRS is that a relatively normal kidney is dysfunctional because of a diseased heart, with the assumption that, in the presence of a healthy heart, the same kidney would perform normally.*

*The knowledge of the pathophysiology of these systemic interactions is important to establish clinical diagnosis of primary disease that leads to damage to other organs. And that way, can perform the most appropriate treatment predicting the possible outcomes and consequences secondary in target-organ.*

**Keywords:** *heart, injury, kidneys and target-organ.*

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 -	Fluxograma de classificação de risco a órgãos alvo e de decisão terapêutica quanto à hipertensão arterial sistêmica.....	20
Figura 2 -	Fluxograma para terapia de manutenção sugerida para o controle de frequência ventricular em pacientes com IC-RFE.....	50
Figura 3 -	Fluxograma para terapia de manutenção sugerida para o controle de frequência ventricular em pacientes com IC-PFE.....	51

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Média e desvio padrão de pressão arterial (mm Hg) obtidos em cães e gatos hípidos de acordo com diferentes métodos de mensuração.....	14
Tabela 2 - Classificação dos valores de pressão arterial (mm Hg) em cães e gatos baseado no risco futuro de lesão a órgãos alvo.....	16
Tabela 3 - Evidência de lesão a órgãos alvo.....	17
Tabela 4 - Agentes anti-hipertensivos orais em cães (C) e gatos (G).....	23
Tabela 5 - Estadiamento da DRC quanto à concentração sérica de creatinina.....	37
Tabela 6 - Estadiamento da DRC quanto à magnitude da proteinúria.....	38
Tabela 7 - Estadiamento da doença renal crônica quanto aos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (mm Hg) associado ao grau de risco de lesões a órgãos alvo.....	38

## ABREVIACOES E ACRONIMOS

AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ANP	Peptídeo atrial natriurético
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
BB	Betabloqueador
CCB	Bloqueador de canal de cálcio
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
ARB	Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CMD	Cardiomiopatia dilatada
DPO	Darbepoetina alfa
DRC	Doença renal crônica
DU	Densidade urinária
ESRD	Estágio terminal de doença renal
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EPO	Eritropoetina
FE	Fração de ejeção
FSR	Fluxo sanguíneo renal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
IC-PFE	Insuficiência cardíaca com persistente fração de ejeção
IC-RFE	Insuficiência cardíaca com reduzida fração de ejeção
iECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IL	Interleucina
LOA	Lesão a órgãos alvo
MRA	Antagonista de receptores mineralocorticoides
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica

PDE	Fosfodiesterase
rhEPO	Eritropoetina humana recombinante
RVR	Resistência vascular renal
SCR	Síndrome cardiorenal
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
TSR	Terapia de substituição renal
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Mensuração de pressão arterial.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Risco de lesão a órgãos alvo.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Diagnóstico clínico e laboratorial da presença de lesão a órgãos alvo.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Tratamento da hipertensão arterial sistêmica.....</b>	<b>19</b>
2.4.1	Eleição do paciente a ser tratado de acordo com o risco a órgãos alvo.....	19
2.4.2	Estratégias terapêuticas para corrigir a hipertensão arterial sistêmica.....	21
<b>3</b>	<b>SÍNDROME CARDIORRENAL.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>Fisiopatologia cardíaca.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>Fisiopatologia renal.....</b>	<b>25</b>
<b>3.3</b>	<b>Interação cardiorenal e seus efeitos sistêmicos.....</b>	<b>27</b>
3.3.1	Mecanismos envolvidos na Síndrome Cardiorenal.....	30
3.3.1.1	Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	31
3.3.1.2	Peptídeos natriuréticos.....	32
3.3.1.3	Arginina vasopressina.....	33
3.3.2	Marcadores de diagnóstico na Síndrome Cardiorenal.....	34
<b>4</b>	<b>TRATAMENTO DE DOENÇAS RENAIIS.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Estadiamento da DRC.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>Prognóstico e tratamento da DRC.....</b>	<b>38</b>
4.2.1	Dieta terapêutica.....	39
4.2.2	Manejo dos sinais gastrointestinais de uremia.....	39
4.2.3	Manutenção da hidratação.....	40
4.2.4	Manejo da hiperfosfatemia.....	41
4.2.5	Acidose metabólica.....	42
4.2.6	Manejo da Hipocalemia.....	43
4.2.7	Manejo da anemia.....	44
4.2.8	Manejo da proteinúria.....	45
<b>5</b>	<b>TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDÍACAS.....</b>	<b>46</b>
<b>5.1</b>	<b>Tratamento farmacológico.....</b>	<b>47</b>

<b>5.2</b>	<b>Tratamento recomendado para insuficiência cardíaca com reduzida fração de ejeção (IC-RFE).....</b>	<b>49</b>
<b>5.3</b>	<b>Tratamento recomendado para insuficiência cardíaca com persistente fração de ejeção (IC-PFE).....</b>	<b>50</b>
<b>5.4</b>	<b>Tratamento não recomendado para IC-RFE e IC-PFE.....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é definida como aumento sustentado da pressão arterial sanguínea. Em cães e gatos, essa enfermidade pode estar associada a alterações cardiovasculares, renais, endócrinas e metabólicas. Como se trata de uma doença silenciosa que pode provocar severas lesões renais, causando perda da função; cardíacas, causando hipertrofia ventricular e falha cardíaca; neurológicas, causando encefalopatia hipertensiva; e olhos, podendo ocasionar cegueira súbita, o diagnóstico e acompanhamento precoce do quadro se tornam de fundamental importância. O tratamento da hipertensão arterial dependerá da causa primária e do grau de lesão a órgãos alvo, tendo como objetivo a normalização da pressão arterial e a redução de suas complicações, gerando maior qualidade de vida.

Assim como, a doença cardíaca tem inúmeros efeitos negativos sobre a função renal, a insuficiência renal pode prejudicar significativamente a função cardíaca, de maneira que os efeitos diretos e indiretos do órgão que se apresenta disfuncional podem iniciar uma desordem ao outro órgão através de uma combinação complexa de mecanismos sistêmicos e neuroendócrinos.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre interações sistêmicas danosas a órgãos distantes, com enfoque na pressão arterial sistêmica e na síndrome cardiorrenal. Esta revisão se propõe também a discutir as possibilidades tratamento da hipertensão arterial sistêmica e das doenças renais e cardiovasculares.

## 2 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Em cães e gatos, a importância da hipertensão foi reconhecida pela primeira vez há aproximadamente 15-20 anos atrás. Diretrizes semelhantes estabelecidas para os seres humanos têm sido desenvolvidos e publicadas pelo *Consensus Statement of the American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM). Durante décadas, os médicos consideravam a pressão arterial diastólica (PAD) mais importante que a pressão arterial sistólica (PAS), entretanto, tornou-se evidente que os riscos associados à hipertensão são atribuídos de forma mais precisa a pressão sistólica, sendo atualmente o foco principal dos regimes de tratamento (Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010).

Há controvérsias no que diz respeito ao valor limiar a partir do qual os animais individualmente são considerados hipertensos. Esta falta de consenso nas medições de pressão arterial (PA) reflete, principalmente, as diferenças entre populações (exemplo, raças de cães) e entre os vários estudos em cães e gatos saudáveis devido à técnica de mensuração e ao manejo dos animais (Brown *et al.*, 2007; Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010) (Tabela 1). Esta variabilidade enfatiza a importância da padronização da técnica na prática veterinária (Brown *et al.*, 2007).

Tabela 1 – Média e desvio padrão de pressão arterial (mm Hg) obtidos em cães e gatos hípidos de acordo com diferentes métodos de mensuração.

Métodos de mensuração	N	Sistólica	Média	Diastólica
<b>CÃES</b>				
<b>Intra-arterial</b>				
Anderson <i>et al</i> , 1968	28	144 ± 156	104 ± 13	81 ± 9
Cowgill <i>et al</i> , 1983	21	148 ± 16	102 ± 9	87 ± 8
Chalifoux <i>et al</i> , 1985	12	154 ± 31	115 ± 16	96 ± 12
Stepien <i>et al</i> , 1999	27	154 ± 20	107 ± 11	84 ± 9
<b>Oscilométrico</b>				
Bodey and Michell, 1996	1267	131 ± 20	97 ± 16	74 ± 15
Coulter <i>et al</i> , 1984	51	144 ± 27	110 ± 21	91 ± 20
Kallet <i>et al</i> , 1997	14	137 ± 15	102 ± 12	82 ± 14
Stepien <i>et al</i> , 1999	28	150 ± 20	108 ± 15	71 ± 18
Meurs <i>et al</i> , 2000	22	136 ± 16	101 ± 11	81 ± 9
<b>Doppler ultrasonográfico</b>				
Chalifoux <i>et al</i> , 1985	12	145 ± 23		
Stepien <i>et al</i> , 1999	28	151 ± 27		
Remillard <i>et al</i> , 1991	5	150 ± 16		
<b>GATOS</b>				
<b>Intra-arterial</b>				
Brown <i>et al</i> , 1997	6	125 ± 11	105 ± 10	89 ± 9
Belew <i>et al</i> , 1999	6	126 ± 9	106 ± 10	91 ± 11
<b>Oscilométrico</b>				
Bodey <i>et al</i> , 1998	104	139 ± 27	99 ± 27	77 ± 25
Mishina <i>et al</i> , 1998	60	115 ± 10	96 ± 12	74 ± 11
<b>Doppler ultrasonográfico</b>				
Klevans <i>et al</i> , 1979	4	139 ± 8		
Kobayashi <i>et al</i> , 1990	33	118 ± 11		
Sparkes <i>et al</i> , 1999	50	162 ± 19		
Lin <i>et al</i> , 2006	53	134 ± 16		

Fonte: BROWN, S. *et al.*, 2007

## 2.1 Mensuração de pressão arterial

De acordo com a ACVIM, uma das principais causas da ocorrência de resultados incorretos usando dispositivos de medição indiretos é o erro técnico associado à inexperiência com o equipamento. A PA pode ser medida indiretamente, utilizando uma técnica não invasiva ou diretamente por cateterização de uma artéria periférica. Este último é considerado

padrão-ouro, no entanto, é tecnicamente desafiador e incômodo para os pacientes, e, portanto, geralmente não é viável em um ambiente clínico. A maioria dos veterinários contam com métodos indiretos, que incluem o Doppler vascular, oscilométrico ou, recentemente introduzido, oscilometria de alta definição (Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010).

Independentemente de qual o método usado, é importante lembrar que a PA é um fenômeno hemodinâmico variável que é influenciado por muitos fatores. Como em humanos, é normal que a PA em cães e gatos varie ao longo do dia, sendo assim, em cães, a PA pode diminuir durante o sono ou repouso e aumentar significativamente durante os períodos de atividade. Além destas flutuações fisiológicas, o estresse ou a ansiedade pode resultar em aumentos substanciais na pressão sanguínea, este assim chamado efeito do ‘‘avental branco’’ pode levar a um falso diagnóstico de hipertensão (Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010).

Para minimizar esse efeito, os animais não devem ser submetidos a exames ou manipulações antes que a mensuração da PA seja feita. Um veterinário bem treinado na realização de PA em cães e gatos deve tranquilamente entrar na sala e obter valores de pressão com o mínimo de contenção do paciente, sendo, portanto, importante obter tais valores antes de se executar qualquer outro procedimento (por exemplo, exame físico, coleta de sangue) (Polzin, 2013). Deve-se permitir que os pacientes se aclimatem ao ambiente em uma sala silenciosa por 5 a 10 minutos, sendo as primeiras leituras descartadas. Além disso, as medidas de PA devem ser repetidas em pelo menos mais 2 dias, o que é semelhante as recomendações da medicina humana (Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010).

Além do estresse e da ansiedade, muitos outros fatores são conhecidos por afetarem a PA, como os diferentes tamanhos de manguitos, que contribuem para que ocorram variações nos resultados. Por exemplo, um manguito subdimensionado acarreta em superestimação da PA, e o oposto, manguito de grandes dimensões em subestimá-la. Sendo assim, é recomendado em cães um manguito com tamanho de cerca de 40% da circunferência do punho, e, em gatos, de 30% a 40% desta. A localização do manguito também é outro fator que pode alterar os resultados de PA, especialmente na leitura sistólica, sendo possível de ser colocado nos membros torácicos, nos membros pélvicos ou na base da cauda, e, portanto, medições devem ser sempre tomadas no mesmo local do corpo. Em todos os casos, é essencial lembrar que o manguito deve ser colocado ao nível do coração, independentemente da localização ou da posição do animal (Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010).

## 2.2 Risco de lesão a órgãos alvo

Atualmente os valores de PA em animais de companhia são classificados em quatro categorias de acordo com o risco de lesão tecidual (Tabela 2) (Brown *et al.*, 2007).

Tabela 2 – Classificação dos valores de pressão arterial (mm Hg) em cães e gatos baseado no risco futuro de lesão a órgãos alvo (LOA).

<b>Categoria de risco</b>	<b>PA Sistólica</b>	<b>PA Diastólica</b>	<b>Risco futuro de LOA</b>
I	< 150	< 95	Mínimo
II	150 - 159	95 - 99	Suave
III	160 - 179	100 - 119	Moderado
IV	≥ 180	≥ 120	Severo

Fonte: BROWN, S. *et al.*, 2007.

Quando a PA se encontra elevada, há um risco de dano progressivo para os chamados órgãos terminais ou órgãos-alvo, tais como o cérebro, coração, rins e olhos. Os efeitos adversos mais comuns são a retinopatia hipertensiva, hemorragia intraocular e encefalopatia hipertensiva, os quais tendem a aparecer quando a PAS é superior a 180 mm Hg, particularmente quando o aumento é agudo. Lesões em órgãos, especialmente aqueles envolvendo os rins, tem sido relatadas em pacientes com PAS inferior a 180 mm Hg. O limiar para que ocorram danos ao tecido não é conhecido, no entanto, é assumido que seja aproximadamente 160 mm Hg em gatos e na maioria das raças de cães (Tabela 3) (Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010).

Tabela 3 – Evidência de lesão a órgãos alvo (LOA).

Tecido	Injúria hipertensiva	Indicativos clínicos de LOA	Testes diagnósticos
Rim	Progressão da doença renal crônica (DRC)	Aumento da creatinina sérica ou diminuição da TFG Proteinúria e microalbuminúria	Creatinina e Ureia sérica Exame de urina com avaliação quantitativa de Proteinúria e/ou albuminúria Medição da taxa de filtração glomerular
Olhos	Retinopatia /Coroidopatia	Início de cegueira aguda Descolamento exsudativo da retina hemorragia/edema de retina Tortuosidade dos vasos da retina ou edema perivascular Papiledema Hemorragia vítrea Hifema Glaucoma secundário Degeneração da retina	Avaliação oftalmológica incluindo o exame de fundo de olho
Cérebro	Encefalopatia	Sinais neurológicos centrais	Exame neurológico Ressonância magnética de cérebro e de medula
Coração e vasos	Hipertrofia ventricular esquerda Falha cardíaca	Hipertrofia ventricular esquerda Ritmo de galope Arritmias Sopro sistólico Evidência de insuficiência cardíaca Hemorragia (por exemplo, epistaxe, acidente vascular cerebral)	Ausculta Radiografias de tórax Ecocardiograma Eletrocardiograma

Fonte: BROWN, S. *et al.*, 2007.

### 2.3 Diagnóstico clínico e laboratorial da presença de lesão a órgãos alvo

A doença renal subclínica está presente com frequência em humanos e animais com hipertensão, o que torna difícil estabelecer um diagnóstico válido de hipertensão primária. Além disso, a presença de PA cronicamente elevada sugere que o sistema neurendócrino e/ou renal responsáveis pela regulação PA está anormal. Assim, recomenda-se a utilização do termo idiopática em lugar de primária para animais com PA elevada na ausência de uma doença clinicamente evidente. Infelizmente, o aumento da PA pode induzir a poliúria (diurese de pressão) e assim, a presença de densidade urinária baixa (< 1.030) em pacientes com PA elevada não prova que a doença renal está presente, no entanto, a presença de densidade aumentada (>1.030) faz com que a DRC seja menos provável (Brown *et al.*, 2007).

Dependendo dos achados clínicos, análise bioquímica e urinálise, pode-se incluir exames de imagem da arquitetura renal (cão, gato), medição da TFG (cão, gato), avaliação quantitativa da proteinúria (cão, gato), avaliação tireoideana (gatos) e perfil sanguíneo de cortisol (cão) (Brown *et al.*, 2007). Além disso, testes adicionais como a mensuração de aldosterona sérica e urinária, concentrações de catecolamina e ultrassom da glândula adrenal podem ser realizados (Brown *et al.*, 2007).

A presença de pressão alta cronicamente sustentada comumente resulta em lesão de órgão-alvo, sendo a presença de tais lesões, geralmente, uma indicação forte para a terapia anti-hipertensiva. Nos rins, a hipertensão tem consequências como prejuízo à função renal, morte precoce de néfrons e elevação da proteinúria (Brown *et al.*, 2007). Sendo assim, um estudo em felinos observou que a intensidade de albuminúria estava diretamente relacionada com o aumento da PA em doentes renais crônicos (Mathur *et al.*, 2002), assim como, em cães, a presença de proteinúria estava diretamente relacionada com o aumento da PA e a diminuição da TFG (Finco, 2004). A redução da proteinúria é talvez o benefício mais evidente no tratamento de um animal com agentes anti-hipertensivos, particularmente em gatos, justamente porque a magnitude da proteinúria é um fator prognóstico negativo nestes pacientes com DRC. A hipertensão pode estar presente em qualquer fase da DRC, entretanto, a concentração de creatinina sérica não está diretamente relacionada com a PA (Brown *et al.*, 2007).

As lesões oculares também são comuns em cães hipertensos, tendo risco substancial de ocorrência quando PAS é  $> 180$  mm Hg. Esta síndrome é comumente denominada retinopatia ou coroidopatia hipertensiva e tem sido frequentemente relatada em cães e gatos. A encefalopatia hipertensiva tem sido relatada em cães e gatos, se caracterizando por edema na matéria branca e por lesões vasculares, sendo esta mais provável de ocorrer em gatos com aumento súbito de PA ou PAS  $> 180$  mm Hg (Brown *et al.*, 2007).

O coração é um órgão-alvo dos efeitos da hipertensão. Alterações cardíacas em cães hipertensos incluem sopro sistólico, ritmo de galopes e hipertrofia ventricular esquerda. Em felinos, anormalidades cardíacas são frequentes, ocorrendo em 4 de 5 gatos hipertensos, apresentando sinais clínicos como sopro sistólico, ritmo de galope e cardiomegalia (hipertrofia ventricular esquerda). Vale ressaltar que gatos com hipertensão não diagnosticada previamente podem inesperadamente desenvolver sinais de insuficiência cardíaca congestiva após receber fluidoterapia. Além disso, os gatos com hipertensão secundária devido a outras causas (por exemplo, DRC) podem morrer de complicações cardiovasculares (Brown *et al.*, 2007).

## 2.4 Tratamento da hipertensão arterial sistêmica

A decisão de usar a terapia anti-hipertensiva deve sempre basear-se em medições confiáveis de PA. O diagnóstico raramente deve ser estabelecido com base em uma única sessão de medição, portanto, medições múltiplas, bem como uma pesquisa exaustiva aos danos a órgãos alvo (Tabela 3) e condições que podem causar hipertensão secundária devem ser considerados antes de se estabelecer um diagnóstico. Recomenda-se também a categorização da PA com base no risco de desenvolver lesão subsequente em órgãos alvo (Tabela 2) (Brown *et al.*, 2007).

### 2.4.1 Eleição do paciente a ser tratado de acordo com o risco a órgãos alvo.

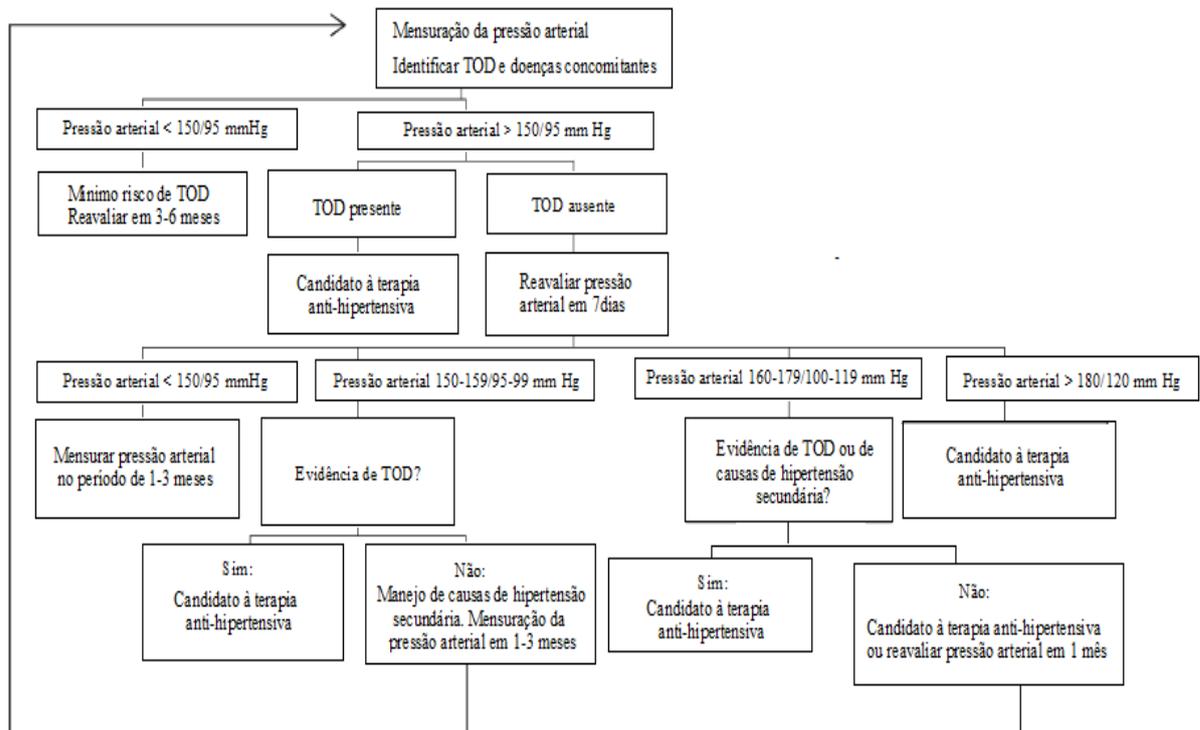
Os valores de PAS/PAD  $< 150/95$  mm Hg devem ser interpretados como um risco mínimo de dano a órgãos alvo (Tabela 2), e, portanto, a terapia anti-hipertensiva não é recomendada (Figura 1) (Brown *et al.*, 2007).

Há uma escassez de dados para apoiar intervenção medicamentosa quando a PAS/PAD é  $< 160/100$  mm de Hg, sendo assim, Brown *et al.*, 2007 não recomendam a terapia anti-hipertensiva de rotina nesta categoria II de risco LOA (Figura 1). Algumas pesquisas em cães e gatos hígidos têm relatado valores de PAS/PAD normais dentro ou perto de  $< 160/100$  mm de Hg (Tabela 1) (Brown *et al.*, 2007). Além disso, é provável que alguns animais nesta categoria estejam exibindo hipertensão do “avental branco” (Brown *et al.*, 2007).

O tratamento com anti-hipertensivos em pacientes na categoria III de risco (Tabela 2) tem como objetivo reduzir a incidência de danos a órgãos alvo ou atrasar o desenvolvimento de danos a estes órgãos. Algumas complicações, tais como hipertrofia ventricular esquerda e encefalopatia hipertensiva, podem se resolver parcial ou totalmente com a terapia. A maioria dos animais nesta categoria, particularmente aqueles com lesão em órgãos alvo ou hipertensão secundária, são candidatos à terapia anti-hipertensiva (Figura 1) (Brown *et al.*, 2007).

O objetivo do tratamento em pacientes com PA  $\geq 180/120$  mm Hg é limitar o grau de dano a órgãos alvo (Tabela 2), ao qual o risco é alto. Embora apenas um erro técnico extremo ou uma hipertensão exacerbada do “avental branco” possa produzir um aumento tão significativo na PA em um cão ou gato hígido, recomenda-se pelo menos duas sessões para confirmar este grau de risco (Brown *et al.*, 2007).

Figura 1 - Fluxograma de classificação de risco a órgãos alvo e de decisão terapêutica quanto à hipertensão arterial sistêmica.



Fonte: BROWN, S. *et al.*, 2007.

Doenças subjacentes que podem estar causando hipertensão secundária devem ser identificadas e tratadas. Com exceção da coroidopatia ou encefalopatia hipertensiva avançada, a terapia anti-hipertensiva geralmente não é uma intervenção de emergência. A hipertensão é uma doença muitas vezes silenciosa e lentamente progressiva que requer uma terapia de vigilância por um longo período (Brown *et al.*, 2007).

O tutor deve entender que o tratamento da hipertensão sistêmica é, muitas vezes, é uma terapia contínua que evita consequências adversas em vez de melhorar imediatamente a qualidade de vida, pois se trata de uma doença silenciosa cujo controle não significa cura. Sendo assim, o tutor de um cão ou gato hipertensivo nunca deve deixar o consultório sem um plano claro de reavaliação (Brown *et al.*, 2007).

Uma redução gradual e persistente da PA é o objetivo terapêutico, portanto, as diminuições agudas e graves devem ser evitadas. Se o agente anti-hipertensivo de escolha é apenas parcialmente eficaz, a abordagem habitual, frente a essa situação, é considerar o aumento da dose ou a adição de um novo fármaco, sendo necessário discutir com os tutores a

natureza variável das respostas aos medicamentos anti-hipertensivos no momento em que a primeira droga é prescrita (Brown *et al.*, 2007).

#### 2.4.2 Estratégias terapêuticas para corrigir a hipertensão arterial sistêmica

Embora frequentemente recomendada como um passo inicial no manejo de paciente com PA alta, a restrição de sódio na dieta é controversa, e evidências disponíveis sugerem que a restrição substancial de sódio sozinha geralmente não reduz a PA. Atualmente, recomenda-se que se evite a alta ingestão de cloreto de sódio para animais hipertensos, entretanto, a terapia não deve basear-se exclusivamente na dieta de restrição (Brown *et al.*, 2007).

São exemplos de medicamentos que interferem no SRAA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (ARB) e bloqueadores dos receptores de aldosterona (Mcmurray *et al.*, 2012).

Os iECA (por exemplo, enalapril e benazepril) e os bloqueadores de canais de cálcio (CCB) (por exemplo, amlodipina) são os medicamentos anti-hipertensivos preferidos para cães e gatos. Embora os iECA geralmente produzam pequenas reduções na PA, tem um papel benéfico nas alterações hemodinâmicas intraglomerular e na redução da proteinúria e da fibrose decorrentes do efeito do SRAA intra-renal, tendo, portanto, efeitos renoprotetor mesmo quando o adequado controle da PA não é atingido. A amlodipina demonstrou ser um agente anti-hipertensivo eficaz em cães e gatos com DRC, tendo poucos efeitos colaterais e início de ação relativamente rápido. Em gatos, a amlodipina é prescrita na dose de 0,625 mg para aqueles com menos de 4 kg e 1,25 mg para aqueles acima de 4 kg, podendo para esta espécie também reduzir proteinúria. Em cães, os intervalos de dosagem de amlodipina variam de 0,1 a 0,5 mg/kg/dia, usualmente combinados com iECA (Polzin, 2013).

Tendo como objetivo tratar mais adequadamente pacientes hipertensos, quando se trata de felinos, pode-se utilizar CCB como também combinar estes último com iECA. Já para cães, pode-se administrar iECA, assim como utilizar a combinação de iECA e CCB ou iECA, CCB e hidralazina. Entretanto, deve-se tomar cuidado para não introduzir o tratamento com CCB ou/e iECA em cães e gatos desidratados, em que a TFG pode vir a cair vertiginosamente caso estes sejam introduzidos antes de o paciente ser adequadamente hidratado (International renal interest society, 2013a; 2013b).

Durante o tratamento, uma PAS/PAD < 120/60 mmHg combinado com achados clínicos de fraqueza, de síncope ou de taquicardia indicam hipotensão sistêmica e a terapêutica deve ser ajustada (Brown *et al.*, 2007).

Lembrando que a redução da PA pode levar a pequenas e persistentes aumentos na concentração sérica de creatinina (aumentos < 50 mmol/l ou 0,5 mg/dl pra cães e gatos), porém um aumento acentuado sugere um efeito adverso do uso de fármacos, sendo a concentração sérica progressivamente aumentada um indicativo de dano renal progressivo (International renal interest society, 2013a; 2013b).

Os vasodilatadores diretos, como a hidralazina, embora sejam potentes hipotensores, são inadequados como fármacos de primeira escolha e de uso isolado, portanto, devem ser associados com diuréticos e/ou betabloqueadores. Em pacientes com IC aguda, os nitratos (ou nitroprussiato de sódio) também são recomendados para reduzir a PA em pacientes cardiopatas. Os Antagonistas alfa-adrenérgicos não são recomendados devido a preocupações de segurança (ativação neuroendócrina, retenção de fluido e piora da IC (Mcmurray *et al.*, 2012).

Em gatos, CCB são muitas vezes a primeira escolha para a terapia anti-hipertensiva devido à sua eficácia já estabelecida (Elliott *et al.*, 2001; Henik, Snyder e Volk, 1997; Mathur *et al.*, 2002; Snyder, Sadek e Jones, 2001; Snyder, 1998). Um declínio significativo na pressão arterial sistólica de 40-55 mm Hg é tipicamente observado em gatos com risco moderado a alto de dano a órgãos alvo (Brown *et al.*, 2007). Apesar da significativa eficácia anti-hipertensiva, os CCB não apresentaram um aumento no tempo de sobrevivência em gatos tratados (Elliott *et al.*, 2001) e seu uso pode ativar o SRAA sistêmico ou intra-renal. Um fator de sobrevida importante é a redução da proteinúria, sendo assim, neste cenário, a co-administração de iECA e CCB surge como uma possibilidade de tratamento. A terapia de combinação pode ser especialmente útil em gatos, em que há alguma evidência do efeito benéfico dos iECA na DRC e da eficácia anti-hipertensiva dos BCC (Brown *et al.*, 2007).

Existem vários outros agentes eficazes na redução da PA (Tabela 4) e estes podem ser utilizados em pacientes em que a redução adequada do risco não é alcançada com iECA, CCB ou combinação destes fármacos. Embora os diuréticos sejam frequentemente administrados em humanos hipertensos, estes agentes não são medicamentos de primeira escolha para pacientes veterinários com DRC, em que a desidratação e depleção de volume circulatório podem revelar-se problemáticas. Contudo, classes de diuréticos e outros de agentes anti-hipertensivos podem ser úteis em pacientes hipertensos, sendo assim, o uso de diuréticos deverá ser considerado em animais hipertensos em que a expansão de volume circulatório é aparente (por exemplo, edema pulmonar) (Brown *et al.*, 2007).

Tabela 4 – Agentes anti-hipertensivos orais em cães (C) e gatos (G).

Classe	Drogas (Nome Comercial)	Dose oral usual
Inibidores da enzima conversora de Angiotensina (iECA)	Benazepril	C: 0.5 mg/kg q12–24h G: 0.5 mg/kg q12h
	Enalapril	C: 0.5 mg/kg q12–24h G: 0.5 mg/kg q24h
Bloqueador de canais de cálcio (CCB)	Amlodipina	C/G: 0.1–0.25 mg/kg q24h
$\alpha$ 1 bloqueador	Fenoxibenazemina	C: 0.25 mg/kg q8–12h ou 0.5 mg/kg q24h G: 2.5 mg/gato q8–12h ou 0.5 mg/gato q24h
	Acepromazina	C/G: 0.5–2 mg/kg q8h
	Prazosina	C: 0.5–2 mg/kg q8–12h G: 0.25–0.5 mg/gato q24h
Vasodilatador direto	Hidralazina	C: 0.5–2 mg/kg q12h (inicia-se com dose baixa) G: 2.5 mg/gato q12-24h
Antagonistas de aldosterona	Spironolactona	C/G: 1.0–2.0 mg/kg q12h
$\beta$ bloqueadores	Propranolol	C: 0.2–1.0 mg/kg q8h (titular ao efeito) G: 2.5–5 mg/gato q8h
	Atenolol	C: 0.25–1.0 mg/kg q12h G: 6.25–12.5 mg/gato q12h
Diurético Tiazida	Hidroclorotiazida	C/G: 2–4 mg/kg q12-24h
Diurético de alça	Furosemida	C/G: 1–4 mg/kg q 8-24h

Fonte: BROWN, S. *et al.*, 2007.

Em seu estudo, Finco, 2004 sugere que em cães a PA elevada é um indicador de risco contínuo de progressão da doença renal. Independentemente da PA inicial, o objetivo da terapia deve ser diminuir ao máximo o risco de lesão a órgãos alvo (PAS/PAD < 150/95 mm Hg), e a terapia anti-hipertensiva deve ser ajustada na reavaliação se a PAS/PAD estiver  $\geq$  150/95 mm Hg ou < 120/80 mm Hg (Brown *et al.*, 2007).

A avaliação de acompanhamento deve incluir mensurações de PA, concentração de creatinina sérica, urinálise, exame de fundo de olho e outras avaliações específicas dependendo das circunstâncias individuais. Uma vez que os sinais da progressão dos danos a órgãos alvo possam ser sutis, o monitoramento cuidadoso da PA ao longo do tempo é

importante em pacientes em terapia anti-hipertensiva, mesmo quando a hipertensão é aparentemente bem controlada. A frequência das reavaliações irá variar dependendo categoria e estabilidade da PA, bem como a frequência de ajuste de dose da terapia anti-hipertensiva (Brown *et al.*, 2007).

Os animais com grave ou rápida progressão de risco (por exemplo, sinais oculares ou neurológicos) constituem uma categoria especial, independentemente da magnitude da PA, e devem ser reavaliados em 1-3 dias. Em outros animais, recomenda-se a reavaliação em 7-10 dias depois das mudanças ou início da terapia e, uma vez que a PA é estabilizada a um nível adequado, o intervalo de reavaliação passa para 1-3 meses. Pacientes hospitalizados, especialmente para aqueles que receberam fluidoterapia ou agentes farmacológicos com efeitos cardiovasculares, devem ser avaliados diariamente. Para animais que apresentam danos a órgãos alvo, marcadores específicos destes órgãos devem ser monitorizados, por exemplo, em animais com DRC, a presença de hipertensão sistêmica coexistente eleva os níveis de proteinúria e de microalbuminúria (Brown *et al.*, 2007).

Para o manejo de emergências, as drogas de rápido início de ação são indicadas, tais como hidralazina (0,2 mg/kg por via IV ou IM, repetir a cada 2h se necessário), enalapril (0,2 mg/kg IV, repetir a cada 1-2h se necessário), labetalol (0,25 mg/kg IV ao longo de 2 minutos, repetir dose total de 3,75 mg/kg, seguida por uma taxa de infusão constante de 25 mg/kg/min) e esmolol (50-75 mg/kg/min taxa de infusão constante) (Day e Muir, 1993), como também aqueles por via oral, por exemplo, besilato de amlodipina (0,1- 0,25 mg/kg a cada 24h; doses até 0,5 mg/kg a cada 24h podem ser utilizados com precaução). Se os medicamentos parenterais forem utilizados, o monitoramento contínuo da PA pelo método invasivo (cateterismo arterial) é fortemente recomendado (Brown *et al.*, 2007).

### **3 SÍNDROME CARDIORRENAL**

O termo "síndrome cardiorenal" (SCR) é utilizado para descrever a insuficiência renal e cardíaca concomitante (Ronco *et al.*, 2010). Transtornos primários de um destes dois órgãos muitas vezes resultam em disfunção secundária ou injúria do outro. A visão simplista da SCR é que um rim relativamente normal está disfuncional devido a uma doença cardíaca, com o pressuposto de que, na presença de um coração saudável, o mesmo rim poderia realizar sua performance normalmente. A SCR inclui uma variedade de condições agudas ou crônicas, em que o órgão primário pode ser o coração ou os rins (Palazzuoli *et al.*, 2015; Ronco *et al.*, 2008).

### 3.1 Fisiopatologia cardíaca

A literatura fornece múltiplas definições de insuficiência cardíaca (IC). A mais recente tentativa de descrever essa síndrome postulou que a IC é uma síndrome mecânica e neuroendócrina em que o coração falha como bomba, o que resulta em estase de sangue nos pulmões e no sistema venoso, em fadiga e intolerância ao esforço e em redução de longevidade. Do ponto de vista puramente mecânico, a IC é definida como uma síndrome clínica resultante de qualquer desordem cardíaca estrutural ou funcional que causa prejuízo do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue (Chawla *et al.*, 2014).

A IC representa um grupo heterogêneo de síndromes que levam a alterações estruturais (hipertrofia, fibrose e/ou ventricular dilatação) e funcionais (rigidez miocárdica e relaxamento incompleto de unidades contráteis). A sequência anormal de expressão de genes, as sinalizações celulares e o estresse oxidativo e outros fatores são um elo comum, o qual é responsável por um exacerbado trabalho de reparação (fibrose). Estas transformações estruturais e funcionais tornam o coração mais vulnerável a arritmias e falha de bomba cardíaca (Husain-Syed *et al.*, 2015).

A principal variante avaliada na IC é a medição da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, que geralmente é medido utilizando ecocardiografia. Matematicamente, a FE é o volume da pulsação: volume diastólico final menos o volume sistólico final dividido pelo volume diastólico final. Nos pacientes com reduzida contração e esvaziamento do ventrículo esquerdo, ou seja, disfunção sistólica, o coração ejeta uma fração menor de sangue, resultando em uma dilatação do ventrículo esquerdo, e consequente aumento do volume sistólico final. Os casos mais graves são aqueles com disfunção sistólica, pois quanto mais a FE estiver abaixo do normal maior será o volume diastólico e sistólico final. A FE é considerada importante nos quadros de IC, devido a sua importância como fator prognóstico, isto é, quanto menor a FE pior o prognóstico (Mcmurray *et al.*, 2012).

Em medicina humana, pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), podem sofrer alterações em miócitos e na matriz extracelular após uma lesão do miocárdio (por exemplo, enfarte do miocárdio), as quais levam a "remodelação" patológica do ventrículo com dilatação e comprometimento da contratilidade, reduzindo a FE (Mcmurray *et al.*, 2012).

### 3.2 Fisiopatologia renal

O conceito de injúria renal subclínica se caracteriza por alterações patológicas precoces que podem ocorrer sem a apresentação clínica aparente devido à alta adaptabilidade

renal, porém estas ainda representam um processo lento progressivo degenerativo que é tanto local quanto sistêmico (Husain-Syed *et al.*, 2015). Uma vez que o limiar adaptativo é atingido, a progressão para DRC é rápida, sendo geralmente aceito que todas as principais causas de DRC convergem para uma via patogênica comum de lesão renal progressiva devido às consequências destrutivas da fibrose (Husain-Syed *et al.*, 2015). Com a progressão da fibrose, o nefron que normalmente tem uma potente capacidade regenerativa, perde funcionalidade, levando a sua apoptose (Husain-Syed *et al.*, 2015). A DRC é uma condição ao longo prazo classificada de acordo com graus de comprometimento do órgão determinados internacionalmente, e para ser classificada como tal, requer que as alterações estruturais ou funcionais dos rins persistam por mais de três meses (Culshaw *et al.*, 2015)

A flutuação da pressão de perfusão renal resulta em alterações proporcionais na resistência vascular renal (RVR), com intuito de manter o fluxo sanguíneo renal (FSR) constante, sendo o local desta autorregulação limitada à microvasculatura pré-glomerular. Logo, a autorregulação renal tem a capacidade de proteger a função renal e os glomérulos capilares de variações na PA, prevenindo um potencial barotrauma. Além disso, a dinâmica entre a autorregulação renal e a pressão capilar glomerular são responsáveis por desempenhar um papel predominante na patogênese da lesão glomerular progressiva, o qual se observa nos estágios mais avançados de DRC, incluindo nefropatia diabética (Loutzenhiser, Bidani e Chilton, 2002).

A autorregulação renal é mediada por dois mecanismos intrínsecos, um componente lento, envolvendo um sinal obtido a partir do túbulo distal (*feedback* tubuloglomerular), e um componente rápido, envolvendo a vasoconstrição miogênica. Sendo assim, a análise da relação entre FSR (saída) e pressão sanguínea (entrada) tem sido utilizado para caracterizar as propriedades dinâmicas de autorregulação no rim intacto. Portanto, acreditasse que o alcance do componente miogênico tenha um papel importante ao compensar as flutuações da PA e manter um FSR constante (Loutzenhiser, Bidani e Chilton, 2002).

Durante a fase compensatória e inicial, o SRAA atua predominantemente na arteríola eferente para compensar a redução de fluxo e para manter a pressão intra-glomerular suficiente para que ocorra uma adequada filtração. Em pacientes com IC avançada, o SRAA promove vasoconstrição em ambas às arteríolas (aferente e eferente), provoca uma efetiva redução da TFG (Palazzuoli *et al.*, 2015). Nesse contexto, com base em modelos animais, o aumento da resistência vascular das artérias renais tem a capacidade de diminuir a pressão de perfusão renal e aumentar a pressão de retorno, o que pode ocasionar a formação de edema renal (Husain-Syed *et al.*, 2015).

A lesão renal hipertensiva é induzida quando a autorregulação glomerular não protege o glomérulo do tônus vascular sistêmico. Esta ocorre quando o limiar de autorregulação é ultrapassado pela hipertensão, quando a autorregulação é disfuncional em períodos normotensos ou quando há liberação local inadequada de citocinas pró-inflamatória/fibrótica. Uma vez que a capacidade autorreguladora é excedida, ocorre uma hiperfiltração inicial, colocando excessivo estresse mecânico sobre os componentes celulares e estruturais dos filtros renais, isto é, rompendo a barreira de filtração glomerular (Culshaw *et al.*, 2015).

O epitélio tubular renal é fundamental na regulação de processos inflamatórios, e também é imunologicamente ativo. Durante IRA, este representa um local importante de lesão e morte celular, estimulando a circulação de mediadores locais e sistêmicos de inflamação e de estresse oxidativo por diferentes mecanismos. Em modelos animais, a injúria renal acarreta na expressão de IL-1 $\beta$ , de ICAM-1 e de TGF- $\beta$ , e, em estágios avançados de injúria renal, há o aparecimento de fibrose perivascular, periglomerular e peritubular com aumento de marcadores de formação de colágeno. A IRA pode claramente levar a DRC, sendo a incidência de fibrose túbulo intersticial uma fator de alta correlação com desenvolvimento DRC. Sendo assim, a disfunção de células tubulares do epitélio renal e o aparecimento de fibroblastos nos rins podem ser as primeiras células a serem percebidas quando se trata do desenvolvimento progressivo da DRC (Husain-Syed *et al.*, 2015).

As definições atuais da IRA são comumente ligadas ao aumento da atividade da creatinina e do débito urinário, os quais pouco representam à gravidade de lesão da doença renal, podendo levar a um diagnóstico retardado ou subestimação do grau de dano tubular. Sendo assim, existe uma clara necessidade não satisfeita de novas estratégias de tratamento que não apenas retardem a progressão da doença renal, mas também reduzam o risco cardiovascular em pacientes com DRC (Culshaw *et al.*, 2015).

### **3.3 Interação cardiorenal e seus efeitos sistêmicos**

Coração e rins são órgãos fortemente ligados fisiopatologicamente, pois ambos contribuem para a preservação da homeostase de sal e de água, bem como no equilíbrio cardiocirculatório através de múltiplos mecanismos autócrinos, endócrinos, nervosos e de sinalização celular. Muitos pacientes internados com IC aguda já apresentam IRA, sendo esta clinicamente silenciosa no momento da avaliação de emergência (Palazzuoli *et al.*, 2015). Portanto, muitos pacientes com distúrbios em um desses órgãos (por exemplo, DRC) morrem de uma complicação relativa ao outro (por exemplo, IC) antes que a falha primária atinja sua extensão máxima. Isto é, cada órgão disfuncional tem a capacidade de iniciar e perpetuar uma

injúria mútua através de fatores hemodinâmicos, neuroendócrinos e mecanismos celulares de feedback (Husain-Syed *et al.*, 2015).

Os cardiomiócitos demonstram ter a capacidade de promover danos em órgãos distantes (por exemplo, danos renais - IRA) através de alterações na resposta inata do sistema imunológico, na sinalização neuroendócrina, e possivelmente, na libertação de produtos metabólicos, tais fatores culminam em lesão isquêmica. Entre estes estão interleucina (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF-  $\alpha$ ), que podem induzir a expressão de molécula de adesão celular vascular -1 (ICAM-1), uma molécula de adesão intracelular que promove a diapedese de leucócitos para interstício, reduzindo a funcionalidade ventricular esquerda por, presumivelmente, induzir hipóxia e apoptose de cardiomiócitos. Além disso, se houver IRA concomitante, células tubulares renais podem contribuir ainda mais para que o nível circulante de citocinas inflamatórias aumente (Husain-Syed *et al.*, 2015).

A incidência de doença cardíaca estrutural é elevada em pacientes humanos com avançada DRC, particularmente aqueles em estágio terminal de doença renal (ESRD), necessitando de diálise. Em grandes estudos observacionais, mais de 80% dos pacientes com DRC são reportados como tendo doença cardiovascular. Esta observação é de relevância clínica fundamental, pois a principal causa de morte em pacientes com insuficiência renal terminal é devido a doenças cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e morte súbita cardíaca (Chawla *et al.*, 2014).

Hospitalização por IC aguda está associada com altas taxas de morbidade e mortalidade. Dados de vários estudos demonstram que aproximadamente 20-40% dos pacientes humanos com IC aguda desenvolvem IRA de acordo com critérios RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease*) (Palazzuoli *et al.*, 2015). Recentes ensaios demonstram que cerca de 40% dos pacientes hospitalizados devido à IC apresentaram um aumento da creatinina sérica e redução da TFG (Palazzuoli *et al.*, 2015).

No estudo de Weiner *et al.*, 2004, a disfunção renal foi fortemente associada à mortalidade em pacientes humanos estáveis com falha cardíaca. Esta também é frequentemente mencionada como uma potencial consequência da insuficiência cardíaca em cães, como previamente mostrado em modelos experimentais de IC canina, especialmente os induzidos por estimulação ventricular rápida (Seymour *et al.*, 1994).

Na DRC e, particularmente na ESRD, 3 principais mecanismos induzem e exacerbam a cardiomiopatia: sobrecarga de volume, sobrecarga de pressão e a presença de fatores não hemodinâmicos associados com DRC. Estes fatores não hemodinâmicos são diversos e incluem a ativação do SRAA, estresse oxidativo, inflamação e estimulação de fatores de pro-

fibrogênicos. Estes mecanismos patológicos podem causar efeitos diretos e imediatos, afetando a longo prazo a progressão da doença nos pacientes (Chawla *et al.*, 2014).

O estresse oxidativo tem sido descrito como a última via comum de lesão patológica em vários sistemas, predominantes no coração, no pulmão e nos rins, sendo a acumulação destes produtos metabólicos resultantes e a incapacidade orgânica de se adaptar as espécies relativas de oxigênio capaz de promover a ativação do sistema imune via mecanismos pró-inflamatórios e/ou pró-fibróticos, os quais resultam em anormalidades funcionais e estruturais, que, conseqüentemente, provocam morte celular (Husain-Syed *et al.*, 2015).

Quanto à fisiopatologia da IC aguda, o comprometimento da função cardíaca sistólica e diastólica resulta em várias alterações hemodinâmicas, como diminuição do débito cardíaco e do enchimento vascular arterial. Estas alterações levam, num primeiro momento, a uma diminuição da pressão sistêmica e da perfusão renal, o que ocasiona a ativação de mecanismos compensatórios neuroendócrinos. (Palazzuoli *et al.*, 2015).

A vasoconstrição venosa é apenas uma parte dos efeitos em cascata de mecanismos compensatórios que culminam na sobrecarga de líquidos, tendo efeitos prejudiciais sobre a função ventricular esquerda, a congestão pulmonar, a sobrecarga ventricular direita com afastamento das válvulas tricúspides e o enchimento do ventrículo esquerdo (Husain-Syed *et al.*, 2015).

Na IC, a insuficiência renal tem sido tradicionalmente descrita como uma consequência da hipoperfusão renal devido ao baixo débito cardíaco. No entanto, a maioria das hospitalizações em medicina humana por descompensação da IC ocorrem em decorrência da congestão venosa pulmonar e sistêmica ao invés da hipoperfusão (Husain-Syed *et al.*, 2015).

A DRA poderia ser uma consequência da congestão abdominal e venosa provocada pela IC. Isto é largamente demonstrado por estudos que revelam uma relação quase linear entre alterações basais da creatinina sérica e pressão venosa central (Palazzuoli *et al.*, 2015). Este fato foi demonstrado recentemente por Metra *et al.* 2012 que concluiu que o aumento de creatinina sérica em pacientes humanos cardiopatas hospitalizados está somente relacionado com mau prognóstico quando este ocorre na presença de sinais de congestão venosa.

Na DRC, recentemente, foi relatado a avaliação do índice de pulsatilidade renal (PI) através do método Doppler. Este índice, dependente da resistência e rigidez da artéria renal, é um fator de prognóstico de função renal. Na IC congestiva, pode ocorrer a elevação de PI renal devido à vasoconstrição da arteríola renal eferente, que ocorre durante a dilatação dos vasos aferentes. Esta ação é um mecanismo compensatório com o objetivo de manter a

pressão de filtração, aumentar a fração de filtração e preservar a TFG e o FSR em condições de baixo débito cardíaco e baixa pressão de perfusão renal. Este mecanismo homeostático pode ser capaz de proteger a função renal na presença apenas de um ligeiro a moderado comprometimento de vazão cardíaca, isto porque, uma grave redução da função cardíaca não teria a capacidade de manter uma adequada TFG. Neste caso, a função renal torna-se dependente do débito cardíaco e do FSR, isto é, sofre influencia de fatores pré-renais. Assim como acontece com a arteríola eferente, a arteríola aferente também pode ser afetada devido a um aumento de pressão de pulso renal, portanto, se esta pressão se encontra aumentada, significa que a arteríola aferente e a resistência vascular renal estão elevadas e o FSR e a TFG estão em queda. Uma vez que a rigidez arterial está aumentada em pacientes com IC congestiva, este mecanismo poderia, pelo menos em parte, explicar a piora da função renal nestes pacientes e a elevada PI aferente (Cicoira *et al.*, 2013).

Finalmente, a pressão intra-abdominal elevada tem recentemente sido debatida como um fator causal na progressão da SCR. Portanto, o aumento da pressão intra-abdominal reduz a complacência abdominal levando ao colapso de órgãos devido ao reduzido retorno venoso e à congestão do parênquima. Além disso, a pressão intra-abdominal elevada pode contribuir para o aumento da pressão venosa central que, conseqüentemente, diminui a perfusão dos órgãos (Palazzuoli *et al.*, 2015).

### 3.3.1 Mecanismos envolvidos na Síndrome Cardiorenal

Entre os mecanismos envolvidos na SCR, estão ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), efeitos parácrinos e endócrinos de mediadores biológicos, como a vasopressina e os peptídeos natriuréticos, desequilíbrios entre o óxido nítrico e radicais superóxidos, inflamação sistêmica e apoptose (Simões e Silva *et al.*, 2008).

#### 3.3.1.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O SRAA atua tanto no coração quanto nos rins: em nível cardíaco provoca espessamento de células musculares cardíacas e vasculares, hipertrofia e fibrose cardíaca, aumento da atividade trombótica e aterosclerótica e retenção de líquidos em nível pré-capilar (aumento do volume intravascular) (Palazzuoli *et al.*, 2015; Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010). Em nível renal, o SRAA induz à retenção de sódio e de água nos túbulos coletores distais, à redistribuição do fluxo de sangue intrarrenal, à redução do fluxo sanguíneo medular, à glomerulosclerose, à fibrose tubular, à vasoconstrição arterial aferente e eferente e ao

aumento da excreção urinária de potássio e de hidrogênio (Palazzuoli *et al.*, 2015; Reusch, Schellenberg e Wenger, 2010).

A exacerbada resposta do sistema nervoso simpático (SNS) promove a retenção de sódio e de água, assim como, induz a vasoconstrição periférica com intuito de aumentar o volume do plasma e do débito cardíaco. Estas respostas mal-adaptativas resultam em fibrose e hipertrofia cardíaca, no aumento dos níveis de angiotensina II, que leva a uma piora da congestão e uma maior retenção de líquidos sistêmicos devido ao seu efeito sobre os rins (Palazzuoli *et al.*, 2015).

Nesse contexto, a Ang II, considerada o principal mediador biológico do SRAA, atua seletivamente em receptores angiotensinérgicos (AT) dos tipos 1 e 2. O receptor AT1 é responsável pela maioria das ações fisiológicas e fisiopatológicas do SRAA, cuja ativação resulta em vasoconstrição renal e sistêmica, secreção de aldosterona, potenciação da atividade do SNS, retenção renal de sódio e de água, estimulação da secreção de arginina vasopressina (AVP) e hipertrofia e hiperplasia de células-alvo. Além desses efeitos que culminam com a elevação da pressão arterial, a Ang II produz ações lesivas aos vasos sanguíneos, tais como aumento do potencial oxidativo do tecido vascular, efeitos pró-trombóticos intrínsecos e estímulo à adesão, migração e proliferação de leucócitos e outras células inflamatórias aos sítios de lesão, levando à formação de fibrose. As funções do receptor AT2 incluem inibição do crescimento celular, promoção da diferenciação celular e do reparo tecidual, apoptose e proteção contra isquemia (Simões e Silva *et al.*, 2008).

Descobertas recentes evidenciam a existência de um eixo contra-regulador da SRAA composto pela enzima conversora 2 (ECA2), principal formador da Ang-(1-7) (Donoghue *et al.*, 2000; Tipnis *et al.*, 2000). Esta se encontra em concentração elevada em diversos compartimentos do néfron, incluindo nos túbulos proximais, nos túbulos distais e nos ductos coletores isolados. Além das complexas ações tubulares, a Ang-(1-7) também está envolvida na regulação da hemodinâmica renal, por meio de vasodilatação das arteríolas aferentes, aumento do fluxo sanguíneo renal e atenuação do efeito vasopressor da Ang II. Esses achados sugerem a possibilidade de que a Ang-(1-7) também atue como um regulador da pressão intraglomerular e provavelmente exerça também efeito antiproliferativo e antifibrótico (Simões e Silva *et al.*, 2008).

### 3.3.1.2 Peptídeos natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos tem importantes ações cardiovasculares, renais, endócrinas e parácrinas, sendo descritos como peptídeo atrial natriurético (ANP), peptídeo natriurético do

tipo B (BNP), peptídeo natriurético do tipo C (CNP) e peptídeo natriurético do tipo D (DNP). O ANP e o BNP são produzidos nos átrios e ventrículos do coração e secretados quando há distensão e alongamento da parede ventricular e atrial e ativação neuroendócrina e elevação da PA. Seus efeitos agudos são o aumento da TFG e da excreção renal de sódio e de água, bem como supressão da secreção de renina e de aldosterona (modulação do SRAA). Os seus principais efeitos cardiovasculares são vasodilatação venosa e a arterial, e, indiretamente, inibem os efeitos vasoconstritores da Ang II, das catecolaminas e das ETs, aumentam a permeabilidade vascular e promovem efeitos antiinflamatórios, antiproliferativos e antifibróticos (Simões e Silva *et al.*, 2008).

Pacientes com IC congestiva apresentam quantidades aumentadas de ANP e BNP no plasma, cujos níveis circulantes correlacionam-se com o grau de disfunção cardíaca (Woodard e Rosado, 2007; Yoshimura *et al.*, 1993), entretanto, apesar deste aumento, seus efeitos hemodinâmicos e renais estão aparentemente bloqueados por provável resistência periférica (Woodard e Rosado, 2007; Silver, 2006). Diante desses resultados, alguns estudos têm sugerido a mensuração de ANP e de BNP no diagnóstico de pacientes com IC (Simões e Silva *et al.*, 2008). O NT-pró-BNP plasmático tem sido relatado como um biomarcador para a detecção de doença cardíaca e avaliação da gravidade da IC congestiva em cães e gatos (Ettinger *et al.*, 2012; Tominaga *et al.*, 2011; Wess *et al.*, 2011).

O BNP também é usado como fator de prognóstico para hipertensão arterial, provavelmente devido ao aumento da tensão da parede ventricular que eleva a regulação do gene pré-pro-BNP (Husain-Syed *et al.*, 2015). Os NPs são biomarcadores estabelecidos de diagnóstico e prognóstico da IC, no entanto, os níveis aumentados destes podem ser decorrentes também de IRA ou DRC atribuída à reduzida depuração renal. Além disso, pacientes com IC associada à DRC apresentam níveis mais elevados de peptídeos natriuréticos dentro de cada classe NYHA - *New York Heart Association* em comparação com pacientes cardiopatas sem lesão renal (Palazzuoli *et al.*, 2015).

Dentre os potenciais contribuintes para elevações do BNP e do NT-pró-BNP no cenário da SCR estão o aumento do estresse da parede miocárdica, a hipertrofia ventricular esquerda, a presença de doença coronariana e a remodelação cardíaca (Palazzuoli *et al.*, 2015). McCullough *et al.* (2003) avaliou a relação da função renal com alterações nos níveis de BNP, observando em humanos que o nível fisiológico é  $\leq 100$  pg/ml, entretanto este aumenta três vezes mais em pacientes com TFG estimada  $\leq 60$  ml/min/m<sup>2</sup>. Portanto, de fato, há indícios de que as doenças cardíacas e renais estão intrinsecamente ligadas, tendo os

peptídeos natriuréticos o potencial de servir como uma ferramenta de diagnóstico e de prognóstico valioso em vários tipos de SCR (Palazzuoli *et al.*, 2015).

Em relação à função renal, o ANP e o BNP promovem efeitos glomerulares e tubulares: os efeitos tubulares incluem inibição da reabsorção proximal de sódio, bloqueio da reabsorção de sódio nos ductos coletores medulares, inibição da ação da Ang II nos túbulos proximais e antagonismo sobre a vasopressina nos ductos coletores corticais. Em pacientes saudáveis, a administração de ANP produz aumento da fração de filtração, por promover o relaxamento das células mesangiais, e mantém ou eleva a TFG, por meio de vasodilatação das arteríolas aferentes e, possivelmente, de vasoconstrição das arteríolas eferentes. A resposta renal aos efeitos do ANP e do BNP encontra-se reduzida em pacientes com IC, possivelmente em virtude da baixa pressão de perfusão renal devido ao débito cardíaco reduzido (Simões e Silva *et al.*, 2008).

#### 3.3.1.3 Arginina vasopressina

A AVP é um mediador neuroendócrino potencialmente importante na insuficiência cardíaca e nos estados de hipernatremia, pois está diretamente relacionada ao aumento da reabsorção de água livre nos ductos coletores, com consequente redução na concentração sérica de sódio, além de promover vasoconstrição e, possivelmente, aumentar a contratilidade miocárdica. Em situações fisiológicas, o principal estímulo para a secreção de AVP é a elevação da osmolalidade plasmática, no entanto, a liberação desta também pode ocorrer em resposta a reduções do volume intravascular efetivo ou da PA, em contrapartida, situações opostas às descritas inibem a secreção de AVP pela hipófise posterior. Vale ressaltar que níveis persistentemente elevados da Ang II podem contribuir para a secreção de AVP em determinadas condições patológicas, como na IC, a qual exerce um efeito de *feedback* positivo sobre o SRAA. (Simões e Silva *et al.*, 2008).

Em pacientes com IC compensada, ocorre vasoconstrição sistêmica e renal contrabalançada pela vasodilatação induzida pelos peptídeos natriuréticos (LeJemtel e Serrano, 2007). Em contrapartida, na IC descompensada, há um desequilíbrio do tônus vascular com predomínio dos efeitos vasoconstritores sistêmicos e renais, sendo assim, a AVP produz aumento da pós-carga, com consequente prejuízo da função do ventrículo esquerdo, aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio e redução da perfusão de órgãos (Simões e Silva *et al.*, 2008). Em humanos com ICC, as alterações hemodinâmicas e a diminuição do débito cardíaco tem como consequência a ativação de sistemas neuroendócrinos que podem afetar a função renal, resultando em uma redução TFG (Nicolle *et al.*, 2007).

A elevação dos níveis de AVP plasmáticas pode gerar hiponatremia em condições patológicas, particularmente na IC, como também tem efeitos sobre o aumento da pré-carga (Simões e Silva *et al.*, 2008). Estudos recentes têm detectado concentrações plasmáticas de AVP mais elevadas em pacientes com IC se comparados a indivíduos saudáveis (LeJemtel e Serrano, 2007).

### 3.3.2 Marcadores de diagnóstico na Síndrome Cardiorrenal

Não há um critério diagnóstico padronizado e uma abordagem uniforme para a prevenção e tratamento, portanto, é obrigatório definir um padrão de laboratório preciso e específico durante as fases iniciais da SCR. As ferramentas clínicas e bioquímicas atualmente disponíveis são incapazes de diagnosticar uma lesão renal imediatamente após o insulto ao órgão (Palazzuoli *et al.*, 2015). Portanto, há grande interesse em identificar mais precocemente biomarcadores que possam estratificar corretamente o grau de lesão renal e o risco de desenvolver DRC (Peres *et al.*, 2013).

Dentre os parâmetros laboratoriais mais utilizadas para o diagnóstico da IRA estão a creatinina sérica, seguido da análise de uréia sérica, excreção fracionada de sódio e a proteinúria. Entretanto, estudos reportam que testes de rotina de função renal baseados na creatinina, uréia e débito urinário são desatualizados devido à falha destes na identificação precoce de estágios de injúria estrutural e funcional dos rins (Peres *et al.*, 2013).

A creatinina sérica é o principalmente marcador de filtração glomerular, sendo este insensível e não confiável para diagnosticar lesão renal tubular na ausência de significativa de redução na TFG (Palazzuoli *et al.*, 2015). O aumento da concentração de compostos nitrogenados não proteicos (azotemia), geralmente ureia e creatinina, ocorre somente quando 75% da função total dos néfrons é perdida (Braun, Lefebvre e Watson, 2003), o que pode ser dias após a ocorrência do insulto renal (Palazzuoli *et al.*, 2015), do mesmo modo, a queda da creatinina sérica também é tardia após início da recuperação da TFG (Peres *et al.*, 2013).

A creatinina pode aumentar durante o tratamento para IC aguda, pois os pacientes podem estar tendo reduções transitórias no FSR e, portanto, o que ocorre é uma mudança funcional na filtração renal, o que deve ser temporária e benigna, ao contrário de dano ou injúria tubular renal aguda que irá levar à perda de néfrons funcionais (Palazzuoli *et al.*, 2015).

A taxa de produção de ureia não é constante, podendo estar elevada devido a uma dieta rica em proteína ou a um dano tecidual decorrente de hemorragia, trauma ou terapia com

glicocorticoides. Por outro lado, uma dieta com baixos níveis de proteínas e/ou doença hepática avançada podem reduzir a ureia sem modificar a TFG (Peres *et al.*, 2013).

A albuminúria afeta cerca de 20-30% dos pacientes humanos com IC, particularmente aqueles com DRC associada. Diabetes, hipertensão, obesidade também estão relacionados com o aumento da albuminúria. Em pacientes com DRC, considera-se que a correção da albuminúria deva ser alvo da terapia, sendo esta estritamente relacionada com a PA e distúrbios metabólicos (Palazzuoli *et al.*, 2015).

O BNP e seus precursores NT-pró-BNP são hormônios secretados predominantemente pelos ventrículos, tendo suas concentrações circulantes elevadas em pacientes com IC aguda ou crônica (Palazzuoli *et al.*, 2015). Os pacientes humanos com DRC têm níveis mais elevados de BNP em comparação aqueles de mesma idade e sexo que apresentam função renal normal, o que representa provavelmente tanto uma produção cardíaca de BNP aumentada devido à hipertensão subclínica, sobrecarga de volume e cardiomiopatia, quanto diminuição da depuração renal. O aumento circulatório é mais notavelmente detectado com NT-pró-BNP do que com BNP (Husain-Syed *et al.*, 2015).

A troponina é uma enzima sérica, cujo aumento reflete uma consequência direta da perda de miócitos devido à morte por necrose ou por apoptose, levando a disfunção e hipertrofia cardíaca progressiva. Os mecanismos de liberação da Troponina em pacientes com IC são multifatoriais e incluem: alta pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, redução da pressão de perfusão das coronárias, ativação de citocinas inflamatórias, apoptose celular ou disritmias incluindo taquicardia e necrose. Esta se torna aumentada também na presença de IRA devido à ativação inflamatória e ao repentino aumento do estresse da parede cardíaca provocada pela ativação de mecanismos compensatórios. A mensuração desta é possível, pois, segundo estudos experimentais, os miócitos necróticos e apoptóticos, isto é, miócitos que perdem a integridade do sarcolema, se tornam permeáveis à passagem de moléculas de Troponina. Um estudo da PREVEND - *Prevention of Renal and Vascular ENd-stage Disease*, mostra que a alta sensibilidade à Troponina T está associada com redução da TFG e aumento da excreção urinária de albumina. Isto sugere que níveis elevados de Troponina em pacientes com DRC (Estágios 1-3) devem também ser considerados como tendo risco potencial futuro de desenvolver eventos cardiovasculares (Palazzuoli *et al.*, 2015).

## 4 TRATAMENTO DE DOENÇAS RENAIIS

### 4.1 Estadiamento da DRC

O estadiamento da doença é realizado após o diagnóstico da DRC, sendo importante lembrar que o aumento da concentração de creatinina no sangue isolada não é diagnóstico de DRC (International renal interest society, 2013a; 2013b).

As diretrizes clínicas atuais para diagnóstico, prognóstico e tratamento da DRC em cães e em gatos são largamente baseadas no estadiamento da doença. Estas são elaboradas pela *International Renal Interest Society* (IRIS; [www.iris-kidney.com](http://www.iris-kidney.com)) e divididas em 4 estágios pelo sistema IRIS de DRC, baseados na concentração sérica de creatinina, na magnitude da proteinúria, na UPC e na PA sistêmica (Tabelas 5, 6 e 7, respectivamente) (Polzin, 2013).

A divisão em 4 estágios de DRC é baseada inicialmente na mensuração de creatinina sérica (Tabela 5), avaliada em pelo menos 2 ocasiões no paciente estável, isto é, obtidos enquanto este está bem hidratado e em jejum de pelo menos 12 horas, devendo, idealmente, ser determinada ao longo de várias semanas com intuito de confirmar pelo menos a estabilidade a curto prazo da função renal. O estadiamento IRIS DRC é, na sequência, é dividido em subestágios com base na UPC e na PA (Tabela 6 e 7, respectivamente), e, da mesma forma descrita para creatinina sérica, determinações múltiplas são necessárias para refletir com precisão o estágio da doença (Polzin, 2013).

O início do estágio 2 IRIS DRC, em cães, foi definido por alguns autores como tendo valores de creatinina sérica abaixo do limite superior do intervalo de referência estipulado pelos laboratórios (International renal interest society, 2013a; 2013b).

Tabela 5 – Estadiamento da DRC quanto à concentração sérica de creatinina.

Estágio	Creatinina sérica μmol/l mg/dl		Comentários
	Cães	Gatos	
Risco 1	< 125 <1.4	<140 <1.6	Não azotêmico. Algumas anormalidades renais presentes (por exemplo, inadequada capacidade de concentrar urina, palpação renal ou achado de imagem anormal, proteinúria de origem renal, resultados anormais de biopsia renal e creatinina sérica aumentada em amostras colhidas em série.
Risco 2	125 - 180 1.4 - 2.0	140 - 250 1.6 - 2.8	Azotemia renal ligeira e sinais clínicos geralmente leves ou ausentes.
Risco 3	181 - 440 2.1 - 5.0	251 - 440 2.9 - 5.0	Azotemia renal moderada. Sinais clínicos extra-renais podem estar presentes.
Risco 4	> 440 > 5.0	> 440 > 5.0	Risco aumentado de apresentar sinais clínicos e crise urêmica.

Fonte: INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2013c.

A UPC deve ser medida em todos os casos, no entanto, a proteinúria pode se encontrar diminuída com a piora da disfunção renal, podendo ser, portanto, menos frequentes em animais nos estágios 3 e 4 (International renal interest society, 2013b). Antes de executar a UPC, o sedimento urinário deve ser confirmado como sendo inativo (desprovida de células) e ausente de hemorragia; a cultura deve ser estéril, pois uma infecção do trato urinário pode estar associada a um aumento não glomerular da proteinúria; e os níveis séricos de proteínas plasmáticas na medição de rotina não devem apresentar alterações (International renal interest society, 2013c; Polzin, 2013).

A persistência de proteinúria deve ser confirmado com base em pelo menos três amostras de urina recolhida durante um período de pelo menos 2 semanas. A média destas determinações deve ser utilizada para classificar o paciente como não proteinúrico (NP), incerto (PI) ou proteinúrico (P) (Tabela 6). Vale ressaltar que pacientes com proteinúria persistente pertencentes ao subestágio PI devem ser reavaliado dentro de 2 meses e reclassificados adequadamente (International renal interest society, 2013c).

Tabela 6 – Estadiamento da DRC quanto à magnitude da proteinúria.

Valor UPC		Subestágio
Cães	Gatos	
< 0.2	< 0.2	Não proteinúrico (NP)
0.2 - 0.5	0.2 - 0.4	Proteinúria incerta (PI)
> 0.5	> 0.4	Proteinúria (P)

Fonte: INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2013c.

De acordo com os valores de PA é determinado o grau de risco de lesões a órgãos alvo (Tabela 7). A classificação final em subestágios deve contar com múltiplas determinações. De preferência, preconiza-se que as visitas do paciente à clínica sejam em dias separados, entretanto também é aceitável a aferição durante uma mesma visita, desde que se tenha um intervalo de pelo menos 2 horas entre as determinações (International renal interest society, 2013c).

Tabela 7 – Estadiamento da doença renal crônica quanto aos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (mm Hg) associado ao grau de risco de lesões a órgãos alvo.

PAS	PAD	Adaptação disponível para algumas raças de cães	Subestágio de pressão arterial
< 150	< 95	< 10 mm Hg acima do valor de referência	0 Risco mínimo
150 - 159	95 - 99	10 - 20 mm Hg acima do valor de referência	1 Risco baixo
160 - 179	100 - 119	20 - 40 mm Hg acima do valor de referência	2 Risco moderado
≥ 180	≥ 120	≥ 40 mm Hg acima do valor de referência	3 Risco alto
Não há evidência de dano/complicações a órgãos alvo (nc) Evidência de dano/complicações a órgãos alvo (c) Pressão arterial não mensurada (RND - risco não determinado) Tratado (T)			

Fonte: INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2013c.

#### 4.2 Prognóstico e tratamento da DRC

O prognóstico da DRC em cães nos estágios 3 e 4 IRIS DRC é reservado, pois a doença tende a ser progressiva. A maioria dos cães com DRC dessa gravidade irá morrer ou sofrer eutanásia devido à doença. Os cães normalmente sobrevivem por meses ou um a dois

anos, dependendo da severidade da sua doença renal, no entanto, o tempo de sobrevivência pode ser marcadamente melhorado com a terapêutica adequada. Tipicamente, a DRC progride mais lentamente em gatos do que em cães. Além disso, alguns gatos com DRC parecem ter a função renal estável durante muitos meses ou anos, muitas vezes morrendo de causas não relacionadas à DRC (Polzin, 2013).

#### 4.2.1 Dieta terapêutica

Com base em resultados de ensaios clínicos, a utilização de dietas especiais para pacientes nefropatas é a intervenção terapêutica mais apropriada para melhorar a sobrevivência a longo prazo e qualidade de vida de pacientes em estágios 3 e 4 IRIS DRC. Estes apoiam fortemente o efeito benéfico das dietas para pacientes renais na prevenção do aparecimento de uremia e morte prematura devido a complicações da DRC. Essas dietas projetadas especificamente para cães e gatos com DRC são diferentes das dietas de manutenção típicas, incluindo reduzido teor de proteína, fósforo e sódio; elevado teor de vitamina B, fibra solúvel e densidade calórica; efeito neutro no equilíbrio ácido-base; suplementação de omega-3 (ácidos graxos poli-insaturados); e adição de antioxidantes. Além disso, as dietas para pacientes felinos renais são suplementadas com potássio. A dieta de manutenção ou sênior possuem quantidades mais baixas de proteína, não sendo um substituto satisfatório para a alimentação para cães e gatos com DRC (Polzin, 2013).

Vale ressaltar que para cães e gatos não há nenhuma evidência de que a redução de sódio da dieta possa reduzir a PA, e se a redução de sódio for tentada, deve ser realizada de forma gradual e em combinação com a terapia farmacológica (International renal interest society, 2013a; 2013b).

#### 4.2.2 Manejo dos sinais gastrointestinais de uremia

A redução do apetite com diminuição da ingestão de alimentos, náuseas, vômitos, estomatite urêmica (halitose), hemorragia gastrointestinal, diarreia e colite hemorrágica são complicações gastrointestinais comuns de cães e de gatos em estágios 3 e 4 IRIS DRC. Embora não haja dados para apoiar uma recomendação de intervenção farmacológica para melhorar o apetite de cães e de gatos com DRC, drogas antieméticas (por exemplo, citrato de maropitant e ondansetrona), bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub> (por exemplo, famotidina, ranitidina) ou antagonistas de bomba de hidrogênio (por exemplo, omeprazol), protetores de mucosa (por exemplo, sucralfato) e estimulantes de apetite (por exemplo, mirtazapina, ciproheptadina) podem ser usados numa tentativa de aumentar a ingestão de alimentos

(Polzin, 2013). Contudo, para felinos, são necessárias novas investigações sobre a utilização destes fármacos para determinar se eles são úteis para o gerenciamento de distúrbios gastrointestinais por DRC e uremia (International renal interest society, 2013a).

#### 4.2.3 Manutenção da hidratação

Pacientes com DRC podem ter prejuízo na capacidade de concentração de urina (International renal interest society, 2013a; 2013b). Os gatos com DRC parecem ser particularmente suscetíveis à desidratação crônica, uma complicação comum desta doença, que muitas vezes resulta na deterioração da função renal e episódios de crise urêmica aguda. Portanto, a falta de acesso a uma boa qualidade água potável, doenças intercorrentes e certas condições ambientais podem promover a desidratação por limitar a ingestão de líquidos ou por facilitar as perdas de fluido (por exemplo, febre, vômitos ou diarreia). Embora os proprietários queixem-se frequentemente de poliúria em cães e gatos com DRC, realizar retenção de água nestes pacientes é inadequado e potencialmente perigoso. A desidratação crônica pode promover a anorexia, letargia, fraqueza, constipação, azotemia pré-renal e predispor a IRA (Polzin, 2013).

Os pacientes, principalmente os DRC no estágio IRIS 3 e 4, devem receber fluidos parenterais conforme necessário, tendo como objetivo corrigir e prevenir novos episódios de desidratação e os seus efeitos clínicos (International renal interest society, 2013a; 2013b; Polzin, 2013). Para tal, faz-se o uso de soluções isotônicas (por exemplo, Ringer Lactato) por via intravenosa, além de fornecer água fresca ao paciente em todos os momentos (International renal interest society, 2013a; 2013b).

Entretanto, quando se trata da administração crônica a longo prazo de fluidoterapia, pode se utilizar a via subcutânea em pacientes com sinais consistentes de desidratação recorrente (fraca evidência apoiando esta última recomendação) (International renal interest society, 2013a; 2013b; Polzin, 2013). Os fluidos de manutenção utilizados para manter o estado de hidratação têm reduzida concentração de sódio (30-40 mmol/l). Já o potássio, devido a perdas excessiva atribuídas à DRC, pode ser adicionado ao fluido de escolha (cerca de 13 mmol/l) para garantir que as necessidades diárias sejam supridas (International renal interest society, 2013a; 2013b).

Os principais benefícios de fluidoterapia subcutânea incluem a melhora do apetite e da atividade e a redução de episódios de constipação. Nem todos os pacientes com DRC requerem ou se beneficiarão da administração crônica de fluidos, sendo a decisão de recomendar tal prática avaliada caso a caso. Para realização da fluidoterapia subcutânea deve-

se utilizar uma solução equilibrada de eletrólitos (por exemplo, Ringer Lactato) a cada 1-3 dias conforme a necessidade (Polzin, 2013).

O volume a ser administrado por via subcutânea depende do tamanho do paciente, um gato geralmente requer aproximadamente 75-150 mL/dose, contudo, se a resposta clínica do paciente for abaixo da esperada, a dose pode cautelosamente ser aumentada. A solução equilibrada de eletrólitos não oferece água livre, portanto, uma abordagem fisiologicamente mais adequada seria fornecer água através de uma sonda de alimentação. Por fim, a resposta à fluidoterapia subcutânea deve ser monitorada através da avaliação seriada do estado de hidratação, dos sinais clínicos e da função renal, caso não seja detectável a melhora destes parâmetros, a necessidade deve ser reavaliada (Polzin, 2013).

#### 4.2.4 Manejo da hiperfosfatemia

Uma vez que os rins são a principal via de excreção de fósforo, o declínio da função renal resulta em retenção deste. A retenção de fósforo em excesso no corpo pode promover hiperparatiroidismo secundário renal, mineralização de tecidos e de progressão DRC, tendo, o aumento das concentrações no soro associadas ao aumento da mortalidade em pessoas, gatos e cães com DRC (Polzin, 2013).

A redução da ingestão de fosfato em pacientes em estágio 2, 3 e 4, com objetivo de manter uma concentração de fosfato no plasma  $< 1,5$  mmol/L ou  $< 4,6$  mg/dl, mas acima de  $0,9$  mmol/L ou  $> 2,7$  mg/d é benéfica para pacientes com DRC. Uma concentração de fosfato sérico mais realista pós-tratamento seria manter a concentração deste em cães e gatos do estágio 3 de DRC  $< 1,6$  mmol/L (5,0 mg/dL) e do estágio 4  $< 1,9$  mmol/L (6,0 mg/dl). Para que este objetivo seja alcançado, podem ser tomadas algumas medidas, como a restrição de fosfato da alimentação, como também, se a concentração de fosfato no plasma estiver elevada mesmo após a restrição através da dieta [felinos  $> 1,5$  mmol/L ou 5 mg/dL (estágio 2),  $> 1,6$  mmol/L ou 5 mg/dL (estágio 3) e  $> 1,9$  mmol/L ou 6,0 mg/dL (estágio 4); cães  $> 1,5$  mmol/L ou 4,6 mg/dL (estágio 2),  $> 1,6$  mmol/L ou 5 mg/dL (estágio 3) e  $> 1,9$  mmol/L ou 6,0 mg/dL (estágio 4)], pode-se administrar aglutinantes de fosfato entérico (por exemplo, hidróxido de alumínio, carbonato de alumínio, carbonato de cálcio, acetato de cálcio e carbonato de lantânio) (International renal interest society, 2013a; 2013b).

O ligante de fosfato intestinal mais comumente usado em cães e gatos contém alumínio e hidróxido, óxido ou sais de carbonato. Vários sais de cálcio (acetato, carbonato, citrato) e de lantânio (carbonato) também têm sido usados. Embora o alumínio seja geralmente bem tolerado e seguro em cães e gatos, casos de toxicidade com aparecimento de

sinais neurológico e de microcitose têm sido relatados em cães com DRC avançada tratados com doses elevadas de alumínio. Independentemente do quelante utilizado, eles devem ser dosados "ao efeito", portanto, a terapia inicia-se geralmente na extremidade inferior da dose recomendada e, posteriormente, ajustada para cima a cada 4-6 semanas até que o alvo terapêutico seja alcançado, sendo a dose inicial recomendada de 30-100 mg/kg/dia para hidróxido de alumínio, carbonato de alumínio e óxido de alumínio. Os quelantes de fósforo a base de cálcio podem promover hipercalcemia, logo, as concentrações de cálcio sérico devem ser monitorizadas, tendo como recomendação a dosagem de 60-90mg/kg/dia para o acetato de cálcio e 90-150 mg/kg/dia para o carbonato de cálcio. A dose inicial para carbonato de lantânio é de 30 mg/kg/dia (Polzin, 2013).

A microcitose e/ou fraqueza muscular generalizada sugerem toxicidade ao alumínio, e, caso estejam sendo utilizados aglutinantes contendo alumínio, sugere-se mudar para uma outra forma de aglutinante de fosfato (International renal interest society, 2013a; 2013b)

Aproximadamente 4-6 semanas após o início da dieta terapêutica, a concentração de fósforo sérico deve ser medida para determinar se o tratamento atingiu o objetivo. A falha para atingir a concentração alvo no soro após 4-8 semanas indica que a adição de um quelante intestinal de fosfato deve ser considerada (Polzin, 2013). As doses do aglutinante de fosfato devem ser administradas ao efeito e divididas em refeições (misturadas com a comida), sendo a dose necessária variável de acordo com o estágio IRIS DRC. Após o início do tratamento, deve-se realizar o monitorando das concentrações de cálcio e fosfato sérico a cada 4-6 semanas até que este se mantenha estável (International renal interest society, 2013a; International renal interest society, 2013b). As amostras de soro obtidas devem ser recolhidas após 12 horas de jejum para evitar hiperfosfatemia pós-prandial. (Polzin, 2013).

#### 4.2.5 Acidose metabólica

A decisão para o tratamento da acidose metabólica deve se basear na avaliação laboratorial do estado ácido-básico do paciente, de preferência com base na hemogasometria. A acidose metabólica tem o potencial de promover a progressão da DRC, ocorrendo em menos de 10% dos gatos em estágio 2 e 3 de DRC e quase 50% dos gatos com sinais evidentes de uremia. Recentemente, a terapia com bicarbonato em pessoas com DRC tem sido relatada por retardar tal progressão e melhorar o *status* nutricional (Polzin, 2013).

Caso seja constatada acidose metabólica nos pacientes em estágio 2 - 4 IRIS DRC, bicarbonato sérico ou CO<sub>2</sub> total <16 mmol/L (gatos) e <18 mmol/L (cães), pode-se suplementar 1-2 mmol/kg/dia ao efeito com bicarbonato de sódio por via oral ou gluconato de

potássio/citrato de potássio se houver hipocalcemia, com objetivo de manter bicarbonato sérico/CO<sub>2</sub> total na faixa de 16 a 24 mmol/L (gatos) e 18 a 24 mmol/L (cães) (International Renal Interest Society, 2013a; 2013b).

#### 4.2.6 Manejo da Hipocalcemia

A hipocalcemia é relativamente comum em gatos em estágio 2 e 3 IRIS DRC com uma prevalência reportada de 20-30%. Em contraste, a hipocalcemia é menos comum entre gatos com estágio 4 IRIS DRC, aparentemente porque a acentuada redução na TFG promove hipercalcemia. Enquanto a causa da hipocalcemia em gatos com DRC não é completamente esclarecida, a ingestão/suplementação inadequada de potássio aumenta a perda urinária e estimula mais o SRAA. Além disso, a amlodipina pode promover a hipocalcemia em alguns gatos com DRC (Polzin, 2013).

No trato urinário, os sinais clínicos de hipocalcemia incluem lesão renal progressiva e poliúria/polidipsia, já os sinais clínicos sistêmicos variam de acordo com a extensão da redução na concentração de potássio no sangue: hipocalcemia leve é frequentemente assintomática, hipocalcemia moderada (2,5 - 3,0 mmol/L ou mEq/L) pode ser associada com fraqueza muscular generalizada e letargia e hipocalcemia severa (<2,5 mmol/L ou mEq/L) pode ser associado com evidente miopatia hipocalcêmica. Recomenda-se geralmente que os gatos com hipocalcemia persistente abaixo 3,5-4,0 mmol/L ou mEq/L recebam suplementação de potássio (fraca evidência) (Polzin, 2013).

A substituição oral é o caminho mais seguro e preferencial para a administração de potássio, portanto o gluconato de potássio ou citrato de potássio são os suplementos preferidos, sendo o cloreto de potássio não recomendado, pois é acidificante e intragável. Dependendo do tamanho do gato e gravidade da hipocalcemia, a dose do gluconato de potássio varia de 2-6 mmol/L ou mEq/L por dia, já o citrato de potássio é inicialmente administrado numa dose de 40-60 mg/kg/dia dividida em 2-3 administrações (vantagem de proporcionar alcalinização simultânea). Se miopatia hipocalcêmica está presente, esta geralmente se resolve dentro de 1-5 dias após o início da suplementação com potássio por via oral ou parenteral, e depois disso, a dosagem de potássio deve ser ajustada com base na resposta clínica do paciente e as determinações do potássio sérico. O ideal seria monitorar a concentração de potássio sérico a cada 7-14 dias e ajustar a dose, no entanto não está claro se todos os gatos requerem ou se beneficiam da suplementação de potássio a longo prazo. O valor de suplementação de potássio "profilático" em gatos normocalcêmicos não está estabelecido (Polzin, 2013).

#### 4.2.7 Manejo da anemia

A anemia no DRC é em sua maioria uma consequência da diminuição da capacidade dos rins em produzir a quantidade suficiente de eritropoetina (EPO), no entanto, a perda de sangue iatrogênica e espontânea, a má nutrição e a reduzida vida útil dos glóbulos vermelhos podem também contribuir para essa anemia. Dentre os sinais clínicos mais importantes de anemia em cães e gatos com DRC estão a letargia e o apetite reduzido (Polzin, 2013).

Mais recentemente, tem havido um interesse crescente no papel patogênico da deficiência absoluta ou relativa de EPO contribuindo para uma anemia mais pronunciada em pacientes com IC crônica do que seria esperado para aqueles com insuficiência renal isolada (Nohria *et al.*, 2008). Além disso, a ativação de receptores de EPO no coração pode protegê-lo contra apoptose, fibrose e inflamação (Fu e Arcasoy, 2007; Riksen, Hausenloy e Yellon, 2008). Portanto, estudos clínicos preliminares mostram que agentes estimuladores de EPO em pacientes com IC crônica, DRC e anemia levam à melhora da função cardíaca, redução no tamanho do ventrículo esquerdo e a redução do BNP (Leszek e Kruszewski, 2008).

As opções de tratamento para a anemia no DRC incluem a terapia de reposição hormonal de EPO, que é geralmente a mais eficaz, no entanto a resposta terapêutica ótima exige uma abordagem de todos os fatores que contribuem para a anemia do paciente. Os produtos de reposição de EPO mais comumente empregados em cães e gatos incluem a eritropoetina humana recombinante (rhEPO) e darbepoetina alfa (DPO). Embora a primeira promova de forma confiável o aumento do hematócrito em cães e gatos DRC com anemia, pode ocorrer o desenvolvimento de anticorpos contra EPO, tornando-a ineficaz, portanto, como consequência, esta não é geralmente recomendada para cães e gatos com DRC. A DPO tem uma forma de ação prolongada, aproximadamente 3 vezes mais do que rhEPO, superando a rhEPO como o produto atualmente recomendado para utilização em cães. Além disso, tem-se observado que a utilização de DPO em cães e gatos anêmicos DRC pode gerar menor suscetibilidade a indução de anticorpos anti-EPO (Polzin, 2013).

A terapia com DPO inclui uma fase de indução e de manutenção. A fase de indução é concebida para corrigir anemia, enquanto a fase de manutenção sustenta o hematócrito ao nível normal para o resto da vida do animal, sendo a dose de indução recomendada de 1,0 µg/kg uma vez por semana até que o alvo do hematócrito seja atingido. Normalmente, o aumento do hematócrito ocorre no prazo de 2-3 semanas. Devido ao fato de que o efeito da DPO é forte, se recomenda a suplementação de ferro parenteral no momento que se inicia esta terapia, podendo ser administrado ferro-dextrano por via intramuscular na dose de 50 mg para gatos e 50-300 mg para cães. Uma vez que o intervalo alvo do hematócrito tenha sido atingido

(25-30 vol%), a frequência de administração pode ser reduzida para uma vez cada 2-3 semanas e a dose ajustada para manter o hematócrito dentro do alvo. Este deve ser mensurado semanalmente durante a fase de indução (para evitar a sobredosagem), a cada duas semanas durante a transição para a fase de manutenção e mensalmente uma vez alcançado a fase de manutenção, no entanto o custo deste monitoramento pode ser caro para alguns proprietários (Polzin, 2013).

Não está claro com que frequência a suplementação de vitamina B12 pode ser necessária em cães tratados com DPO, no entanto, pode se medir seus níveis sanguíneos, podendo ter esta um efeito útil no tratamento da anemia, especialmente se a resposta ao DPO é menor do que a prevista (Polzin, 2013).

#### 4.2.8 Manejo da proteinúria

O manejo padrão para proteinúria em cães e gatos com DRC é iniciar a terapia com uma dieta terapêutica renal e administração de iECA com o objetivo terapêutico de reduzir a UPC ou, idealmente, alcançar o padrão de referência da espécie. A dosagem inicial recomendada para os iECA enalapril e benazepril em cães e gatos com DRC é de 0.25 a 0.5 mg/kg via oral a cada 12-24 horas. O benazepril tem sido o medicamento de escolha em relação ao enalapril, pois o primeiro é metabolizado em sua maioria pelo fígado ao invés do rim (Polzin, 2013).

Os gatos com proteinúria e hipoalbuminemia provavelmente compartilham o mesmo risco tromboembólico que os cães, no entanto, a aspirina (ácido acetilsalicílico) é difícil de ser usada em gatos para alcançar um efeito seletivo e antiplaquetário, sendo o uso deste medicamento em felinos (1 mg/kg a cada 72 horas) sugerida quando a albumina plasmática estiver inferior a 20 g/L ou 2 g/dL. Para cães, sugere-se baixas doses de ácido acetilsalicílico (1-5 mg/kg uma vez por dia) caso a albumina plasmática se encontre inferior a 20 g/L ou 2 g/dL (International Renal Interest Society, 2013a; 2013b).

O manejo padrão para proteinúria em cães e gatos com DRC é iniciar a terapia com uma dieta para pacientes renais e administrar um iECA com o objetivo terapêutico de reduzir a UPC no mínimo pela metade ou, idealmente, alcançar o padrão de referência da espécie. A dosagem inicial recomendada para os iECA (enalapril e benazepril) em cães e gatos com DRC é de 0.25 a 0.5 mg/kg via oral a cada 12-24 horas. O benazepril tem sido o medicamento de escolha em relação ao enalapril, pois o primeiro é metabolizado em sua maioria pelo fígado ao invés do rim (Polzin, 2013).

Ocasionalmente, a terapia com iECA está associada com um marcado declínio da função renal (TFG), portanto, a creatinina sérica deve ser mensurada antes e 1-2 semanas após o início terapia (Polzin, 2013). Declínios pequenos da função renal sem oscilações nos níveis de creatinina sérica não são motivos de preocupação, entretanto os aumentos amplos ou progressivos desta devem levar a uma reavaliação da terapia (Polzin, 2013). O efeito benéfico do uso de enalapril na progressão da DRC em cães foi relatado utilizando uma dosagem de 2,0 mg/kg/dia (Grodecki *et al.*, 1997). Vale ressaltar que o potássio sérico deve ser monitorado juntamente com a terapia com iECA, pois esta pode causar, reconhecidamente, hipercalemia como efeito colateral, o que pode limitar o aumento da dose (Polzin, 2013).

A resposta a qualquer tratamento para reduzir a hipertensão glomerular, pressão de filtração e proteinúria, deve ser monitorada em intervalos por meio da relação UPC (International renal interest society, 2013c).

## **5 TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDÍACAS**

Além do tratamento farmacológico, outro aspecto importante da terapia para cães com IC é a modificação nutricional, evitando excessos alimentares (por exemplo, sódio) e a prevenindo deficiências nutricionais (por exemplo, taurina e vitaminas do complexo B). Além disso, certos nutrientes podem ter benefícios além de seus efeitos nutricionais, como é o caso dos antioxidantes e dos ácidos graxos n-3 (Slupe, Freeman e Rush, 2008).

No entanto, um dos aspectos mais importantes do cuidado de cães com falha cardíaca é manter o peso e a condição corporal num patamar aceitável (Slupe, Freeman e Rush, 2008). Sendo assim, a caquexia cardíaca ou perda de massa magra, é uma síndrome comum em cães com IC, em que mais de 50% destes que apresentam cardiomiopatia dilatada (CMD) e IC tem algum grau de caquexia cardíaca (Freeman *et al.*, 1998). Esta é um problema multifatorial que resulta na diminuição da ingestão de alimentos, no aumento do requerimento energético e no aumento da produção de citocinas inflamatórias, afetando a força, a função imunológica e sobrevivência dos pacientes (Freeman e Roubenoff, 1994).

Tão comum quanto à caquexia em cães com falha cardíaca, um problema ainda mais comum na população é a obesidade, em que mais de um terço dos cães dos EUA apresentam-se acima do peso ou obesos (Lund *et al.*, 2006). A obesidade não aumenta o risco de doença arterial coronária em cães como acontece em humanos, mas pode ter efeitos adversos sobre o débito cardíaco, a função pulmonar, a PA e a frequência cardíaca numa variedade de espécies.

Portanto, a perda de peso é normalmente recomendada para cães obesos com IC (Slupe, Freeman e Rush, 2008).

### 5.1 Tratamento farmacológico

Os inibidores da PDE III, tais como pimobendan e levosimendan, melhoraram a PA pulmonar por meio de suas ações diretas sobre o coração e a vasculatura pulmonar, sendo usado no tratamento da IC em cães com doença de válvula mitral e hipertensão pulmonar venosa. Os inibidores de PDE III provocam vasodilatação de grandes e pequenas artérias pulmonares (Kellihan e Stepien, 2012).

O pimobendan é um derivado benzimidazole com propriedades inotrópicas e vasodilatadoras periféricas (Inodilatadores). Este exerce efeito inotrópico positivo através da inibição da PDE-III e do aumento da sensibilidade do cálcio intracelular nos miofilamentos cardíacos, melhorando assim a contratilidade (Fitton e Brogden, 1994). A inibição da PDE III e PDE V produz dilatação venosa e arteriolar (Mathew e Katz, 1998)

Os inibidores da fosfodiesterase V (PDE V) são vasodilatadores arteriais pulmonares (sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil e avanafil). O Sildenafil, além de melhorar de forma direta a hipertensão pulmonar através da vasodilatação da artéria pulmonar (melhorando a funcionalidade do VD), também tem demonstrado benefícios sobre a função cardíaca esquerda, pois apresenta uma redução da espessura e massa da parede ventricular esquerda e melhora da função sistólica e diastólica do VE por meio de mecanismos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos (Kellihan e Stepien, 2012).

Os Bloqueadores de canais de cálcio (CCB) constituem um grupo heterogêneo de drogas, existindo quatro famílias distintas: os derivados das diidropiridinas (por exemplo, nifedipina, felodipina, lacidipina e amlodipina), dos benzotiazepínicos (por exemplo, diltiazem), das fenilalquilaminas (por exemplo, verapamil) e tetralol (por exemplo, mebefradil) (Oigman *et al.*, 1998).

Os CCB desempenham ações distintas sobre o sistema cardiovascular, podendo ser mais específicos e potentes na musculatura vascular arterial sistêmica, coronariana e miocárdica ou no sistema de condução cardíaca. Estes promovem regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhoram o desempenho diastólico do VE (efeito inotrópico negativo), entretanto alguns antagonistas, como o verapamil e o diltiazem, devem ser evitados na presença de falência ventricular esquerda, pois podem deteriorar a função sistólica (Oigman *et al.*, 1998).

Os CCB reduzem significativamente a resistência vascular periférica, mantendo o débito cardíaco normal sem comprometer a função sistólica e promovem vasodilatação coronariana e sistêmica. Em decorrência de tais eventos, observa-se ativação de mecanismos reflexos indesejáveis, principalmente o aumento da atividade reflexa simpática, elevando a frequência cardíaca (Oigman *et al.*, 1998).

Na circulação renal, ainda são controversos os benefícios hemodinâmicos dos CCB. Há vasodilatação mais acentuada na arteríola aferente em relação à eferente, o que determina maior fluxo ao glomérulo e, conseqüentemente, aumento na pressão intraglomerular. Essa situação hemodinâmica é indesejável, podendo resultar em agressão às células glomerulares e mesangiais. Contudo, tal fato não acontece na prática, pois apesar da maior dilatação da arteríola aferente, a acentuada queda da PA sistêmica reduz o impacto hemodinâmico sobre o glomérulo (Oigman *et al.*, 1998).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos (BB) (por exemplo, propranolol e atenolol) tem efeito antiarrítmico, reduzem a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio do miocárdio e aumentam o tempo de perfusão coronária pelo prolongamento da diástole, tendo efeitos favoráveis sobre a isquemia miocárdica (Cleland e Dargie, 1988).

Os Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) (por exemplo, benazepril e enalapril) impedem a conversão de Ang I para o potente vasoconstritor Ang II, sendo dessa forma particularmente efetivos no tratamento da hipertensão arterial (Antonaccio, 1982). Como os demais iECA, o enalapril causa uma diminuição da resistência vascular periférica sem alterar a frequência cardíaca (Todd e Heel, 1986).

Os iECA, ocasionalmente, podem provocar um agravamento da função renal, hipercalcemia, hipotensão, tosse, e, raramente, angioedema. (Mcmurray *et al.*, 2012). No entanto, os iECA e os ARB podem ser usados com cautela em pacientes com DRC com função renal adequada (TFG), desde que a creatinina sérica e o potássio estejam controlados. Em relação aos pacientes com ESRD e, em especial, aos que apresentam anúria e tendência a hipercalemia, a administração de iECA ou de ARB pode ser problemática (Ronco *et al.*, 2008).

É importante ressaltar que os iECA não danificam o rim, mas sim provocam uma modificação hemodinâmica intrarrenal e reduzem a TFG, protegendo o rim através da redução da hiperfiltração patológica. Nesses casos, a menos que a função renal se estabilize, ou surjam outras situações perigosas (isto é, hipotensão, hipercalemia) a continuação do tratamento com iECA e com ARB pode ser viável (Ronco *et al.*, 2008).

Os antagonista de receptores mineralocorticoides (MRA), como a espironolactona e a Eplerenona, têm função de bloquear receptores onde se ligam a aldosterona e outros corticosteroides, sendo caracterizados MRA, podendo ser utilizado, provavelmente, em benefício de todos pacientes com IC sistólica. A Espironolactona e a Eplerenona são também considerados diuréticos poupadores de potássio (Mcmurray *et al.*, 2012).

Os bloqueador de receptor de angiotencina II (ARB) (por exemplo, losartan) atuam também no SRAA através do bloqueio específico dos receptores AT1 da Ang II, possuindo eficácia semelhante aos iECA. Nos casos de hipertensão arterial refratária associada à IC e com contraindicação ao uso de iECA ou ARB, a hidralazina pode ser utilizada em associação aos nitratos. (Dahlof, Devereux e Kjeldsen, 2002).

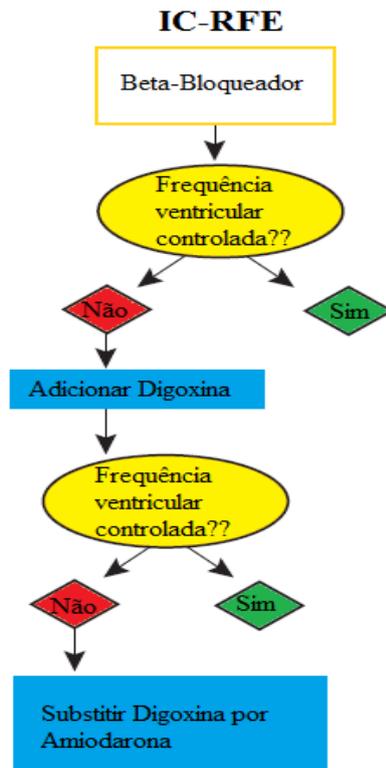
A amiodarona é um fármaco que pertence à classe 3 dos antiarrítmicos (Julian *et al.*, 1997). Tem um amplo espectro de indicações, sendo eficaz no tratamento de arritmias supraventricular, nodal e ventricular. Além de ser um potente antiarrítmico é um dos poucos que pode ser utilizado com segurança na disfunção ventricular esquerda grave (Singh *et al.*, 1995).

## **5.2 Tratamento recomendado para insuficiência cardíaca com reduzida fração de ejeção (IC-RFE)**

Há consenso de que os tratamentos para IC-RFE são complementares e que um BB (por exemplo, propranolol) e um iECA (por exemplo, enalapril) devem ser ambos iniciados o mais cedo possível após o diagnóstico de IC-RFE. Isto porque os iECA têm um efeito modesto sobre a remodelação ventricular esquerda, já os BB muitas vezes levam a uma melhoria substancial da remodelação ventricular e da FE. Além disso, os BB são anti-isquêmicos, e, provavelmente, mais eficazes na redução do risco de morte cardíaca súbita (Mcmurray *et al.*, 2012). Em pacientes com IC, a digoxina desacelera a frequência ventricular, devido ao bloqueio da estimulação simpática. Estas drogas também produzem aumento do fluxo sanguíneo, diminuição da resistência vascular, dilatação venosa e redução da pressão venosa central e da frequência cardíaca (Rahimtoola, 2004).

Para o controle da frequência ventricular em pacientes com IC-RFE (Figura 2), é preferível a utilização de BB do que digoxina, pois este último não prove o controle da frequência durante exercício. Além disso, os BB têm efeito desejável sobre a mortalidade e morbidade na IC sistólica. A combinação de BB e digoxina é mais efetiva do que o uso isolado de BB no controle da frequência ventricular em repouso (Mcmurray *et al.*, 2012).

Figura 2 – Fluxograma para terapia de manutenção sugerida para o controle de frequência ventricular em pacientes com IC-RFE.



Fonte: McMurray *et al.*, 2012

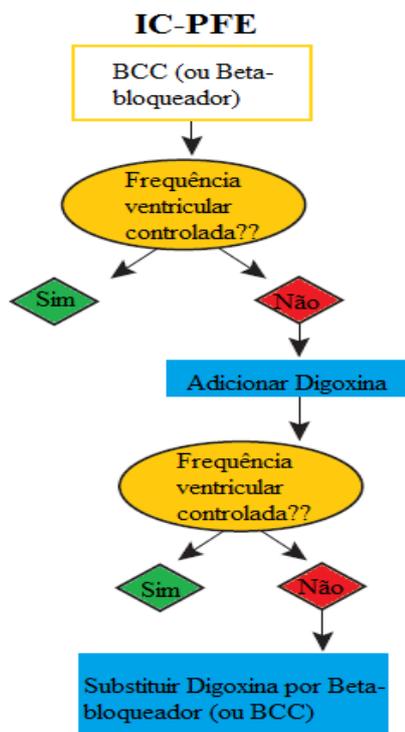
### 5.3 Tratamento recomendado para insuficiência cardíaca com preservada fração de ejeção (IC-PFE)

Os BB também podem ser usados para controlar a frequência ventricular em pacientes com IC-PEF e fibrilação atrial. Em pacientes com IC-PFE, o uso de CCB (por exemplo, verapamil e diltiazem) é uma alternativa eficaz como substituto ao uso de BB, sendo a utilização de CCB não recomendada em pacientes com IC-RFE devido ao sua ação inotrópica negativa e depressora sobre a função sistólica do VE. A combinação de digoxina e CCB é mais efetiva do que o uso isolado de CCB no controle da frequência ventricular em repouso (Figura 3) (McMurray *et al.*, 2012).

Em alguns pacientes cardiopatas, o volume sistólico não tem como ser aumentado, e a taquicardia relativa ou absoluta compensatória tem um papel importante na sustentação do débito cardíaco, podendo o bloqueio de tal taquicardia compensatória (por exemplo, uso de

BB) favorecer ao choque cardiogênico. Não somente por esta razão, o uso de BB sozinho ou em combinação com CCB é uma preocupação em pacientes doentes renais, devido à excreção destes por via renal, devendo ser dada atenção à preservação da função renal talvez com o mesmo vigor que se aplica a tentativa de salvar e proteger o músculo cardíaco. A insuficiência renal aguda não deve inibir a administração lenta, cuidadosa e titulada de BB num momento posterior, uma vez que o paciente esteja hemodinamicamente estável (por exemplo, correção do baixo débito cardíaco) (Ronco *et al.*, 2008).

Figura 3 – Fluxograma para terapia de manutenção sugerida para o controle de frequência ventricular em pacientes com IC-PFE.



Fonte: McMurray *et al.*, 2012

#### 5.4 Tratamento não recomendado para IC-RFE e IC-PFE

Os CCB podem ser úteis no controle da frequência ventricular em pacientes com IC, como também no tratamento da hipertensão e isquemia do miocárdio, no entanto esta recomendação não se aplica a pacientes com IC-REF, pois pode ocorrer agravamento do quadro (McMurray *et al.*, 2012).

O uso de ARB combinado com iECA e MRA não é recomendado devido ao risco de disfunção renal (redução da TFG) e hipercalemia. Portanto, caso forem utilizados diuréticos que aumentam a excreção de potássio em combinação com iECA e MRA (ou ARB), a reposição de potássio normalmente não é necessária (Mcmurray *et al.*, 2012).

A espironolactona e eplerenona podem causar hipercalemia e piora da função renal, podendo, somente, serem utilizados em pacientes com função renal adequada e potássio sérico normais, sendo o monitoramento sérico de eletrólitos e da função renal obrigatório. Logo, casos de hipercalemia grave podem ocorrer se diuréticos poupadores de potássio forem tomados juntamente com iECA (ou ARB) e MRA (Mcmurray *et al.*, 2012).

A TFG é reduzida na maioria dos pacientes com IC, especialmente em casos avançado da doença cardíaca. Os bloqueadores do SRAA (iECA, ARB e MRA) com frequência causam uma queda pequena da TFG, portanto, a menos que esta redução seja marcante, não há necessidade de interrupção do tratamento (Mcmurray *et al.*, 2012).

Os diuréticos tiazidas podem ser menos eficazes em pacientes com uma TFG muito baixa, podendo, certos fármacos excretados pelos rins (por exemplo, digoxina, insulina e heparina de baixo peso molecular) se acumularem em doentes com insuficiência renal (Mcmurray *et al.*, 2012).

## 6 CONCLUSÃO

Pode se perceber neste trabalho a forte ligação entre coração e rins por meio da ativação de mecanismos sistêmicos que repercutem sobre a pressão arterial. Ambos os órgãos tem, portanto, um papel fundamental sobre a manutenção do débito cardíaco e da perfusão tecidual, mesmo que, muitas vezes, paguem um preço alto por tal compensação. Em animais de companhia, são necessários maiores estudos clínicos para estabelecer valores normais de pressão arterial com base em raça, idade, sexo e técnica de medição, assim como, estabelecer a magnitude do aumento da pressão arterial para que a intervenção, os benefícios e os efeitos adversos da terapia anti-hipertensiva se justifiquem. Como visto neste revisão, a interação entre coração e rins abrange uma série de mecanismos complexos e representa um ciclo vicioso que é prejudicial para ambos os órgãos. O tratamento destes órgãos é direcionado para identificação, erradicação e tratamento da causa primária, além da correção de marcadores biológicos através da fluidoterapia invasiva e do uso de drogas suporte como inotrópicos e vasopressores.

## REFERÊNCIAS

- AGHEL, A. *et al.* Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 16, n. 1, p. 49–54, 2010.
- ANTONACCIO, M. J. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 22, p. 57–87, 1982.
- BROWN, S. *et al.* 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.
- BROWN, S. A *et al.* Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. **American journal of veterinary research**, v. 62, n. 3, p. 375–83, 2001.
- BROWN, S. A. *et al.* Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 3, p. 321–327, 2003.
- CHAWLA, L. S. *et al.* Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: Proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI workgroup. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 13, p. 1246–1252, 2014.
- CICOIRA, M. *et al.* Renal arterial pulsatility predicts progression of chronic kidney disease in chronic heart. **International journal of cardiology**, v. 10, p. 3050-3051, 2013.
- CLELAND, J. G. F.; DARGIE, H. J. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. **The American Journal of Cardiology**, v. 62, n. 2, 1988.
- CULSHAW, G. J. *et al.* Endothelin in Nondiabetic Chronic Kidney Disease: Preclinical and Clinical Studies. **Seminars in Nephrology**, 2015.
- DAHLOF, B.; DEVEREUX, B. R.; KJELDSSEN, S. E. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for end point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. **ACC Current Journal Review**, v. 11, n. 5, p. 26, 2002.
- DAY, T. K.; MUIR, W. W.  $\alpha$ 2-adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 1, p. 136–141, 1993.
- DONOGHUE, M. *et al.* A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. **Circulation Research**, v. 87, n. 5, p. e1–e9, 2000.
- DRECHSLER, C. *et al.* Galectin-3, Renal Function, and Clinical Outcomes: Results from the LURIC and 4D Studies. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 26, n. 9, p. 2213–21, 2015.

ELLIOTT, J. *et al.* Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. **The Journal of small animal practice**, v. 42, n. 3, p. 122–129, 2001.

ETTINGER, S. J. *et al.* 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.

FINCO, D. R. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. **Journal of veterinary internal medicine/American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 3, p. 289–294, 2004.

FITTON, A.; BROGDEN, R. N. Pimobendan. A review of its pharmacology and therapeutic potential in congestive heart failure. **Drugs & aging**, v. 4, n. 5, p. 417–41, 1994.

FONAROW, G. C. *et al.* Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. **Archives of internal medicine**, v. 168, n. 8, p. 847–854, 2008.

FREEMAN, L. M. *et al.* Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. **Journal of veterinary internal medicine/American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 6, p. 440–8, 1998.

FREEMAN, L. M.; ROUBENOFF, R. The nutrition implications of cardiac cachexia. **Nutrition reviews**, v. 52, n. 10, p. 340–7, 1994.

FU, P.; ARCASOY, M. O. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced apoptosis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 354, n. 2, p. 372–378, 2007.

GRODECKI, K. M. *et al.* Treatment of X-linked hereditary nephritis in samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. **Journal of Comparative Pathology**, v. 117, n. 3, p. 209–225, 1997.

HENIK, R. A.; SNYDER, P. S.; VOLK, L. M. Treatment of systemic hypertension in cats with amlodipine besylate. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 33, n. 3, p. 226–234, 1997.

HILLEGE, H. L. *et al.* Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. **Circulation**, v. 102, n. 2, p. 203–210, 2000.

HUSAIN-SYED, F. *et al.* Cardio-pulmonary-renal interactions: A multidisciplinary approach. **Journal of the American College of Cardiology**, 2015.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Treatment Recommendations for CKD in Cats (2013). **Novartis animal health**, p. 1–14, 2013a.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Treatment Recommendations for CKD in Dogs (2013). **Novartis animal health**, p. 1–13, 2013b.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Staging of CKD (modified 2013).

**Novartis animal health**, n. modified, p. 1–8, 2013c.

JOHNSON, D. W.; CRAVEN, A. M.; ISBEL, N. M. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: An evidence-based review. **Hemodialysis International**, 2007.

JULIAN, D. G. *et al.* Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. **Lancet**, v. 349, n. 9053, p. 667–674, 1997.

KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 149–164, 2012.

LEJEMTEL, T. H.; SERRANO, C. Vasopressin dysregulation: Hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure. **International Journal of Cardiology**, 2007.

LESZEK, P.; KRUSZEWSKI, M. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with cardiorenal anemia syndrome. **American Heart Journal**, 2008.

LOGAR, C. M.; HERZOG, C. A.; BEDDHU, S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 325, n. 4, p. 214–227, 2003.

LOUTZENHISER, R.; BIDANI, A.; CHILTON, L. Renal myogenic response: Kinetic attributes and physiological role. **Circulation Research**, v. 90, n. 12, p. 1316–1324, 2002.

LUND, E. M. *et al.* Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Dogs from Private US Veterinary Practice. **Intern J Appl Res Vet Med**, v. 4, n. 2, p. 177–186, 2006.

MACKINNON, A. C. *et al.* Regulation of transforming growth factor- $\beta$ 1-driven lung fibrosis by galectin-3. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 185, n. 5, p. 537–546, 2012.

MATHEW, L.; KATZ, S. D. **Calcium sensitising agents in heart failure** *Drugs and Aging*, 1998.

MATHUR, S. *et al.* Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 6, p. 833–839, 2002.

MCCULLOUGH, P. A. *et al.* B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 41, n. 3, p. 571–9, 2003.

MCMURRAY, J. J. V *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Journal of Heart Failure**, 2012.

METRA, M. *et al.* Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function.

**Circulation: Heart Failure**, v. 5, n. 1, p. 54–62, 2012.

MÜLLER, D. N.; DERER, W.; DECHEND, R. Aliskiren - Mode of action and preclinical data. **Journal of Molecular Medicine**, 2008.

NICOLLE, A. P. *et al.* Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 1, p. 943–949, 2007.

NOHRIA, A. *et al.* Cardiorenal Interactions. Insights From the ESCAPE Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 13, p. 1268–1274, 2008.

OIGMAN,W; FRITSCH,M.T. Antagonistas de canais de cálcio. **HiperAtivo**, v.5, n.2, p. 104-109,1998.

PALAZZUOLI, A. *et al.* Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type 1 cardio-renal syndrome detection. **Internal and Emergency Medicine**, v. 10, n. 5, p. 543–554, 2015.

PERES, L.A.B. Biomarcadores da injúria renal aguda. **J. Bras. Nefrol.**, v.35, n.3, p.229-236, 3013.

POLZIN D. *et al.* Clinical benefit of calcitriol in canine chronic kidney disease. **ACVIM Forum**, 2005.

POLZIN, D. J. Clinical Practice Review Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical CareJ Vet Emerg Crit Care**, v. 23, n. 232, p. 205–215, 2013.

PONIATOWSKI, B. *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. **Kidney & blood pressure research**, v. 32, n. 2, p. 77–80, 2009.

RAHIMTOOLA, S. H. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. **Circulation**, 2004.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, 2010.

RIKSEN, N. P.; HAUSENLOY, D. J.; YELLON, D. M. Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection. **Trends in Pharmacological Sciences**, 2008.

RONCO, C. *et al.* Cardiorenal Syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, 2008.

RONCO, C. *et al.* Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. **European Heart Journal**, 2010

SANTOS, R. A S.; FERREIRA, A. J.; SIMÕES E SILVA, A. C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. **Experimental physiology**, v.

93, n. 5, p. 519–527, 2008.

SEYMOUR, A. A. *et al.* Hemodynamic, renal, and hormonal effects of rapid ventricular pacing in conscious dogs. **Laboratory animal science**, v. 44, n. 5, p. 443–452, 1994.

SILVER, M. A. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 15, n. 1, p. 14–21, 2006.

SIMÕES E SILVA, A.N. *et al.* Peptídeos e interação coração-rim. **Rev Bras Hipertensão**. v.15, n3, p. 134-143, 2008.

SINGH, S. N. *et al.* Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. **The New England journal of medicine**.

SLUPE, 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 / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 3, p. 561–5, 2008.

SNYDER, P. S. Amlodipine: A Randomized, Blinded Clinical Trial in 9 Cats with Systemic Hypertension. **J Vet Intern Med**, v. 12, p. 157–162, 1998.

SNYDER, P. S.; SADEK, D.; JONES, G. L. Effect of amlodipine on echocardiographic variables in cats with systemic hypertension. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 1, p. 52–56, 2001.

TIPNIS, S. R. *et al.* A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 43, p. 33238–33243, 2000.

TODD, P. A.; HEEL, R. C. Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. **Drugs**, v. 31, n. 3, p. 198–248, 1986.

TOMINAGA, Y. *et al.* The diagnostic significance of the plasma N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide concentration in asymptomatic cats with cardiac enlargement. **The Journal of veterinary medical science/the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 73, n. 8, p. 971–5, 2011.

WEINER, D. E. *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 15, n. 5, p. 1307–15, 2004.

WESS, G. *et al.* Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 2, p. 237–244, 2011.

YOSHIMURA, M. *et al.* Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. **Circulation**, v. 87, n. 2, p. 464–469, 1993.